

# DESARROLLO DE UN MEDICAMENTO DE LIBERACIÓN PROLONGADA

Tesis de Doctorado

OMAR MARTIN

2012

## CAPITULO N° 1

### OBJETIVO

#### INDICE

1.0.0.0 OBJETIVO GENERAL

2.0.0.0 PRINCIPIO ACTIVO

3.0.0.0 DOSIS Y RANGO TERAPEUTICO

4.0.0.0 FORMAS FARMACEUTICAS SOLIDAS CONTENIENDO ACIDO VALPROICO

5.0.0.0 EL ACIDO VALPROICO COMO ACIDO DEBIL

6.0.0.0 RESUMEN FARMACOLOGICO

7.0.0.0 FARMACOCINETICA

8.0.0.0 PRESENTACIONES COMERCIALES DE MEDICAMENTOS SOLIDOS

ORALES CONTENIENDO ACIDO VALPROICO

9.0.0.0 PERFILES DE LIBERACION IN VITRO DE MEDICAMENTOS DEL

MERCADO URUGUAYO

10.0.0.0 MODELO PREDICTIVO DE LA ABSORCION IN VIVO

11.0.0.0 DISEÑO ESTRATEGICO DEL MEDICAMENTO DE LIBERACION

MODIFICADA INNOVADOR

12.0.0.0 ASPECTOS FARMACOTECNICOS

13.0.0.0 MODELO MATEMATICO DE LA MATRIZ

14.0.0.0 TRANSPOSICION INDUSTRIAL

### 1.0.0.0 OBJETIVO GENERAL

El objetivo del presente trabajo es el diseño de un comprimido de liberación modificada conteniendo Acido Valproico como principio activo. Tratándose de un fármaco de estrecho margen terapéutico se busca asegurar al máximo la presencia del mismo en plasma en niveles sensiblemente menores a los tóxicos y superiores a los mínimos necesarios para ejercer su acción terapéutica. Entre las variadas aplicaciones de este principio activo – algunas de reciente descubrimiento - se encuentra la protección de manifestaciones psico-somáticas de la epilepsia, el tratamiento de desórdenes bipolares y de la migraña.

Esta tesis se desarrolló en el marco de un proyecto conjunto con Laboratorio ATHENA, fabricante de productos farmacéuticos y sustentado en un Convenio Específico firmado entre el mismo y FUNDAQUIM (Fundación para el Progreso de la Química). La mencionada empresa ya comercializa medicamentos de liberación inmediata conteniendo ácido valproico.

### 2.0.0.0. PRINCIPIO ACTIVO

El primer uso importante conocido del ácido valproico (Figura 1) fue en el combate de la epilepsia por lo cual integra el grupo de los fármacos que se denominan anticonvulsivantes. Su uso fue aprobado por primera vez en 1978 y se denomina también ácido propilpentanoico, ácido propilvalérico o también ácido di-n-propil acético.

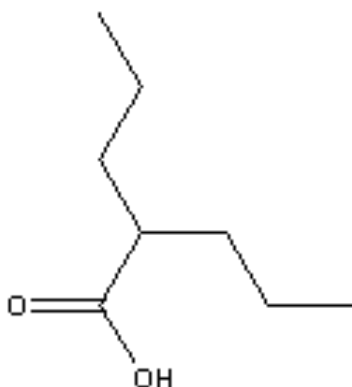


Figura 1

El ácido valproico se presenta como líquido incoloro a amarillo pálido, algo viscoso y de olor característico. Muy poco soluble en agua. Su estado de agregación no parece el ideal como para emplearlo como principio activo en formas farmacéuticas sólidas. Es así que ha dado origen a varios “ingredientes activos” que lo contienen entre los cuales se encuentran:

Valpromida

Amida del Acido Valproico

Valproato de Sodio

Sal sódica del Acido Valproico

Valproato de Magnesio

Sal magnésica del Acido Valproico

Divalproato de sodio

bis (2-propilpentanoato) de sodio e  
hidrógeno oligomérico

La valpromida es una prodroga del ácido valproico y si bien aparece descrita en fuentes de la literatura <sup>1,2</sup>, no aparece frecuentemente como ingrediente activo en medicamentos comerciales. Lo mismo se puede decir del valproato magnésico.

La sal de sodio del ácido valproico - que es la más conocida - es un sólido de gran higroscopicidad lo cual dificulta notablemente su empleo en la fabricación de formas farmacéuticas sólidas. Dadas sus características, su manejo en la práctica farmacotécnica es muy dificultoso además de comprometer seriamente la estabilidad de los medicamentos preparados con ella. Es así que se han realizado los mayores esfuerzos para lograr la síntesis de derivados que permitan un fácil manejo desde el punto de vista farmacotécnico.

#### DIVALPROATO DE SODIO

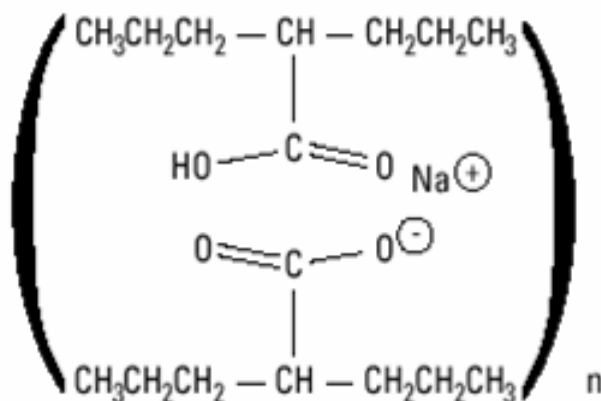


Figura 2

El Divalproato de sodio<sup>3,4</sup>(Figura 2) es un compuesto de coordinación estable que se presenta como un polvo blanco de olor característico. En este producto se pueden apreciar sub-unidades de la asociación ácido valproico - valproato de sodio repetidas “n” veces dando lugar a un oligómero. Este último tiene características físicas y físico-químicas muy favorables lo cual lo transforma en la opción ideal para el desarrollo de formas farmacéuticas sólidas conteniendo ácido valproico como principio activo. Muy destacable es el hecho de que no es higroscópico.

Los ingredientes activos precursores de ácido valproico dan lugar al ácido libre a nivel gastro - intestinal. Independientemente del ingrediente activo que se emplee en la fabricación de una especialidad cuyo principio activo es el ácido valproico, la potencia, concentración o dosificación de la misma se expresa indefectiblemente en ácido valproico.

El ácido valproico genera por metabolización dos metabolitos activos tan potentes como él: los ácidos 2-propil 2-pentenoico y 2-propil 4-pentenoico pero solo el primero se acumula en encéfalo y plasma en grado importante.

### 3.0.0.0 DOSIS Y RANGO TERAPEUTICO

Las dosis manejadas tradicionalmente en formas farmacéuticas sólidas orales a base de ácido valproico son 250 y 500 mg. La Figura 3 muestra la variación de las concentraciones en plasma de ácido valproico con el tiempo, en un régimen de dosis múltiples cuando se administran las citadas formas farmacéuticas de liberación inmediata o retardada. Estas últimas son aquellas en que la forma sólida se ha recubierto con una película gastroresistente de forma tal que el producto se comienza a liberar recién cuando llega al duodeno, es decir luego de salir del estómago.

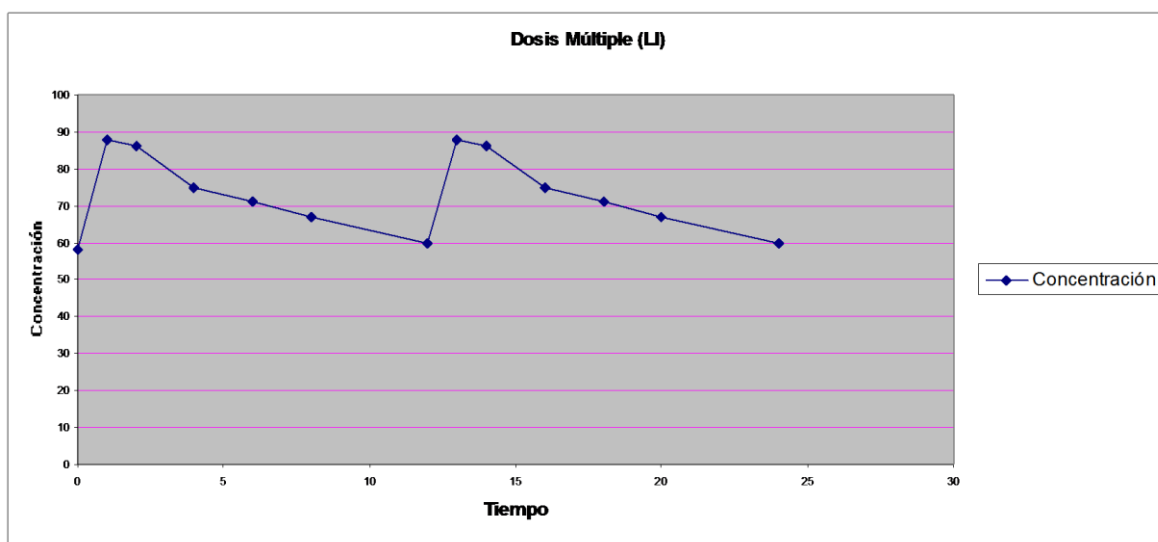


Figura 3

Los rangos terapéuticos para el ácido valproico para el tratamiento de la epilepsia son angostos de acuerdo a la literatura: del orden de 50 a 100 microgramos por mililitro en plasma.<sup>2,5,6</sup> Las mencionadas cifras expresan las concentraciones totales de ácido valproico, encontrándose el mismo parcialmente unido a proteínas plasmáticas (más del 80 % en el mencionado rango de concentraciones). El ácido valproico se encuentra en gran parte unido a proteínas plasmáticas dependiendo de la concentración en plasma. Esta unión es saturable por lo cual a concentraciones de ácido valproico elevadas aumenta mucho la fracción libre.

La Tabla 1 muestra la dosificación del Acido Valproico en adultos.

	mg/kg/día	mg/día (Adulto 70 kg)
Inicial	15	1050
Máximo	30	2100
Corriente	20	1400

Tabla 1

Los datos de la Tabla 1 se han obtenido teniendo en cuenta y en cierta medida promediando las dosificaciones que aparecen en la literatura. El valor máximo trepa hasta 60 mg/kg/día en los Estados Unidos, lo cual se traduce en 4,2 g para un adulto de 70 kg.

En el caso particular del presente desarrollo, se solicitó originalmente que la dosis fuera de 250 mg pero posteriormente fue planteada la necesidad de que fuera de 500 mg.

En base a las necesidades terapéuticas de los pacientes adultos y a las presentaciones comerciales de productos conteniendo ácido valproico se deduce que las dosificaciones corrientes deberán consistir promedialmente entre dos y tres comprimidos de 500 mg por día.

#### 4.0.0.0 FORMAS FARMACEUTICAS SOLIDAS CONTENIENDO ACIDO

##### VALPROICO

Tradicionalmente se ha vehiculizado el ácido valproico en formas farmacéuticas sólidas de liberación inmediata, muchas veces con película gastroresistente para evitar uno de los principales efectos adversos propios de este principio activo el cual es la provocación de irritación gástrica. Aun con un régimen terapéutico de multidosis en base a formas de liberación inmediata o retardada con intervalos de administración bien definidos, puede darse que ciertos parámetros propios del paciente tales como el Factor de Disponibilidad o el Aclaramiento puedan variar discretamente durante la terapia haciendo escapar las concentraciones máximas y mínimas del rango terapéutico. De esa manera pueden provocarse efectos tóxicos o peligrosos períodos en los cuales el paciente está desprotegido por ser la concentración plasmática del fármaco demasiado baja.

Es así que, teniendo en cuenta la alta frecuencia de administración de los comprimidos de ácido valproico de liberación tanto inmediata como retardada, se han llevado a la práctica diversas formulaciones de liberación prolongada con el objetivo de simplificar la dosificación buscando la mayor comodidad para el paciente.

Entre las ventajas que presentaría una forma farmacéutica de liberación prolongada se encuentran:

Permitiría la administración de menor número de dosis diarias lo cual contribuye al mejor cumplimiento por parte de los pacientes.

Disminuiría las fluctuaciones pico-valle – máxima y mínima - de las concentraciones plasmáticas con las siguientes consecuencias:

- a) Disminución de efectos secundarios nocivos
- b) Disminución de eventos sub-terapéuticos

#### 5.0.0.0 EL ACIDO VALPROICO COMO ACIDO DEBIL

El pKa del Acido Valproico es de 4,8 lo cual significa que a pH menores de 4,8 se favorecerá su existencia como ácido libre mientras que a pH mayores de 4,8 se favorecerán sus formas ionizadas.

Todos los ingredientes activos que se emplean en la terapéutica de ácido valproico dan origen al ácido una vez que llegan al estómago, dado el bajo pH reinante.

Precisamente tan bajo pH provoca la separación de los monómeros bis (2-propilpentanoato de sodio e Hidrógeno constituyentes del Divalproex sódico oligomérico dado que las uniones entre los monómeros son suficientemente lábiles como para romperse en tales condiciones. Los monómeros a su vez se rompen en sus constituyentes ácido valproico y valproato de sodio dado que se trata de compuestos de coordinación mantenidos por uniones más bien lábiles desfavorecidas en medio acuoso.

En la literatura de patente del divalproato de sodio<sup>3,4</sup> se habla de un compuesto de “coordinación” lo cual puede ser discutible tratándose del ión metálico sodio monovalente. Como quiera que sea tanto los “enlaces” que mantienen la subunidad Acido Valproico-Valproato de sodio como los que mantienen el oligómero son más débiles que los “enlaces” que se forman entre estas entidades y el agua.



$$K_a = [H^+] [A^-] / [HA]$$

Transformando llegamos a:

$$pH - pK_a = \log [A^-] / [HA]$$

Para cualquier acido débil, el aumento del pH conduce a relaciones  $[A^-] / [AH]$  más elevadas lo cual implica mucho más ácido ionizado que no ionizado.

La fisiología del aparato digestivo da lugar al desarrollo de un aumento gradual de pH a lo largo de su trayecto tal como se aprecia en la Tabla 2.

Tramo	pH
Estómago	1 – 3
Duodeno	5 – 6
Yeyuno	5 – 7
Ileon	7-7,5
Colon	6,5 – 7,5

Tabla 2

Los rangos de pH se obtuvieron comparando diversas fuentes bibliográficas.<sup>7,8,9</sup>

En la tabla 3 se pueden apreciar para los diferentes tramos del tracto gastrointestinal, los tiempos de residencia estimados, los diferentes pH, las relaciones  $[A^-]/[AH]$  y los diferentes grados de absorción teóricamente esperados en base a las ventajas del ácido valproico no ionizado como forma química ideal del principio activo para atravesar las membranas biológicas.

Tramo	Residencia	pH medio	$[A^-] / [AH]$	Absorción/Área	Velocidad de Absorción
Esófago	10 segundos	--	--	--	--
Estómago	1-3 horas	2	0,0016	Alta	Media
Duodeno	15 minutos	5,5	5	Media	Muy alta
Yeyuno	6 horas	6	15,8	Media	Alta
Ileon	6 horas	7,3	316	Baja	Baja
Colon	Variable	7	158	Muy baja	Muy baja
Recto	Variable	--	--	--	--

Tabla 3

La absorción no solo depende de la cantidad disponible de forma no ionizada sino también del área para la transferencia la cual es mucho más grande en el intestino que en el estómago. La absorción por área se refiere a la facilidad de pasaje por unidad de superficie y de hecho tiene relación con la cantidad de forma no disociada y como se aprecia, va disminuyendo desde alta a muy baja.

La velocidad de absorción por otro lado indica el pasaje teniendo en cuenta la ionización pero también la superficie total disponible en el tramo correspondiente la cual varía mucho de tramo a tramo. Téngase en cuenta además los tiempos de residencia.

Se puede apreciar que en el estómago existe gran predominio de ácido valproico no ionizado. El mismo resulta poco soluble en tal medio (solubilidad 1,2 g/L) y muy soluble en lípidos lo cual facilitaría su absorción a través de la mucosa gástrica. Dado que esta no tiene una superficie considerable y que la residencia en el estómago no es muy extensa, se debe esperar una absorción discreta en tal tramo.

Al llegar al duodeno el producto se encuentra con un pH no muy superior al pKa del ácido valproico de modo que la forma ionizada supera, aunque discretamente a la no ionizada. Se absorberá entonces la forma no disociada y por efecto de la ley de acción de masas y el aporte de protones disponibles se transforman al mismo tiempo los aniones valproato en ácido valproico no ionizado. En este caso se puede decir que la absorción está bastante favorecida pero no será importante en cantidad dada la baja residencia del producto en el duodeno.

En el yeyuno la relación  $[A^-] / [AH]$  es de 15,8 – menos favorable – y en forma semejante al duodeno se va absorbiendo el ácido valproico no ionizado con relativa facilidad y en cantidades apreciables dada la larga permanencia de la forma posológica



en este tramo del intestino, o dicho de otra forma, dada la gran extensión que posee este tramos del aparato digestivo.

Dado el pH reinante en el ileon --7,3 -- la relación  $[A^-] / [AH]$  aumenta a una cifra mayor a 300 lo cual muestra que la absorción se ve desfavorecida por el marcado predominio de la forma iónica. En el colon la situación es bien semejante en cuanto a la relación ionizado / no ionizado pero tiene como aspecto desfavorable la baja relación área de superficie respecto al volumen intestinal. Sin embargo un aspecto a tener en cuenta a favor de este segmento es la mayor permanencia del contenido intestinal, aunque muy variable individualmente.

Se debería agregar la influencia que los transportadores de eflujo tienen en el enlentecimiento de la absorción o en la excreción de drogas a través de la mucosa intestinal. El ácido valproico es sustrato de estos transportadores, en particular MRP 2 (Multidrug Resistance Associate Protein 2). Sin embargo<sup>10,11</sup> la distribución del MRP2 a lo largo del intestino decrece en la medida que se avanza por el tracto, con lo cual su mejor impacto estaría muy disminuido dada la importante fuerza de entrada al organismo que se impone en los primeros tramos del tracto según ya se comentó.

#### 6.0.0.0 RESUMEN FARMACOLOGICO

El ácido valproico está indicado en el tratamiento de las crisis convulsivas parciales complejas, aisladas o asociadas a otras formas de epilepsia. También es utilizado en la terapéutica de las crisis de ausencias simples y complejas. Otras indicaciones de esta sustancia son: para la prevención de la migraña y para el tratamiento antimaníaco con desorden bipolar.<sup>12</sup>

El efecto farmacológico parecería ser debido al aumento de las concentraciones del neurotransmisor ácido gama-aminobutírico (GABA) en la sinapsis interneuronal. La activación de su biosíntesis o la inhibición de su metabolismo serían los posibles mecanismos de acción del ácido valproico.

No obstante los beneficios que este fármaco produce, presenta serios efectos adversos, principalmente a nivel hepático, gastrointestinal y sanguíneo. Trombocitopenia y pancreatitis hemorrágica han sido episodios graves descritos en la bibliografía. También se agregan como efectos secundarios, aquellos derivados de su acción a nivel del sistema nervioso: somnolencia, mareos, diplopía, etc.

Un hecho relevante para los objetivos del proyecto es que tanto los efectos terapéuticos como adversos guardan relación con la dosis, o dicho de otra forma, con las concentraciones que alcanza el fármaco en los diferentes sitios de acción. Por esta razón resulta esencial modular el perfil de exposición al fármaco a lo largo del tiempo, evitando que se alcancen altas o bajas concentraciones que puedan originar toxicidad o ineficacia respectivamente. En este sentido adquiere importancia la reseña farmacocinética que se comenta por separado en el siguiente subtítulo.

#### 7.0.0.0 FARMACOCINETICA

La administración intravenosa en dosis única de ácido valproico permite asumir un modelo bicompartimental para la disposición del fármaco en el ser humano. Una semivida de eliminación estimada en 13 horas y una semivida de disposición rápida de aproximadamente 1 hora explica convenientemente el decaimiento biexponencial de las concentraciones plasmáticas del fármaco.

Un volumen de distribución cercano a los 9 litros y una unión a las proteínas plasmáticas de 90% completan los datos más importantes que refieren a su distribución desde el plasma sanguíneo. El fármaco es principalmente eliminado por metabolización hepática y su excreción renal es insignificante (cerca del 2% de la dosis administrada). La inconstante tasa de unión con la albúmina, observada en el rango de concentraciones terapéuticas, y la variable depuración durante la administración crónica, agregan elementos que dan complejidad a la farmacocinética del ácido valproico.

La administración oral de las sales derivadas del ácido valproico consignan una biodisponibilidad alta, cercana al 100%, y una velocidad de absorción variable que depende de la forma farmacéutica utilizada. Formas líquidas o comprimidos no recubiertos (liberación inmediata: LI) alcanzan el máximo de concentración plasmática próximo a la hora de administrados. Comprimidos con recubrimiento entérico (liberación retardada: LR) presentan un máximo de concentración entre las 3 y 7 horas posdosis, principalmente debido a un variable vaciamiento gástrico, y por tanto variable latencia para observar niveles sanguíneos del fármaco.

Los medicamentos que liberan el principio activo de manera prolongada (LP) exhiben una leve pérdida de biodisponibilidad y un lento proceso de absorción. De esta forma se retrasa aún más el tiempo en alcanzar la máxima concentración plasmática, pero sobre todo se reduce sensiblemente dicha concentración.

Finalmente, resulta importante consignar que para el tratamiento de la epilepsia las concentraciones plasmáticas efectivas y seguras están comprendidas entre 50 y 100 µg/mL, tal como se manifestó en 3.0.0.0. Aún cuando está comprobado que cada paciente presenta su propio rango terapéutico, y que en algunos el control de las crisis, así como la no aparición de síntomas tóxicos, se verifica tanto por debajo como por encima de los valores mencionados, la distancia media entre un margen y otro confiere al principio activo la característica de poseer una estrecha ventana terapéutica. Por lo tanto es muy pertinente conducirse durante el tratamiento crónico, con medicamentos y planes posológicos que eviten una importante oscilación de niveles.

#### 8.0.0.0 PRESENTACIONES COMERCIALES DE MEDICAMENTOS SOLIDOS

##### ORALES CONTENIENDO ACIDO VALPROICO

El divalproato de sodio, también llamado divalproex sódico, constituye la materia prima más difundida en la actualidad como ingrediente activo de las formas farmacéuticas sólidas a base de ácido valproico. El Laboratorio Abbott comercializa a nivel mundial diferentes productos conteniendo dicho ingrediente, y a los mismos los designa con la

marca DEPAKOTE<sup>5</sup> en sus diferentes presentaciones: DEPAKOTE Sprinkle (cápsulas conteniendo partículas recubiertas), DEPAKOTE (comprimidos LR, liberación retardada, con recubrimiento gastroresistente), DEPAKOTE ER (comprimidos LP, liberación prolongada, “extended release”).

En el mercado farmacéutico uruguayo los productos de Abbott se expenden con la marca VALCOTE, habiéndose discontinuado la comercialización del comprimido LP. En Uruguay también coexisten otros medicamentos conteniendo divalproato de sodio: DI-DPA del Laboratorio Athena (comprimidos LI, liberación inmediata), y VALNAR del Laboratorio Ivax (comprimidos LR, liberación retardada). Para las tres marcas comerciales existen presentaciones conteniendo 250 y de 500 mg de ácido valproico.

Según la literatura científica, e información proporcionada por Abbott<sup>13</sup>, el producto LP (DEPAKOTE ER o VALCOTE ER) aporta el beneficio de permitir administrar dosis cada 24 horas, sin aumentar la relación entre concentración máxima (pico) y concentración mínima (valle), en comparación con los tratamientos crónicos que utilizan formulaciones convencionales (LI o LR) cada 12 horas. De esta manera el paciente evitaría recordar la toma de medicación por más de una vez al día, ingiriendo cada 24 horas la dosis diaria (múltiplo de 500 o de 1000 mg), sin alterarse el cociente riesgo/beneficio de la terapéutica con ácido valproico. La bibliografía incluso menciona un leve descenso de la oscilación pico-valle, que se sitúa entre 10 y 20% de la observada con los tratamientos cada 12 horas de la formulación LR.

Sin embargo, el producto LP administrado una vez al día produjo, con respecto al producto LR administrado cada 12 horas, una pérdida de biodisponibilidad de 15% aproximadamente, lo que ha motivado sugerir pequeños incrementos de la dosis diaria de DEPAKOTE ER cuando se cambia desde DEPAKOTE<sup>13</sup>. A juicio del Laboratorio Abbott esta pequeña desventaja no opacaría el beneficio terapéutico alcanzado con la formulación LP, en virtud de su cómoda utilización y dado el mantenimiento, o incluso leve incremento, de los estándares de seguridad y eficacia respecto de las formulaciones convencionales.

De todos modos debería tenerse en cuenta que podría ser dificultoso para el paciente lograr ajustes de posología que implicaran un 15% de incremento. Además, el fraccionamiento de comprimidos matriciales es desaconsejado a menos que se demuestre que no se altera la cinética de liberación. Quizá por eso Abbot lanza al mercado en 2004 en Estados Unidos la dosis de 250 mg de Valcote ER.

Según Laboratorio Abbot al administrar la forma ER, la absorción comienza inmediatamente, prolongándose por más de 20 horas. En ese extenso período quizá parte del fármaco no fue liberado o fue liberado en tramos de poca absorción. Estas dos alternativas explicarían el descenso de la disponibilidad.

Fagiolino et al<sup>14</sup> aseveran que las disponibilidades encontradas por Abbot no reflejan la realidad y que deberían ser aún menores. Aducen que los estudios comparan niveles de fármaco total promedios en plasma suponiendo clearance constante, lo cual no es

correcto dado que al ácido valproico se une en forma variable a las proteínas plasmáticas de acuerdo a la concentración en que se encuentra. Estos autores “ajustan” los datos de Abbot de biodisponibilidad a 85% y 74% respectivamente para estudios con comida y en ayunas.

La información disponible puede resumirse en la figura 4, en donde se muestran las concentraciones plasmáticas medias que se obtienen tras la administración de 1000 mg cada 24 horas del producto LP o de 500 mg cada 12 horas del producto LR.

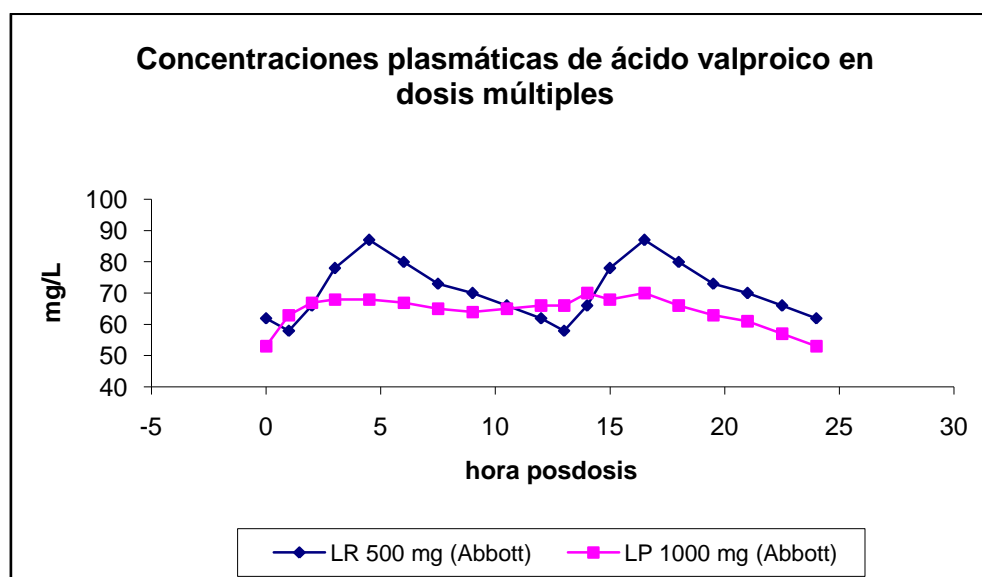


Figura 4

#### 9.0.0.0 PERFILES DE LIBERACIÓN IN VITRO DE MEDICAMENTOS DEL MERCADO URUGUAYO

Como se ha mencionado previamente, el medicamento VALCOTE ER no está desde hace un tiempo disponible en el mercado nacional. Sin embargo, en la patente <sup>11</sup> del producto que Abbott comercializa internacionalmente, se especifica una lenta disolución *in vitro* del ingrediente activo con un perfil que se extiende por más de 18 horas. Este aspecto será importante a tener en cuenta durante la discusión de la estrategia a seguir para el diseño del medicamento LP en desarrollo.

El estudio de disolución *in vitro* de los medicamentos comercializados en Uruguay fue el punto de partida experimental del Proyecto. El propósito de esta etapa fue conocer el grado de similitud, o de diferencia, que muestra el medicamento LI del Laboratorio Athena con respecto a sus competidores, pero en particular con respecto al medicamento LR de Abbott, el cual se sugiere que sea el medicamento de referencia para la evaluación de productos conteniendo ácido valproico en toda la región americana. Ambos productos serán los testigos de un acertado proceso de formulación del pretendido medicamento LP del Laboratorio Athena.

Fueron estudiados los productos existentes en el mercado de potencias 250 y 500 mg en ácido valproico de Laboratorio Athena (liberación inmediata), Laboratorios Valnar (liberación retardada) y Laboratorio Abbot (liberación retardada).

Los ensayos fueron llevados a cabo teniendo en cuenta los 3 pH relevantes propuestos por la Organización Mundial de la Salud (OMS) en su Informe N° 40 del año 2006: 1,2; 4,5 y 6,8 con medios de disolución preparados según sus directivas, utilizando el aparato II (paletas giratorias) de la Farmacopea Norteamericana, con velocidad de giro de 75 rpm. Las muestras que se extrajeron a lo largo del tiempo fueron analizadas según una técnica cromatográfica líquido-líquido de alta eficacia (HPLC), que se describirá en el Capítulo 2 de la presente Tesis.

#### PRODUCTOS CONTENIENDO 250 MG DE ACIDO VALPROICO

Las figuras 5 - 7 muestran los resultados medios obtenidos de ensayos practicados con 6 réplicas para cada marca comercial (pH: 4,5 y 6,8). En el ensayo a pH 1,2 no se realizaron más que 2 réplicas por cada marca, dado que la nula disolución de los productos VALNAR 250 y VALCOTE 250 arrojaban clara diferencia de perfiles con respecto a DI-DPA 250.

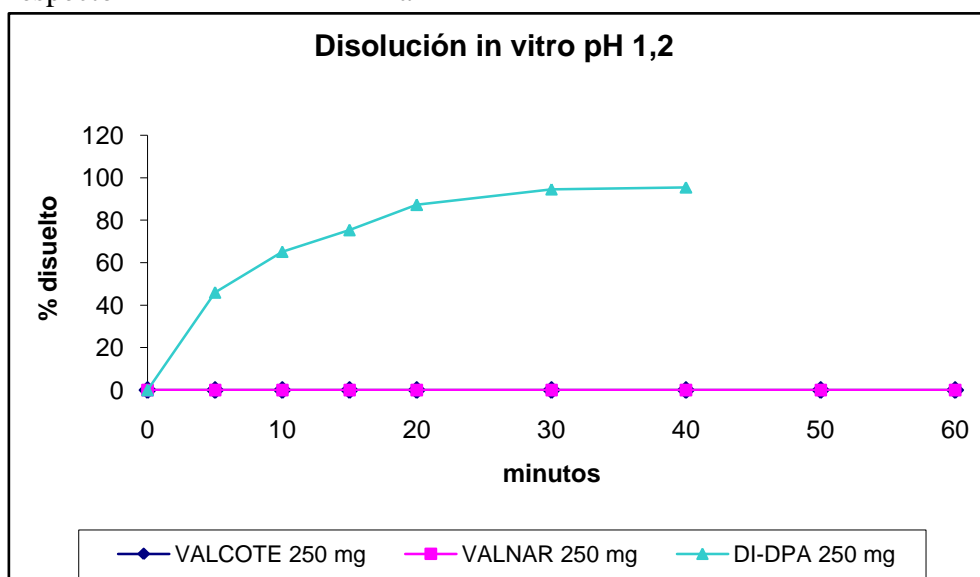


Figura 5

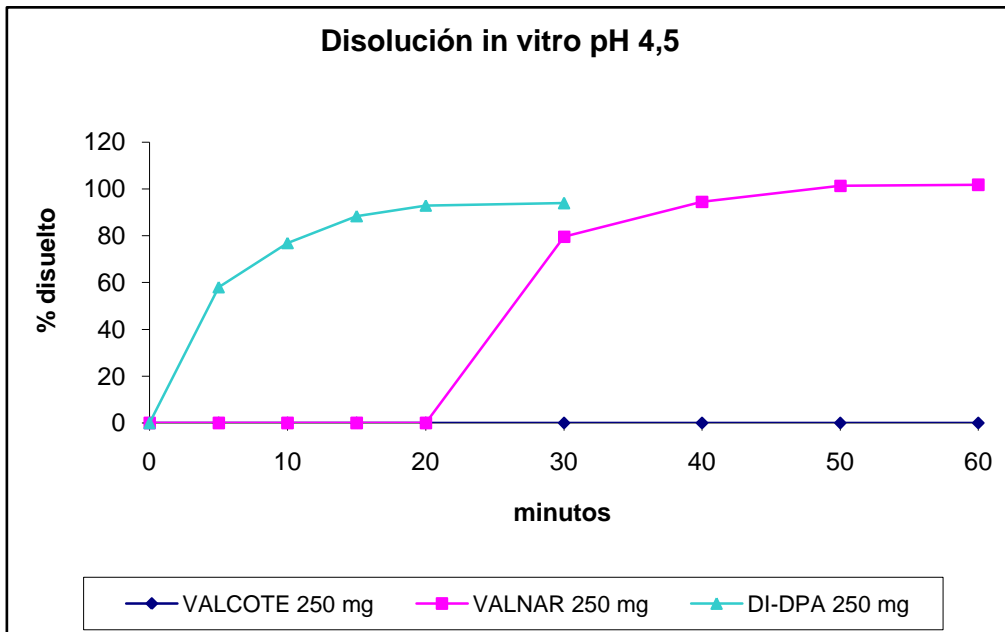


Figura 6

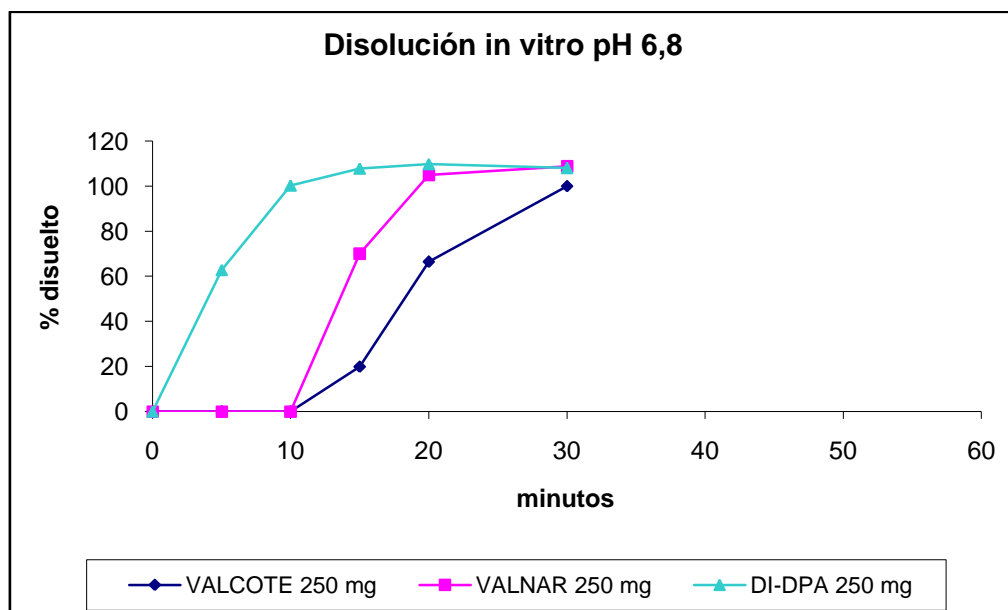


Figura 7

La tabla 4 resume los valores medios y las desviaciones estándar obtenidos tras el análisis del porcentaje disuelto, respecto al valor declarado de 250 mg de ácido valproico, en las distintas muestras extraídas.

Los perfiles de disolución obtenidos son muy consistentes con las tecnologías empleadas en la manufactura de cada medicamento. DI-DPA 250 muestra el perfil típico de un producto LI, disolviendo el ingrediente activo inmediatamente después de estar en contacto con el medio acuoso e independientemente del pH presente. Cabe destacar que más del 85% del contenido declarado se disuelve en 20 min a pH 1,2, en

15 min a pH 4,5, y en 10 min a pH 6,8, siguiendo la lógica que anticipa la propiedad ácido-base del divalproato de sodio.

minutos	VALCOTE 250			VALNAR 250			DI-DPA 250		
	pH 1,2	pH 4,5	pH 6,8	pH 1,2	pH 4,5	pH 6,8	pH 1,2	pH 4,5	pH 6,8
5	0	0	0	0	0	0	46	58 (±5,7)	63 (±4,8)
10	0	0	0	0	0	0	65	77 (±2,8)	100 (±3,8)
15	0	0	19 (±3,5)	0	0	70 (±4,0)	75	88 (±3,0)	108 (±2,3)
20	0	0	66 (±6,3)	0	0	105 (±1,5)	87	93 (±2,3)	110 (±2,8)
30	0	0	100 (±1,4)	0	80 (±27)	109 (±2,6)	95	94 (±2,3)	108 (±2,9)
40	0	0	-	0	94 (±4,7)	-	96	-	-
50	0	0	-	0	101 (±3,1)	-	-	-	-
60	0	0	-	0	102 (±7,8)	-	-	-	-

Tabla 4

Por su parte los medicamentos VALCOTE 250 y VALNAR 250 desarrollan el perfil propio de productos con recubrimiento entérico, en donde la liberación del fármaco se pospone hasta el momento en que el pH toma los valores del tracto intestinal. A pH gástrico no existió disolución durante los 60 min que duró la experiencia, en tanto que a pH 6,8 ambas formulaciones comenzaron a mostrar valores de ingrediente disuelto a partir de los 15 min. El medicamento VALNAR 250 muestra una clara tendencia a disolver más rápidamente su contenido, evidenciado tanto en la cinética estudiada a pH 6,8 como en la ensayada a pH 4,5. Un análisis del factor de similitud  $f_2^{15}$  recomendado por la OMS no daría mérito a la bioexención de VALNAR 250 ( $f_2 > 50$  tomando como referencia a VALCOTE 250), en el caso de que a los productos conteniendo derivados de ácido valproico les fuera permitido subrogar los estudios de bioequivalencia mediante la realización de ensayos *in vitro*.

## PRODUCTOS CONTENIENDO 500 MG DE ACIDO VALPROICO

La figuras 8-10 muestran los resultados medios de las disoluciones realizadas de la misma manera que cuando se trató de comprimidos conteniendo 250 mg de ácido valproico.

Los mismos son coherentes con lo que se espera de los productos de acuerdo a su tecnología de fabricación e, incluso el Valnar 500 cumple con la resistencia de la liberación a pH 4,5 a diferencia de lo que sucedía con el producto de la misma marca conteniendo 250 mg de activo, el cual no había cumplido adecuadamente con la supuesta especificación.

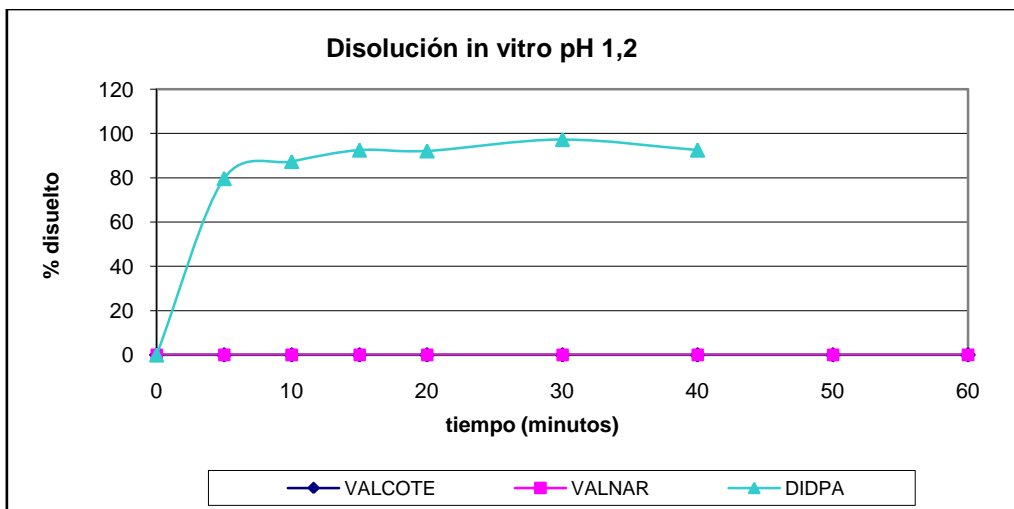


Figura 8

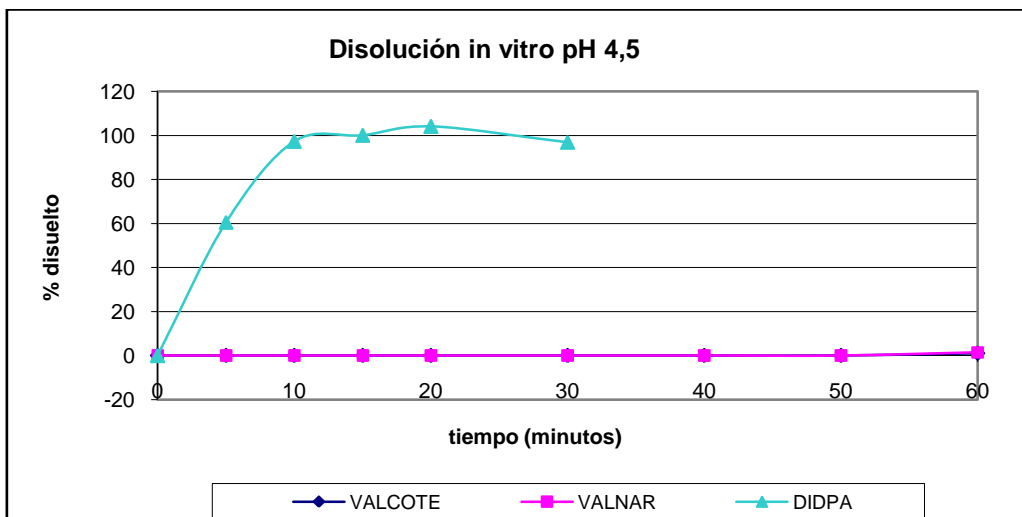


Figura 9



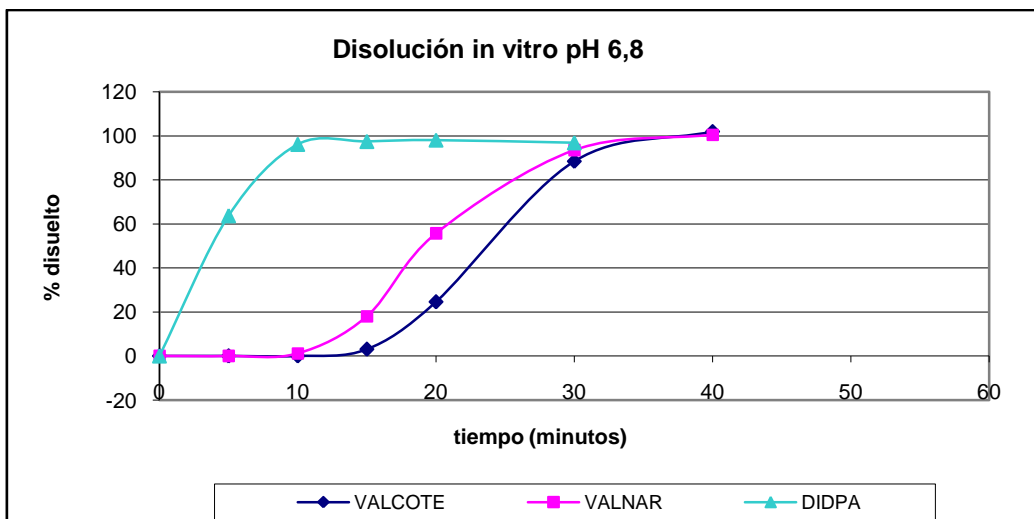


Figura 10

## CONCLUSIONES

Los productos DI-DPA 250 / 500 y VALCOTE 250 / 500 son inequívocamente disímiles *in vitro*, dado que experimentalmente se comprueban sus muy diferentes perfiles cinéticos en los tres medios de disolución. Este hecho era de esperar en base a la diferencia tecnológica de sus manufacturas. Además de los distintos efectos sobre la mucosa gástrica, en virtud de la presencia o ausencia de cubierta gastroresistente, es muy probable que ambos perfiles de concentraciones plasmáticas también sean diferentes, no sólo por el tiempo necesario para alcanzar el máximo valor sino además por la propia concentración máxima.

Una conclusión importante es que estos resultados *in vitro* anticipan un rendimiento *in vivo* diferente para ambos medicamentos, y muy probablemente un estudio de bioequivalencia daría como resultado la bioinequivalencia entre DI-DPA 250 / 500 y VALCOTE 250 / 500. Esta observación hace más pertinente el desarrollo de un nuevo medicamento por parte del Laboratorio Athena, no ya para corregir el perfil de disolución *in vitro* y quizás transformarlo en liberación retardada, sino para que se logre un producto con notorias ventajas terapéuticas respecto de sí mismo, respecto de la referencia LR e incluso del medicamento VALCOTE ER.

### 10.0.0.0 MODELO PREDICTIVO DE LA ABSORCIÓN IN VIVO

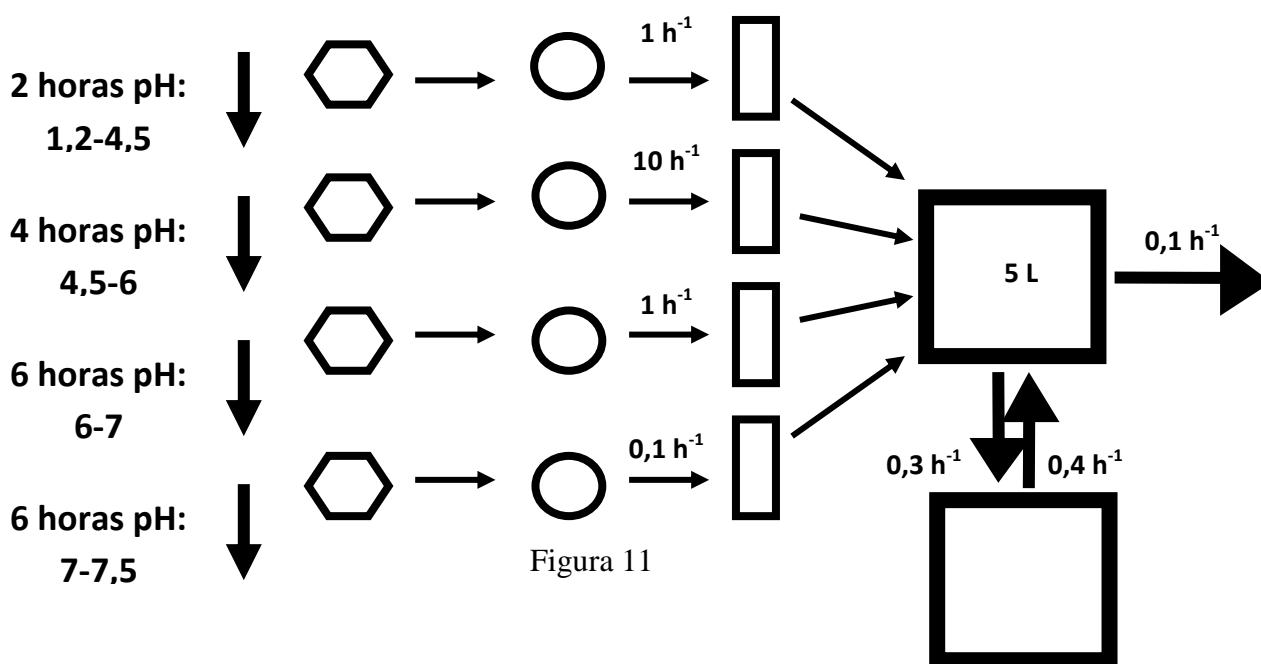
A continuación se presenta un modelo que predice como se desarrollaría la absorción *in vivo*. A los efectos de hacer incidir la disolución del medicamento en el perfil de concentraciones plasmáticas, se despliega en la figura 11 una serie de compartimentos presistémicos concatenados, en donde el tracto gastrointestinal se subdividió en 4 porciones. Dichos tramos del tracto digestivo tienen en cuenta tanto la ionización de la molécula a lo largo del trayecto como el área de transferencia que ofrece la mucosa para la permeación del fármaco. Tales particularidades condicionan la velocidad de absorción de la sustancia, siendo máxima en la segunda porción del trayecto, donde

daría comienzo el intestino delgado. Aquí se conjugan dos aspectos altamente beneficiosos: por un lado el pH del sitio permite mantener una buena fracción no ionizada de ácido valproico, y por otro lado se le ofrece una superficie de membrana extraordinariamente elevada gracias a las microvellosidades.

Antes y después de este tramo las condiciones no son las más favorables: en el estómago si bien hay una elevada concentración de ácido sin disociar, la superficie de la mucosa no es grande, no obstante lo cual a medida que se disuelve y transfiere al duodeno es rápidamente absorbido. En el yeyuno e íleon los valores del pH van reduciendo progresivamente la concentración de la especie no ionizada, reduciéndose drásticamente la velocidad de permeación a medida que se avanza por el intestino. Un sencillo cálculo que tiene en cuenta el pKa del ácido valproico (4,8) permite estimar la relación [anión] / [ácido no ionizado] en función del pH tal como se vió en 5.0.0.0. Se podría decir que, a superficie de transferencia constante, cada ascenso de una unidad de pH reduciría en 10 veces la magnitud de la constante de velocidad de primer orden para la permeación a través de la membrana.

Con este modelo es posible asignar el tiempo de permanencia de la forma sólida (hexágono) en cada tramo del tracto gastrointestinal, así como la velocidad de disolución en cada sitio y la velocidad de permeación desde la luz (círculo) hacia la mucosa respectiva (rectángulo). Los valores asignados en la figura tienen un buen asidero experimental por cuanto simulan correctamente los datos extraídos de la bibliografía para productos LI y LR.

Asimismo, el modelo contemplaría la pérdida de biodisponibilidad del medicamento LP comercializado por Abbott, dado que la cesión extremadamente lenta de principio activo llevaría a que el producto siga liberando fármaco en una zona donde la absorción es muy lenta y muy competida por la difusión longitudinal hacia sitios menos propicios aún para la absorción.



Los tiempos de residencia del medicamento en la luz de cada porción del tubo digestivo son muy dependientes de las características del individuo y de la forma farmacéutica. El vaciamiento gástrico es una variable muy aleatoria, pero cabe consignar que la permanencia del producto en el estómago extiende los plazos para lograr una eficiente absorción en el intestino. De aquí la estrategia seguida para prolongar la absorción de algunos fármacos, en donde se formulan formas farmacéuticas flotantes a los efectos de mantener el mayor tiempo posible el producto en el estómago. La consistencia semi-sólida del medicamento, mantenida a lo largo del tiempo, también retardaría el arribo a zonas de ineficiente absorción.

#### 11.0.0.0 DISEÑO ESTRATEGICO DEL MEDICAMENTO LP INNOVADOR

Las consideraciones previas aconsejan desarrollar un producto que libere el ingrediente activo no más allá de las 12 horas. A los efectos de reponer el sistema de liberación en el tracto digestivo, se estaría imponiendo un intervalo de 12 horas para la administración de las distintas dosis.

Desde el punto de vista cinético es conveniente que la disolución sea llevada a cabo mediante un proceso de orden cero, a los efectos de evitar que la absorción (disolución dependiente) sea rápida al inicio del intervalo y lenta sobre el final del mismo. De este modo la velocidad de ingreso se mantendría constante a lo largo del tiempo. En el caso de lograrse mantener indefinidamente la cesión de principio activo – administrando una dosis cada 12 horas como se planteó en el parágrafo anterior - se alcanzaría un estado estacionario con perfil plasmático de concentraciones en forma de meseta. Se llegaría así al ideal terapéutico.

De todos modos, aunque la liberación fuera constante y durante exactamente las 12 horas previstas, si el producto recorriera zonas del tracto en donde la velocidad de permeación fuera baja, llevaría a que los niveles plasmático no puedan ser mantenidos de manera uniforme durante todo el intervalo porque pasaría a ser la permeación y no la disolución la controladora del proceso. Para que este problema se minimice sería conveniente que todo el proceso de difusión del principio activo fuera del comprimido así como la total desintegración del mismo - lo cual implica que todo el fármaco activo ha sido liberado al medio - se complete en el yeyuno.

Por otro lado, está la posibilidad de que la disolución in vivo sea mayor que lo previsto in vitro, con lo cual habría un ascenso más rápido de concentraciones, siguiendo luego un descenso de niveles debido a que la nueva administración no logra sustituir exactamente en el tiempo al producto previo, cuyo contenido ya fue vaciado antes de las 12 horas.

Por último, no puede dejarse de considerar la eventualidad de que la disolución in vivo sea más lenta que lo previsto in vitro. En este caso la reposición de medicamento cada 12 horas hará superponer durante los primeros tiempos del intervalo 2 sistemas en proceso de liberación, lo cual conduce a una situación análoga en cuanto a los perfiles

plasmáticos. Lo grave de este caso es que se llegue a un enlentecimiento mucho mayor de lo previsto y se caiga en la situación de liberar parte de la dosis en zonas no absorbivas, y por ende se pierda biodisponibilidad. Se entiende que una liberación proyectada por no más allá de 12 horas da suficiente margen para proteger la biodisponibilidad del producto.

La figura 12 muestra una simulación de niveles plasmáticos del producto LP en etapa de diseño, asumiendo una disolución constante durante las 12 horas del intervalo de administración y sin pérdida de biodisponibilidad.

Es importante resaltar de dicha figura que la oscilación pico/valle, estimada a través del parámetro %PTF (*peak-trough fluctuation percentage*) se redujo desde 50% aproximadamente para el producto LR (VALCOTE) a 20% en el caso del producto LP en diseño, es decir un descenso de más del 50%. En cambio con VALCOTE ER la reducción que se informa en bibliografía es de tan solo 15%.

Para contrarrestar el inicial ascenso y posterior descenso de niveles, podría ser adecuado diseñar una liberación de orden cero más lenta al comienzo del período, y luego pasar en forma paulatina a valores más altos de la velocidad de disolución. (Ver figura 13) De esta forma se intentaría obtener un perfil meseta. Aun no siendo posible concretar esta propuesta, una cinética que quedase incluida en los límites de la figura 13 ya sería una meta satisfactoriamente alcanzada. Vale la pena destacar que el logro de este ideal posiblemente sea muy difícil de concretar dado que muy probablemente implique el diseño de una matriz compleja constituida eventualmente por dos sectores de diferente composición química y por lo tanto diferente cinética de disolución. Los equipos de laboratorio con que se cuenta al presente no permitirían tal desarrollo y sin duda tampoco sería posible el escalado industrial en el Laboratorio que solicita el desarrollo.

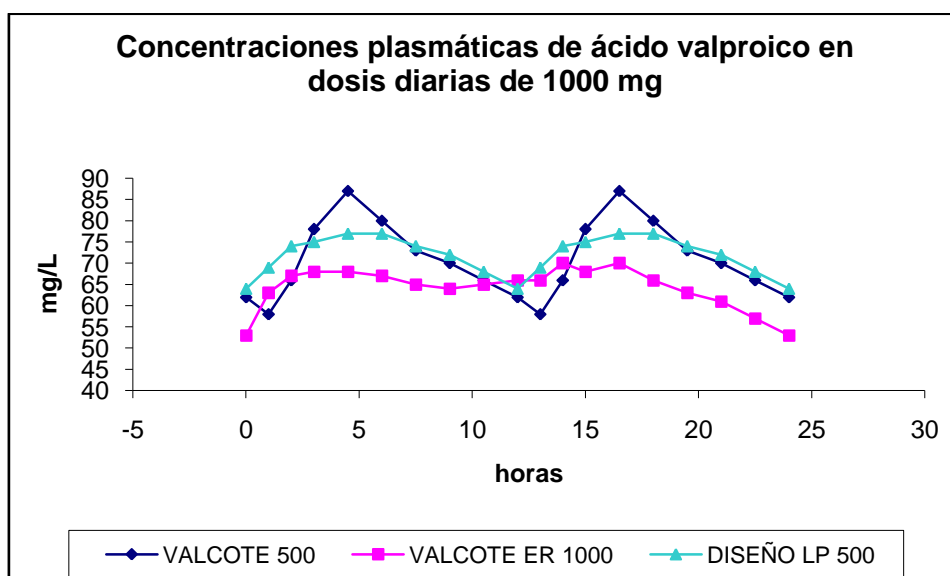


Figura 12

En la figura se identifica al producto en diseño con una posología de 500 mg cada 12 horas con el objeto de hacer comparables los perfiles mostrados.

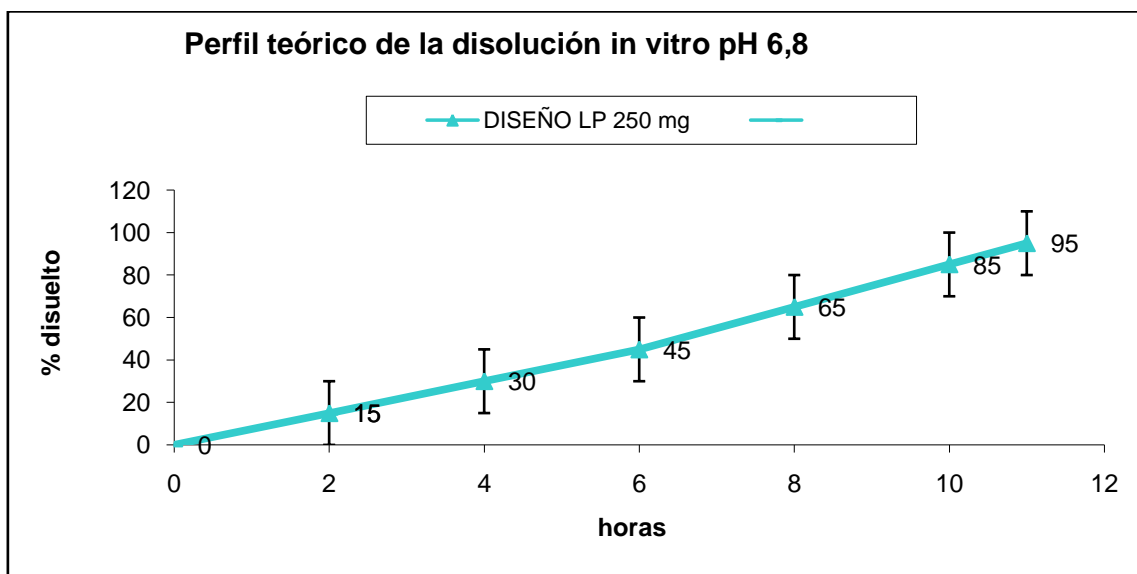


Figura 13

Independientemente del perfil que se obtenga, el mismo debería obtenerse en un ensayo de pH variable. Esta prueba sería llevada a cabo en el mismo aparato de disolución (tipo II, paletas giratorias) y con la misma velocidad de agitación. Se comenzaría con un volumen de 500 mL de medio de disolución pH 1,2 que contenga ácido clorhídrico y fosfato monobásico de sodio o de potasio en concentración suficiente para satisfacer los requerimientos de toda la experiencia. La duración de esta etapa sería 1 hora 30 minutos. Se continuaría el ensayo durante un lapso de 30 minutos, tras el agregado de 300 mL de solución alcalina convenientemente preparada para arribar a un pH de 4,5. Se proseguiría por 4 horas en un medio de pH 6, obtenido tras el agregado de 50 mL de una segunda solución alcalina, y finalmente por otras 4 horas a pH 7,5 luego de agregar 50 mL de una tercera solución alcalina.

La secuencia de pruebas será: 1) cinética de pH constante (6,8) para seleccionar las formulaciones más ajustadas al objetivo; 2) cinética de pH variable (1,2-7,5) para seleccionar la más robusta y proseguir con las etapas del desarrollo.

*En resumen, el producto que se diseña será un comprimido matricial que contendrá la cantidad de Divalproex Sódico - como ingrediente activo - equivalente a 500 mg de ácido valproico, el cual se administrará cada 12 horas. En grandes líneas, los porcentajes disueltos deberían ser: menor a 30% en las 2 horas, entre 30 y 60% a las seis horas y mayor a 70% en las diez horas.*

Desde el punto de vista farmacocinético, no se busca diseñar un producto de mayor dosis con mayor tiempo de liberación sino lograr un comprimido de igual dosis del de liberación inmediata pero con un perfil de liberación modificada cuyo objetivo es

reducir la fluctuación de concentraciones de ácido valproico en el paciente – respecto a los comprimidos de liberación inmediata y retardada - durante el tratamiento crónico.

La modificación de la liberación deberá asegurar:

a) Igual disponibilidad que el producto de liberación inmediata,  
b) Menores concentraciones máximas de estado estacionario, mayores concentraciones mínimas de estado estacionario y por ende menores fluctuaciones pico-valle. En conclusión se busca mejorar el perfil de seguridad y eficacia sin pérdida de biodisponibilidad.

La presentación de 500 mg atiende la necesidad de adecuar la posología a la mayor cantidad de pacientes. No busca disminuir el número de administraciones diarias, sino que refuerza la necesidad de mantener los esquemas posológicos clásicos en pos de brindar mayor eficacia y seguridad al tratamiento.

El hecho de no incluir mayor dosis en cada unidad posológica libera al fabricante de la responsabilidad de asumir una falla, derivada de la idiosincrasia del paciente o de la tecnológica de fabricación, que conduzca a una abrupta e inesperada liberación del contenido en la luz del tracto digestivo. Si eso aconteciera, se habría reconvertido *in situ* el producto LP en el actual producto LI que comercializa el Laboratorio Athena.

La pretendida innovación tecnológica agrega un objetivo biofarmacéutico no despreciable, que es mantener intacta la cantidad absorbida en relación con los medicamentos convencionales. No sólo contribuye esta meta a elevar el rendimiento del producto, sino que permite un fácil cambio de tratamiento desde las formas farmacéuticas convencionales.

#### 12.0.0.0 ASPECTOS FARMACOTECNICOS

Si bien existen productos a base de ácido valproico en formas farmacéuticas de liberación prolongada, lo particular del diseño que se plantea en este caso obliga desde el inicio a un detallado estudio de los posibles ingredientes a usar. En estudios de Preformulación serán evaluadas sus propiedades físico-químicas, físico-mecánicas, cristalinas, estabildades y compatibilidades entre sí y con el ingrediente activo.

Debe destacarse que se ha descartado la posibilidad de recubrir el comprimido con recubrimiento gastroresistente dado que la nueva cinética de liberación implica una aparición mucho más discreta del fármaco en el medio gástrico en relación a los comprimidos de liberación convencional como para justificar el mencionado recubrimiento. Otra razón para dejar de lado el recubrimiento gastroresistente es que dado el carácter de ácido débil del ácido valproico parece arriesgado perder la opción de la absorción a pH bajos, es decir, a nivel del estómago.

El estudio de Preformulación se orienta hacia el diseño de un comprimido de liberación prolongada.

Existen dos grandes mecanismos aplicados a las formas farmacéuticas orales de

liberación modificada. Están aquellas que recorren el tracto gastro-intestinal normalmente, del mismo modo que lo hacen los alimentos y aquellas en las cuales - mediante artificios de la formulación - se ha logrado retrasar el libre tránsito.

Los mecanismos de retraso a nivel del tracto gastrointestinal pueden ser por flotación, por adherencia a mucosas o por deposición por alta densidad en el fondo del estómago. Estos mecanismos pueden justificarse:

- 1) por ser el estómago la ventana de mayor absorción terapéutica del fármaco ,
- 2) para evitar la eventual obstrucción del píloro provocada por un comprimido particularmente grande ,
- 3) para lograr que siempre la liberación se dé antes de la zona donde existe una ventana de absorción,
- 4) para que el tiempo de tránsito gastrointestinal no determine el período durante el cual el producto pueda liberar el fármaco.

Si bien se estima que una forma sólida flotante podría ser beneficiosa, en este caso en particular se entiende que podrá lograrse un producto idóneo con recorrido normal por el tracto gastro-intestinal. Por otra parte, el logro de comprimidos flotantes implica el uso de tecnología y/o excipientes de difícil acceso en la plaza. Dentro de las formas farmacéuticas sólidas más conocidas de liberación modificada se encuentran la que se basan en recubrimientos pelliculares y la que se sustentan en estructuras matriciales.

Recubrimientos Pelliculares: Núcleos o gránulos rodeados de películas que controlan la liberación del fármaco.

Dentro de ellos se encuentran:

Liberación retardada: protección gastroresistente . Ya sea del fármaco o de la mucosa gástrica. Es el caso de las formas comerciales de ácido valproico en las cuales se busca evitar los malestares gástricos originados por concentraciones relativamente elevadas del fármaco en el estómago.

Composición de diferentes granulados recubiertos con recubrimientos de diferente espesor.

Composición de diferentes granulados recubiertos con películas solubles a diferentes pH.

Película de recubrimiento que actúan por mecanismo osmótico. Membranas permeables solo al agua la cual penetra al núcleo, disuelve los fármacos y los arrastra por un orificio practicado con rayo laser.

## Estructuras Matriciales

El estado del arte muestra que los sistemas basados en matrices son ampliamente predominantes frente a los pelliculares. Las características físico- químicas del fármaco en estudio, la cinética de liberación que se persigue y las posibilidades tecnológicas que se manejan llevan a pensar que un sistema matricial sería el ideal en este caso. Vale la pena decir que los productos de liberación modificada a base de derivados de ácido valproico desarrollados previamente son de tipo matricial.

Los sistemas matriciales insolubles fundamentan la liberación en la migración de los activos hacia el exterior de las matrices por disolución y difusión. La estructura matricial en sí no se degrada y se excreta prácticamente incambiada en las heces.

Los sistemas matriciales hidrodispersibles basan su acción en la disolución y difusión de los fármacos hacia el exterior de la matriz a través de canales por donde penetra el agua. Además se va dando la erosión de la matriz a medida que esta recorre el tracto gastrointestinal. En determinado tiempo la matriz se desmorona o desorganiza totalmente.

Las matrices lipídicas se estructuran a partir de sustancias grasas o cerosas que se van degradando químicamente a lo largo del tracto y además se da un fenómeno de erosión bien semejante al de las matrices hidrodispersibles.

El hecho de que nuestro ingrediente activo tenga una solubilidad más bien baja particularmente a pH relativamente bajos, justifica el uso de una matriz hidrodispersible porque la liberación va a ser más o menos pareja por disolución-difusión y por erosión. Además el parámetro presión de compresión no afecta casi. En una matriz insoluble costaría bastante más la liberación e influye más la fuerza de compresión. A su vez las matrices lipídicas son bastante menos corrientes, dependen más de parámetros fisiológicos e influye más la fuerza de compresión.

Por lo manifestado precedentemente, queda claro que la forma de elección para el caso en estudio será la de Matriz Hidrofílica.

## Dosis

Tal como se mencionó anteriormente las dosis más frecuentemente empleadas en la terapéutica son de 250 y 500 miligramos de ácido valproico. Las mismas se usan como base y el médico indicará no solamente los intervalos de dosificación sino también el número de unidades posológicas a administrar en los mencionados intervalos en caso de requerirse la administración de mayores cantidades del fármaco.

## Procesos posibles de fabricación

Se encuentran ampliamente descritos en la literatura los tres tipos de procesos más corrientemente empleados en la fabricación de comprimidos:

Procesos de compresión directa



Procesos que incluyen granulación en seco

Procesos que incluyen granulación por vía húmeda.

Los procesos de compresión directa son rápidos pero requieren tamaños de partículas relativamente grandes en los componentes mayoritarios de la formulación así como también buena compresibilidad de los mismos. Se suele emplear en formulaciones donde el principio activo es del orden del 25% en peso del total y en dosificaciones de principios activos del hasta 50 miligramos. Tratándose de dosis elevadas solo se podría emplear si el principio activo tiene buenas propiedades de compresibilidad y adecuado tamaño de partícula lo cual asegura un buen flujo de materiales en los procesos productivos.

Los procesos de fabricación que incluyen granulación seca son relativamente engorrosos, requieren comprimidoras o compresoras de elevada presión y generan usualmente mucho polvo fino lo cual es muy contaminante.

Los procesos de fabricación que incluyen vía húmeda son los más extensos en el tiempo en cuanto al número de etapas que los componen pero a su vez son los más confiables en relación a la homogeneidad de distribución del principio activo y fundamentalmente por la notoria mejor compresibilidad que se logra.

Si bien la elevada dosis de principio activo sugiere fuertemente el empleo de la granulación húmeda, no se descarta la compresión directa la cual se justificaría en caso de determinarse una buena granulometría en los componentes de la formulación y aceptable capacidad de flujo y compresibilidad del principio activo y mezclas que lo contengan, propiedades que se analizarán en los estudios de preformulación

Peso y geometría del comprimido

Teniendo en cuenta que la cantidad de ingrediente activo por unidad posológica será algo superior a 500 miligramos, parece razonable vehiculizarla en un comprimido cuyo peso total sea aproximadamente de 1000 a 1200 miligramos.

En cuanto a la forma, teniendo en cuenta el peso que tendrá el comprimido, se optaría por la ovoide comúnmente llamado capsulín dado que se facilita notablemente la deglución cuando se trata de comprimidos grandes.

Formulaciones posibles

Analizando formulaciones descritas de comprimidos conteniendo ácido valproico se llega a la conclusión de que el número de excipientes que acompañarán al principio activo deberá ser discreto y será seleccionado de un grupo relativamente conocido en el arte. Los fabricantes de los polímeros aptos para la obtención de matrices han aportado un sinnúmero de formulaciones que dan idea de cómo comenzar un desarrollo.

Obviamente el número de excipientes se tratará de mantener en un mínimo porque se minimizan de esa manera las posibles interacciones entre los mismos que podrían

contribuir a fenómenos de inestabilidad. Por lo tanto la presencia de cada uno de los excipientes estará debidamente justificada.

Independientemente de que el método de fabricación sea por vía seca o húmeda, una formulación para un núcleo adecuado podría incluir:

Ingrediente activo

Polímero hidrofílico

Modificador de la matriz

Mejorador de la compresión

Mejorador del flujo

Lubricante

El polímero hidrofílico es un coadyuvante clave de la formulación dado que determina la cinética de liberación.

Se prestará particular atención a aquellos componentes de la formulación sobre los cuales pesa la responsabilidad de generar la liberación modificada.

En la Tabla 5 se ve una formulación tentativa para un proceso de compresión que involucra vía húmeda suponiendo el uso de divalproex sódico. Teniendo en cuenta los pesos moleculares del ácido valproico (144,2) y del divalproex sódico (310,4) resulta que 500 mg del ácido equivalen a 538,2 mg de la sal.

En ella se plantean posibilidades de variación de los componentes clave.

Es de suponer que una fórmula definitiva se encontraría enmarcada dentro de estas posibilidades.

En la Tabla 6 se ve una formulación para un proceso de compresión directa suponiendo el empleo de divalproex sódico. También en ella se plantean ciertos márgenes de variación típicos para componentes clave y es de suponerse que de seleccionarse este camino la fórmula definitiva se encontrará dentro de los mismos

Como se puede apreciar la formulación mostrada en la Tabla 6 no difiere demasiado de la de mostrada en la Tabla 5. Por un lado se aprecia la ausencia de la lactosa la cual se explica porque en una granulación por vía húmeda se forman gránulos de estructura más bien rígidas que sin duda pueden requerir de un agente mejorador de la permeación - agente acanalante. También se aprecia la mayor cantidad en peso de la celulosa microcristalina la cual sin duda va a jugar un papel preponderante en la obtención de una mezcla de polvos apta para la compresión directa. Se puede decir que se ha “diluído” el ingrediente activo llevando el peso del comprimido a 1200 mg previendo las probables dificultades de compresión con altas cantidades de ingrediente activo.

Materia prima	Contenido por comprimido (mg)	% w/w	Justificación
Divalproex sódico	538,2	53,82	Ingrediente activo
HPMC	200 - 400	20-40	Agente matricial
Lactosa	50 - 200	5 - 20	Agente Acanalante
Celulosa microcristalina	50 - 200	5 - 20	Agente estructurante
Dióxido de Silicio coloidal	5	0,5	Agente deslizante
Estearato de magnesio	5	0,5	Agente Lubricante
	1000	100	

Tabla 5

Materia prima	Contenido por comprimido (mg)	% w/w	Justificación
Divalproex sódico	538,2	44,85	Ingrediente activo
HPMC	240 - 480	20-40	Agente matricial
Celulosa microcristalina	240 - 360	20-30	Agente estructurante
Dióxido de Silicio coloidal	6	0,5	Agente deslizante
Estearato de magnesio	6	0,5	Agente Lubricante
	1200	100	

Tabla 6

Definición del proceso de fabricación.

Teniendo en cuenta que es aconsejable no descartar la compresión directa como método de fabricación antes de encarar un proceso por vía húmeda, se harán estudios preliminares de formulaciones básicas de compresión directa en los cuales se definirá la viabilidad de la misma. Es particularmente importante analizar las características de flujo y de compresibilidad que tengan las mezclas a comprimir así como también las tendencias a adhesión a punzones y matrices.

En base a las citadas primeras experiencias se definirá si el método de fabricación será por compresión directa o por vía húmeda. Como quiera que sea deberá definirse el peso total de la unidad posológica y su geometría, es decir se deberá determinar con que punzones se trabajará.

Cualquiera sea el proceso de fabricación definido, se deberá prestar particular atención a aquellas variables críticas de los procesos que puedan influir grandemente en la formación de la estructura matricial responsable de la liberación modificada. Tales variables son por ejemplo: tipo de agente granulante, mallas empleadas en las granulaciones, tipos de mezcladores de polvo, velocidades de las máquinas, etc.

#### 13.0.0.0 MODELO MATEMATICO DE LA MATRIZ

Las matrices hidrófilicas responden a una cinética de liberación representada por la ecuación de Korsmeyer-Peppas:

$$M_t / M_\infty = K t^n$$

donde  $M_t / M_\infty$  son las fracciones de fármaco liberado a tiempo  $t$  y  $\infty$ ,  $K$  una constante cinética y  $n$  un coeficiente de liberación que indica el mecanismo de liberación.

En base a lo anteriormente manifestado y utilizando todos los resultados experimentales de liberación se intentará determinar experimentalmente los exponentes “n” quienes dependen fundamentalmente de los procesos físico-químicos que gobiernan la liberación del fármaco desde la matriz, a saber procesos de disolución - difusión y procesos de erosión.

#### 14.0.0.0 TRANSPOSICION INDUSTRIAL

Es de destacar que en el desarrollo del producto, a la escala de laboratorio le seguirán otras de mayor envergadura culminando con una transposición industrial a nivel de planta productiva donde se espera se fabricará el producto industrialmente en el futuro. Esto le dará al medicamento “valor agregado” y contribuirá sin duda grandemente a la opción de ser solicitada su autorización de venta ante la autoridad sanitaria del estado.

También debe destacarse que se realizarán estudios de estabilidad tanto de las etapas intermedias del producto a lo largo del desarrollo como primordialmente de los lotes industriales que serán elaborados al final del mismo. Esto dará la máxima garantía de

que el producto cumple con las especificaciones originales, fundamentalmente en lo que respecta a la cinética de liberación lo cual lo hace precisamente diferente de las formas farmacéuticas de liberación convencional.

Como culminación del desarrollo del medicamento se harán estudios de correlación in vivo/ in vitro en base a estudios de Biodisponibilidad / Bioequivalencia tomando como referencia productos de plaza de liberación convencional conteniendo derivados de ácido valproico.

-----

## BIBLIOGRAFIA

- 1) Index Merck XII
- 2) "Martindale" The Extra Pharmacopea Edición 32
- 3) United States Patent 4.988.731 Jan 29,1991 "Sodium Hydrogen Divalproate Oligomer"
- 4) United States Patent 5.212.326 May18, 1993 "Sodium Hydrogen Divalproate Oligomer"
- 5) Physicians Desk Reference 2005
- 6) VIDAL 1994, Editions du Vidal, Paris, France
- 7) Owen I. Corrigan: "The Biopharmaceutics Drug Classification and drug administered in extended release (ER) formulations" Young D, de Vane J, Butler J, edi. In Vivo - In Vitro Correlations", New York NY Plenum Press 1997, 423,111-128
- 8)"The Pharmaceutical Codex" "Principles and Practice of Pharmaceutics" Twelfth edition. The Pharmaceutical Press.1994
- 9) "Modern Pharmaceutics" Third Edition.Ed. by Banker & Rhodes. Marcel Dekker Inc. 1996
- 10) Gibbs JP, Adeyeye MC, Yang Z, Shen DD. Valproic acid uptake by bovine brain microvessel endothelial cells: role of active efflux transport. *Epilepsy Res* 2004; 58(1): 53-66
- 11) Dahan A, Sabit H, Amidon GL. Multiple efflux pumps are involved in the transepithelial transport of colchicine: Combined efecto of p-glycoprotein and multidrug resistance-associated protein 2 leads to decreased intestinal absorption throughout the entire small intestine. *Drug Metab. Dispos.* 2009; 37(10):2028-36
- 12) Goodman & Gilman: "Las bases farmacológicas de la terapéutica" Décima Edición Mac. Graw Hill 2002
- 13) United States Patent 6.511.678 Jan 28, 2003 "Controlled release for mulations of divalproex sodium".
- 14) Fagiolino P, Martín O, González N, Malanga A."Actual Bioavailability of Divalproex Sodium Extended-Release Tablets and its Clinical Implications" *J Epilepsy Clin Neurophysiol* 2007; 13(2) 75-78
- 15) Moore J, Flanner H, "Mathematical Comparison of Dissolution Profiles" *Pharmaceutical Technology* June 1996, 64-74



## CAPITULO Nº 2

### PREFORMULACION

1.0.0.0 GENERALIDADES

2.0.0.0 DEFINICION DEL INGREDIENTE ACTIVO A USAR

3.0.0.0 DIVALPROEX SODICO

3.1.0.0 CARACTERISTICAS QUIMICAS

3.2.0.0 CARACTERISTICAS FISICAS

3.3.0.0 CARACTERISTICAS FISICO-QUIMICAS

3.4.0.0 CARACTERISTICAS FISICO-MECANICAS

3.4.1.0 GRANULOMETRIA

3.4.2.0 COMPRESIBILIDAD

3.4.3.0 DENSIDAD AIREADA Y COMPACTADA

3.4.4.0 CARACTERISTICAS DE FLUJO

3.5.0.0 DEFINICION

3.6.0.0 DESARROLLO Y VALIDACION DE TECNICA ANALITICA

4.0.0.0 POSIBLES FORMAS FARMACÉUTICAS Y MECANISMOS DE LIBERACIÓN

5.0.0.0 SELECCIÓN DE EXCIPIENTES

6.0.0.0 DEFINICION DE LA DOSIS

7.0.0.0 PESO Y GEOMETRÍA DEL COMPRIMIDO

8.0.0.0 RECUBRIMIENTO

9.0.0.0 PROPUESTAS DE PROCESO DE ELABORACIÓN

9.1.0.0 DIFERENTES POSIBILIDADES

9.2.0.0 CARACTERISTICAS FISICO-MECANICAS DE EXCIPIENTES CLAVES

9.3.0.0 DEFINICION

10.0.0.0 ATRIBUTOS A CONTROLAR EN EL DESARROLLO

11.0.0.0 ESTUDIOS DE ESTABILIDAD ACELERADA

11.1.0.0 DIVALPROEX SODICO

11.2.0.0 DIVALPROEX SODICO ASOCIADO A EXCIPIENTES

12.0.0.0 ESTUDIOS DE ANALISIS TERMICO-DIFERENCIAL



12.1.0.0 INTRODUCCION

12.2.0.0 CONDICIONES DE REALIZACION DE ANALISIS TERMICOS

12.3.0.0 RESULTADOS OBTENIDOS

12.3.1.0 COMPONENTES PUROS

12.3.2.0 MEZCLAS

13.0.0.0 CONSIDERACIONES SOBRE EL ENVASE PRIMARIO DEL PRODUCTO

14.0.0.0 CONCLUSIONES

15.0.0.0 BIBLIOGRAFIA

### 1.0.0.0 GENERALIDADES

Los estudios de Preformulación consisten básicamente en estudios de las propiedades físicas, físico-químicas y químicas de los principios activos así como también de combinaciones de los mismos con excipientes. De los mismos surgirán informaciones útiles para el desarrollo de medicamentos los cuales podrán fabricarse industrialmente con máxima garantía de estabilidad y biodisponibilidad.

Según Carstensen<sup>1</sup> los estudios de preformulación son muy diferentes de acuerdo a que se trate de un principio activo nuevo o que se trate de una molécula más o menos conocida. Si se trata de un nuevo compuesto deberán hacerse gran cantidad de estudios sobre sus propiedades físicas, químicas y físico-químicas mientras que si el producto es conocido desde un tiempo atrás se podrá encontrar mucho sobre sus propiedades en el estado del arte incluso sobre su comportamiento en medicamentos ya desarrollados y comercializados. En el caso del actual desarrollo no será necesario investigar muy profundamente sobre las características del principio activo dado que se conoce desde hace bastante tiempo y es usado como activo farmacéutico desde hace más de 30 años. Lo mismo sucede respecto a los ingredientes activos que lo contienen, los cuales se usan también desde cierto tiempo atrás.

El actual desarrollo apunta al diseño de un comprimido de uso oral conteniendo un ingrediente activo que dará origen a ácido valproico a lo largo del tracto gastrointestinal. Deberá por tanto optarse por el ingrediente activo más adecuado dentro de las posibilidades existentes actualmente.

La dosis expresada en ácido valproico será de 500 miligramos y se encontrará incluida en la unidad posológica.

### 2.0.0.0 DEFINICIÓN DEL INGREDIENTE ACTIVO A USAR

Dadas las favorables virtudes del divalproex sódico<sup>2,3</sup>, las cuales están adecuadamente enumeradas en el punto 2.0.0.0 del Capítulo 1 de la presente Tesis, parecería ser el producto más indicado como ingrediente activo de elección en el presente desarrollo.

### 3.0.0.0. DIVALPROEX SÓDICO: CARACTERÍSTICAS

A continuación se presentan una serie de estudios que se han realizado sobre la mencionada materia prima, los cuales sin duda ayudarán a decidir sobre su posible uso.

### 3.1.0.0 CARACTERÍSTICAS QUÍMICAS

Las características químicas del divalproex sódico son las propias de una sal ácida de un ácido débil y de hecho la “mitad” de su composición es el propio ácido débil. Se trata de un producto estable mantenido en envases herméticos a temperaturas corrientes. Si bien la literatura<sup>4</sup> parece sugerir que el grupo funcional que presenta es de muy poco probable deterioro - ácido carboxílico - están descritos varios productos de degradación en las monografías de las farmacopeas norteamericana y europea que deberían

rastrearse en los estudios de estabilidad de los medicamentos elaborados a base de divalproex sódico.

### 3.2.0.0 CARACTERÍSTICAS FÍSICAS.

El divalproex sódico se presenta como un sólido cristalino blanco translúcido, con características cerosas al tacto y que aparece en forma de grandes masas aglomeradas. Posee un sabor punzante y un olor particular que puede llegar a dar lugar a la necesidad de recubrir las formas farmacéuticas orales sólidas que en base a él se elaboren. La inhalación del compuesto en forma de polvo resulta irritante para las vías respiratorias por lo cual su manipulación deberá hacerse con las protecciones adecuadas.

Presenta un punto de fusión de 98 ° centígrados y funde como un material típicamente cristalino.

En el Anexo 1 se presenta el diagrama de RX que responde a un producto netamente cristalino y el espectro IR que corresponde al descrito en la literatura.

### 3.3.0.0. CARACTERÍSTICAS FÍSICO-QUÍMICAS.

La solubilidad del producto en agua es de 2 g/L por lo cual debe considerarse poco soluble de acuerdo a la clasificación que menciona la enciclopedia de “Remington: The Science and Practice of Pharmacy” Edición 2000.

Se postula que una vez que este producto entra en contacto con los fluidos del tracto gastro-intestinal se disocia dando lugar a moléculas de ácido valproico y moléculas de valproato de sodio. La permanencia de estas entidades como tales dependerá del pH del tramo correspondiente del tracto gastro-intestinal donde se esté desarrollando la liberación.

El divalproex sódico es físico-químicamente estable al estado seco: luz, temperatura y humedad.

No es volátil ni higroscópico razón por la cual ha desplazado mayormente a todos los ingredientes activos conteniendo ácido valproico que se usaban hasta el momento de su creación.

No presenta polimorfos.

### 3.4.0.0. CARACTERÍSTICAS FÍSICO-MECÁNICAS

#### 3.4.1.0 GRANULOMETRÍA

Dadas las características físicas del divalproex sódico resultó imprescindible reducir su tamaño de partícula de modo de poder manejarlo adecuadamente dado que lógicamente

deberá ser vehiculizado en formas farmacéuticas sólidas. Es así que se pasó sucesivamente por tamices de mallas N° 10 y 18, de las recomendadas por la USP, los cuales tienen aperturas de 2000 y 1000 micras respectivamente. Se obtuvo un producto granulado que presentó ángulo de reposo de 33° (bueno, ver Anexo 2) e índice de compresibilidad de 10(excelente, ver Anexo 3). Con el producto procesado de esta manera se llevaron a la práctica los ensayos Preliminares I, II y III que se presentan en el Capítulo 3: “Formulación”.

Se realizó el análisis granulométrico del producto obtenido empleando un equipo tamizador analítico RETSCH tipo AS 200 control “g”. Se trabajó siguiendo un procedimiento que se presenta en el Anexo 4. Se emplearon los tamices de luces de 1000, 710, 500, 355, 250,180 y 125 micras.

En la figura 2 se observan los porcentajes que pasan en relación a la apertura de malla de los tamices.

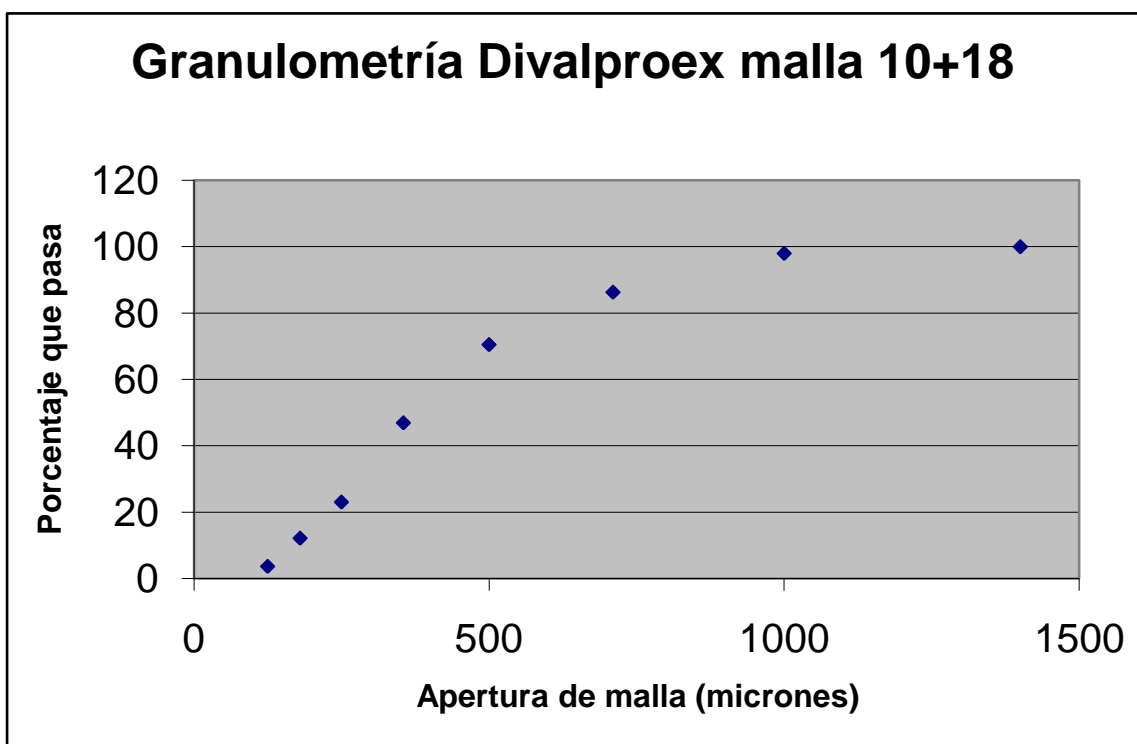


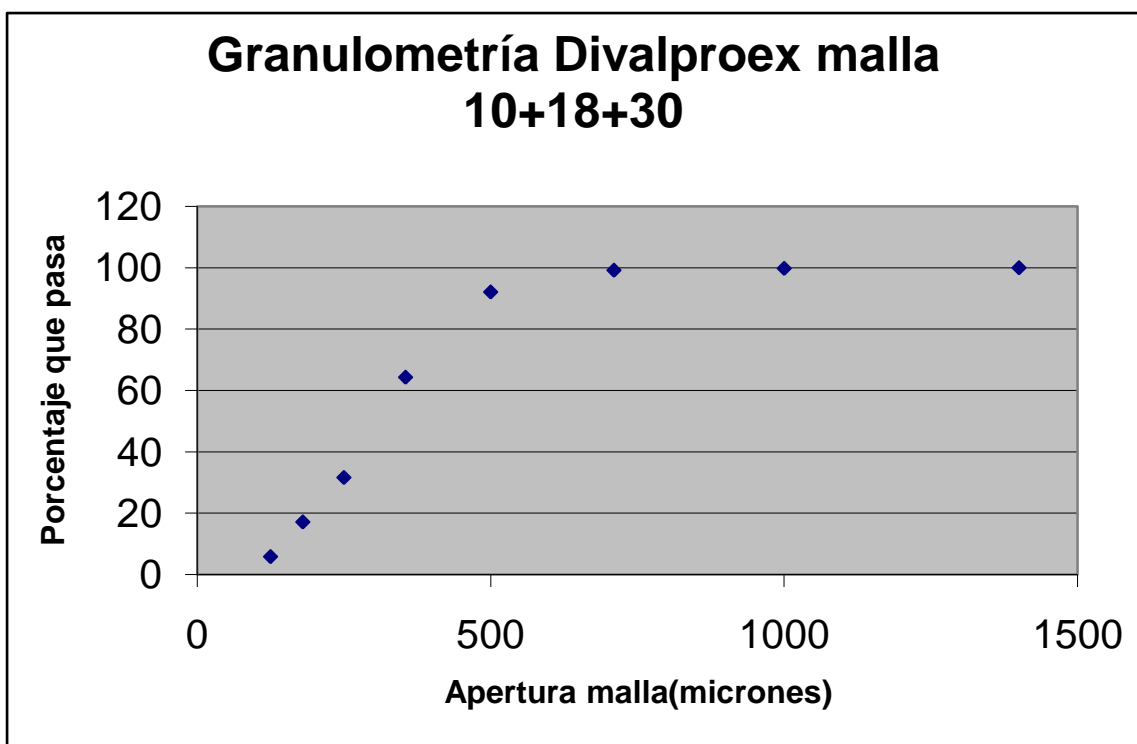
Figura 2

El gráfico muestra porcentajes demasiado elevados de tamaños de partículas grandes, bastante alejados de los tamaños de partículas corrientes en los excipientes comunes lo cual podría acarrear problemas futuros en los procedimientos de elaboración. Se pensó además que no se habría logrado un grado de división adecuado en el divalproex sódico por observación de ciertas zonas más traslúcidas en la superficie de los comprimidos obtenidos las cuales correspondían seguramente a partículas de fármaco. Este hecho generó el temor de posibles distribuciones poco homogéneas del ingrediente activo en las mezclas de polvo para comprimir.

Fue así que se complementó el proceso de disminución de tamaño de partículas del ingrediente activo seleccionado con un tercer pasaje en este caso por tamiz de malla N° 30 - dentro de las recomendadas por la USP - con abertura de 600 micras. De esta manera se aproximó bastante más el tamaño de partícula al de los clásicos excipientes usados en formas farmacéuticas sólidas ya sea en procesos de compresión directa como por vía húmeda.

Se descartó el uso de mallas aun más finas dado que las características cerosas del producto posiblemente hicieran muy difícil continuar afinándolo. En la figura 3 se aprecian notorias ventajas respecto al anterior. Se constatan porcentajes del 92% que pasan por la malla de 500 micras de luz y de 64 % que pasan por la malla de 355 micras de luz, lo cual se ha considerado adecuado.

Figura 3



#### 3.4.2.0. COMPRESIBILIDAD. PRUEBA EN MÁQUINA COMPRIMIDORA MANUAL.

Se estudió la compresibilidad en forma práctica del Divalproex sódico al estado puro una vez alcanzado el estado de división planteado en el parágrafo anterior. Se hizo en comprimidora manual Korsch excéntrica monopunzón. El producto dio lugar a comprimidos toscos pero medianamente bien forjados, de baja dureza que presentaron adherencia a los punzones.

#### 3.4.3.0 DENSIDAD AIREADA Y COMPACTADA. INDICE DE COMPRESIBILIDAD Ó DE CARR.

El índice de compresibilidad mide la importancia de las interacciones entre las partículas. Cuanto más bajo resulta, indica menor interacción, mejor flujo y mejores posibilidades de que las partículas puedan ser comprimidas en formas sólidas. Un índice alto indica mayor interacción, mal flujo y pocas posibilidades de compresión.

Las densidades aireadas y compactadas se determinaron siguiendo el procedimiento que se presenta en el anexo 3.

Los resultados que se presentan a continuación son el promedio de tres determinaciones y para obtenerlos se pesó una cantidad de 100,0 g de producto.

Densidad aireada: (Da) = 0,49 g / mL

Densidad Compactada: (Dc) = 0,52 g / mL

Por lo tanto el Índice de Compresibilidad será:

$$IC = 100 ( Dc - Da ) / Dc = 5,8$$

Este resultado corresponde a una compresibilidad excelente.

#### 3.4.4.0 CARACTERÍSTICAS DE FLUJO. ANGULO DE REPOSO.

El ángulo de reposo determina las propiedades de fluidez de los sólidos. Esta propiedad está relacionada con la fricción entre las partículas o con la resistencia al movimiento que ofrecen las partículas entre sí.

Se determinó en ángulo de reposo siguiendo el procedimiento indicado en el anexo 2.

Debe destacarse que las características propias del producto por momentos conspira contra el flujo del lecho, dada su gran tendencia a aglomerarse en masas muy lábilmente cohesionadas, más o menos voluminosas. Dentro de cuatro determinaciones, en dos el flujo fue normal dando lugar a un ángulo de reposo promedio de 26° - excelente – mientras que en otras dos fue necesario favorecer a la caída con breves y suaves golpes al embudo en dos o tres oportunidades. En estos casos también se obtuvieron ángulos de valor semejante al anterior. Como quiera que sea el hecho de que se requiera “ayuda” para la caída indica que el flujo es problemático.

#### 3.5.0.0 DEFINICION

En base al desarrollo de los párrafos anteriores se decide emplear al divalproex sódico como ingrediente activo del comprimido de liberación prolongada objeto del presente

desarrollo dado que se entiende que las dificultades que se estima pueda entrañar su manejo podrán ser adecuadamente superadas.

### 3.6.0.0 DESARROLLO Y VALIDACION DE TECNICA ANALITICA

El desarrollo y la validación de la técnica analítica para la determinación de ácido valproico en materia prima, producto terminado así como también en los estudios de estabilidad, se ve en el Anexo 17.

### 4.0.0.0 POSIBLES FORMAS FARMACÉUTICAS Y MECANISMOS DE LIBERACIÓN.

En los próximos párrafos se verá que se entra ya parcialmente en el tema de la formulación dado que para estudiar - por ejemplo las compatibilidades entre el divalproex sódico y los excipientes - hay que tener una idea de los excipientes que acompañarán al ingrediente activo.

Se debe incursionar entonces en el tema de la posible formulación del producto terminado. De hecho esta circunstancia es particular en el sentido que es una zona de intersección entre la etapa de preformulación y la de formulación habiendo autores<sup>5</sup> que manifiestan que los estudios de preformulación deben desarrollarse en cierta medida paralelos a los de formulación e incluso con el estudio de las posibilidades de escalado.

Como se ha comentado previamente, el divalproex sódico da origen a ácido valproico a nivel del tracto gastro-intestinal. El pK de este ácido es de 4,8. Hasta pH 5 es poco soluble en medio acuoso, a pH 6 es soluble y a PH 7 y mayores es muy soluble.

Su absorción se da como ácido no ionizado de modo que se presentará fundamentalmente en tramos del tracto gastrointestinal donde esta forma predomine o por lo menos se encuentre en porcentajes considerables. Esto sucederá evidentemente en el estómago y en tramos más bien altos del intestino, particularmente duodeno, algo menos en yeyuno, y bastante menos en tramos posteriores. Por lo tanto se privilegiarán las formas farmacéuticas que logren el objetivo de liberar el activo en los tramos anteriormente mencionados del tracto gastrointestinal, tales como las matrices hidrofílicas hinchables.

Una vez estudiadas las diferentes propiedades del divalproex sódico se confirma que sería buena idea vehiculizarlo en una forma farmacéutica sólida del tipo matricial hinchable, tal como se había sugerido en el Capítulo 1. Vale la pena decir que los productos de liberación modificada a base de derivados de ácido valproico desarrollados previamente a nivel mundial son muy predominantemente de tipo matricial(aún en matrices lipídicas o insolubles o en sistemas matriciales combinados) Las matrices hidrofílicas hinchables parecen las más idóneas para vehiculizar el divalproex sódico, por ser sistemas sencillos, contener excipientes baratos y seguros, por ser de fabricación relativamente simple y por dar lugar generalmente a cinéticas de liberación de orden cero, todo lo cual contribuye a aumentar las posibilidades de éxito.

### 5.0.0.0 SELECCIÓN DE EXCIPIENTES

Debe destacarse en primer lugar que deberían emplearse excipientes compatibles con el fármaco tanto física como químicamente. Dada la difusión que han tenido en el mercado los diferentes productos conteniendo divalproex sódico, existe una discreta gama de excipientes - todos reconocidos y de amplio uso universal - que han demostrado ser probadamente compatibles con el mencionado ingrediente activo.

Independientemente de que el método de fabricación sea por vía seca o húmeda, una formulación para un núcleo adecuado podría contener:

Ingrediente activo

Polímero hidrofílico

Agente granulante

Modificador de la matriz

Mejorador de la compresión

Mejorador del flujo

Lubricante

Los polímeros hidrofílicos son coadyuvantes clave de la formulación dado que determinan la cinética de liberación. Forman geles que presentan fenómenos de erosión más o menos marcados a lo largo de tracto gastro-intestinal. Los más usados son:

Hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC)

Hidroxipropilcelulosa (HPC)

Carbómeros

Gomas naturales como alginatos y xantham.

Se opta por usar el primero de los mencionados por ser reconocida su superior performance frente a los otros además de conocerse ya su empleo en formas de liberación modificada con derivados de ácido valproico.

La velocidad de liberación a partir de matrices de HPMC depende de factores como tipo de polímero (peso molecular, tamaño de partícula, sustituyentes funcionales) ; fármaco ; relación fármaco / polímero ; tamaño de partícula de fármaco y de polímero y características de otros excipientes incluidos.

Existen diferentes tipos de HPMC de amplio uso en sistemas matriciales, de modo que se deberá definir cual se usará.

Los proveedores brindan especificaciones físicoquímicas detalladas y se deberán tener en cuenta para seleccionar el que mejor se adapte al actual planteo.

Los agentes granulantes se emplean para transformar un lecho de polvos más o menos finos en granos relativamente más grandes logrando de esa manera mejores flujos y mejores distribución de los componentes.

Los modificadores de las matrices fundamentalmente se incorporan para potenciar la difusión de los fármacos hacia el exterior. Son generalmente sustancias solubles que reciben la denominación de acanalantes. Otros pueden favorecer la hidratación del polímero e incluso pueden modificar los intersticios o canalículos del gel por donde circulan las moléculas del fármaco activo en su viaje hacia el exterior.

Entre los modificadores más conocidos en la formulación de matrices se hallan sustancias solubles como por ejemplo la lactosa o sustancias de acción tensoactiva-solubilizante.

Entre los facilitadores de la compresión se encuentran agentes que son responsables del forjado del comprimido y que aseguran la estructuración y resistencia mecánica del mismo. Son usualmente componentes insolubles. En este desarrollo se ha planteado usar celulosa microcristalina.

Otros facilitadores tienen relación directa con la reología del lecho de granulado a comprimir y con las interacciones de éste con los elementos metálicos de las máquinas. El empleo de dióxido de silicio coloidal es universal como agente deslizante favorecedor del flujo de los granulados desde la tolva y en su ordenamiento dentro de las cavidades matriciales. Como agente lubricante típico se empleará estearato de magnesio, también de uso muy corriente en formulación de comprimidos.



#### 6.0.0.0 DEFINICIÓN DE LA DOSIS.

Tal como se mencionó en el punto 12.0.0.0 del Capítulo 1 las dosis más frecuentemente empleadas en la terapéutica son de 250 y 500 miligramos de ácido valproico.

Dada la importancia en la terapéutica respecto de la dosificación de 250 miligramos de ácido valproico – y por sugerencia del Laboratorio patrocinante - se trabajó en principio en base a esta dosificación. Esta presentación permite una ajustada posología a los requerimientos de una gran cantidad de individuos.

Los ensayos preliminares 1,2 y 3 se realizaron en base a esa dosis. Posteriormente, el Laboratorio patrocinante solicitó aumentar la dosis al doble, es decir 500 mg de ácido valproico. Por lo tanto cada unidad posológica contendrá una cantidad de divalproex sódico de 538,2 mg correspondiente a 500 mg de ácido valproico.

#### 7.0.0.0 PESO Y GEOMETRÍA DEL COMPRIMIDO.

Teniendo en cuenta que la cantidad de divalproex sódico por unidad posológica será de 538,2 miligramos, parece razonable vehiculizarla en un comprimido cuyo peso total sea aproximadamente de 1000 a 1200 miligramos. De esta manera el porcentaje en peso del ingrediente activo estará entre el 53,8 % y el 44,9%.

En la generalidad de los casos de formulaciones de tipo matricial hidrodispersible, el porcentaje en peso del componente matricial se encuentra en el 20-40% del peso total. La alta dosis de ingrediente activo y la necesidad de usar una cantidad de agente matricial relativamente grande justifican la propuesta de pesos altos para los comprimidos.

En caso de definir 1000 mg como peso total, la cantidad de agente matricial por comprimido será entonces de 200 a 400 mg. En caso de definir 1200 mg como peso total, la cantidad de agente matricial por comprimido será entonces de 240 a 480 mg. Se tratará de no elevar demasiado el peso del comprimido porque no debe perderse el objetivo de un mínimo volumen que siempre facilita la deglución por parte del paciente.

En cuanto a la forma, se entiende que estará entre la barra y la ovoide comúnmente llamadas capsulines.

La ventaja de esta geometría frente al clásico comprimido redondo con caras convexas es que su forma facilita notablemente la deglución, particularmente cuando se trata de comprimidos grandes.

Por otra parte el producto se asemeja de esta manera a muchos de los comprimidos de liberación inmediata, retardada y prolongada conteniendo ácido valproico que se comercializan.

#### 8.0.0.0 RECUBRIMIENTO

Se ha pensado que el comprimido a desarrollar debería estar recubierto. La justificación de tal decisión se fundamenta en varios factores dentro de los cuales se destacan: Enmascaramiento de sabor y olor, lo cual resulta particularmente necesario en este caso,

identificación clara del producto, promoción de la resistencia mecánica, mejor manejo del producto durante el maquinado y por último mejor deglución por parte del paciente.

#### 9.0.0.0 PROPUESTAS DE PROCESO DE ELABORACIÓN

##### 9.1.0.0 DIFERENTES POSIBILIDADES

Se encuentran ampliamente descritos en la literatura los tres tipos de procesos mas corrientemente empleados en la fabricación de comprimidos:

Procesos de compresión directa

Procesos que incluyen granulación en seco

Procesos que incluyen granulación por vía húmeda.

Si bien la elevada dosis de principio activo sugiere el empleo de la granulación húmeda, no se descarta la compresión directa la cual se justificaría en caso de determinarse buenas propiedades físico-mecánicas en los componentes de la formulación y en las posibles mezclas que se compongan , fundamentalmente adecuada granulometría y aceptable capacidad de flujo y compresibilidad.

Los procesos de granulación por vía seca se eligen en pocas ocasiones, fundamentalmente cuando debe preservarse el fármaco de la humedad o la temperatura lo cual no incide en el caso actual. Por otra parte, implica dos etapas de compresión lo que genera problemas de contaminación y aumenta las mermas.

Los procesos por vía húmeda son ampliamente conocidos resultando mucho más extensos en el tiempo y presentando por otra parte mayor cantidad de variables a controlar que los procesos de compresión directa.

##### 9.2.0.0 CARACTERÍSTICAS FÍSICO-MECÁNICAS DE EXCIPIENTES CLAVE.

Se entiende que resulta muy importante conocer el comportamiento reológico de los diferentes componentes pulverulentos que formarán parte de la formulación, conocimiento que sin duda ayudará a la definición sobre el tipo de proceso que finalmente ese elegirá para comenzar con los estudios de formulación. En la Tabla 1 aparecen el tamaño de partícula , el ángulo de reposo, las densidades aireadas, las densidades compactadas y los índices de compresibilidad de varios excipientes que fueron estudiados como posibles componentes así como también del divalproex sódico ya sea pasado por mallas 10+18 como por mallas 10+18+30.

Los ángulos de reposo y los índices de compresibilidad se determinaron de acuerdo a USP (ver anexos 2 y 3).

##### 9.3.0.0 DEFINICIÓN

En general, después de los estudios de preformulación, debería quedar definido el tipo de proceso de elaboración a que va a ser sometido el comprimido.

En el presente caso no existen argumentos irrefutables que hagan pensar que la compresión directa es el método de elección. Sin embargo una serie de elementos hacen pensar que se deberían comenzar los estudios de formulación pensando en tal proceso, que es lo que se aconseja en general cuando no hay una elección clara e incuestionable.

Producto	Tamaño de partícula (u)	Angulo de reposo (°)	Densidad aereada (g/ ml)	Densidad compactada (g/ ml)	Indice de compresibilidad
Divalproex Sódico mallas 10+18	98%<1000 47%<355	33 Bueno	0,44	0,49	10 Excelente
Divalproex Sódico mallas 10+18+30	99%<1000 64%<355	26 Excelente	0,49	0,52	5,8 Excelente
HPMC K15M Premium CR EP	99%<425 90%<150	41 Aceptable	0,35	0,45	22 Aceptable
HPMC K100 Premium LV CR EP	99%<425 90%<150	39 Adecuado	0,33	0,44	25 Aceptable
HPMC K100 Premium LV EP	99%<425	46 Pobre	0,32	0,42	24 Aceptable
Celulosa microcristalina PH 200	180	28 Excelente	0,40	0,50	20 Adecuado
Lactosa monohidrato autocompresible	100-150	27 Excelente	0,65	0,73	18 Adecuado

Tabla 1

Entre los elementos citados se encuentran: costo económico en equipamiento y energía, rapidez, menor número de etapas y variables.

Cabe destacar que los datos de propiedades físico-mecánicas de los componentes mayoritarios de las posibles formulaciones – que aparecen en la tabla 1 presentada parecen apoyar la tesis del empleo de la compresión directa como eje del proceso de elaboración.

#### 10.0.0.0 ATRIBUTOS A CONTROLAR EN EL DESARROLLO

Según ICH Q6A [“Specifications: Tests procedures and acceptance criteria for new drug substances and new drug products: Chemical substances ] una especificación de un producto es un lista de ensayos con sus correspondientes criterios de aceptación tales como límites, rangos etc. y referencias a procedimientos analíticos.

En el producto terminado el objetivo sería incluir dentro de la especificación los siguientes ensayos:

Descripción: Tamaño, forma y color.

Identificación del principio activo (procedimiento analítico discriminatorio)

Ensayo cuantitativo del principio activo

Disolución

Uniformidad de unidad posológica

Contenido de humedad

Durante el proceso de elaboración existen importantes controles llamados “de proceso” , que no necesariamente deben considerarse como ensayos dentro de la especificación dado que no tiene un gran impacto sobre el producto terminado si bien son claves durante el forjado de los comprimidos. Entre ellos se encuentran:

Angulo de reposo de las mezclas a comprimir

Indice de compresibilidad de las mezclas a comprimir

Dureza

Friabilidad

Como se verá en el próximo capítulo “Formulación” se intentará emplear el mayor número posible de ensayos para caracterizar los diferentes ensayos galénicos del producto. Por otra parte en cada ensayo galénico se tomará cuidadosa nota también de aquellas variables del maquinado tales como velocidad de equipos, presiones de compresión, etc.

#### 11.0.0.0 ESTUDIOS DE ESTABILIDAD ACELERADA

Los estudios de estabilidad acelerada del ingrediente activo puro y del mismo asociado con los excipientes individualmente se planifican de acuerdo a sugerencias de Wadke et al<sup>6</sup> y de Peck et al<sup>7</sup> en la clásica colección “Pharmaceutical Dosage Forms” editado por Lieberman, Lachman y Shwartz.

#### 11.1.0.0. DIVALPROEX SÓDICO.

Se colocaron 500 miligramos de Divalproex sódico en vial de vidrio color ámbar de 10 mL, provisto de tapa rosca y junta de polietileno, en estufa a 60° durante 30 días.

Una vez transcurrido ese tiempo se corrió en HPLC empleando ácido valproico como estándar y utilizando la técnica de valoración descrita en el Capítulo 1 del presente trabajo, con solamente fines cualitativos de identificación del ácido valproico.

Se identificó un solo pico de tiempo de retención idéntico al estándar.

#### 11.2.0.0 DIVALPROEX SÓDICO ASOCIADO A EXCIPIENTES.

Los excipientes seleccionados fueron los que figuran en las formulaciones de los ensayos preliminares.

Los mismos son: Lactosa monohidrato autocompresible, Celulosa microcristalina ( Avicel PH 200 ), Hidroxipropilmetilcelulosa ( Methocel K 100 LV ), Dióxido de Silicio coloidal ( Aerosil 200 ), Estearato de magnesio y Talco.

Se preparan muestras en mortero con las proporciones de la tabla 2 donde las cifras se expresan en miligramos.

Una vez efectuadas las mezclas se agregan 100 uL de agua destilada incorporándose adecuadamente hasta homogeneidad. La masas obtenidas se colocan en viales de vidrio color ámbar de 10 mL con tapa plástico de rosca y junta de polietileno.

Se preparan muestra por duplicado de modo de mantener una a temperatura ambiente normal del laboratorio y otra en estufa a 60° C durante 30 días.

Componente	A	B	C	D	E	F
Divalproex sódico	500	500	500	500	500	500
Lactosa monohidrato autocompresible	250	----	----	----	----	----
Celulosa microcristalina	----	250	----	----	----	----
Hidroxipropilmetilcelulosa	----	----	250	----	----	----
Dióxido de silicio coloidal	----	----	----	20	----	----
Estearato de magnesio	----	----	----	----	10	----
Talco	----	----	----	----	----	60

Tabla 2

Luego se procede a identificar en las muestras el ácido valproico por HPLC encontrándose en todas ellas un solo pico de idéntico tiempo de retención que el estándar. No fueron observados otros picos de absorción.

#### 12.0.0.0 ESTUDIOS DE ANÁLISIS TÉRMICO DIFERENCIAL.

##### 12.1.0.0 INTRODUCCIÓN

El principio de Análisis Térmico Diferencial se basa en que durante la elevación progresiva de la temperatura de una muestra de una especie química dada, todo cambio de estructura se acompaña de una variación brusca en la energía interna de la misma. En la práctica esto se manifiesta por un cambio más o menos brusco en la temperatura de la muestra.

La prueba experimental se hace observando la evolución de la temperatura de dos productos colocados uno junto al otro en el mismo ambiente térmico: uno de ellos es el producto a ensayar y el otro es una especie química que no presenta efecto térmico dentro del rango de temperatura de la experiencia.

Se coloca una termocupla en contacto íntimo con la muestra y otra en contacto íntimo con la sustancia de referencia. Muy pequeñas diferencias de temperatura entre las dos muestras se registran en forma amplificada por un dispositivo electrónico.

La atmósfera del recinto de la prueba puede estar constituida por aire, nitrógeno, gases raros o por oxígeno puro, etc.

En estas condiciones, la fusión, ebullición, sublimación, deshidratación y descomposición provocan cambios endotérmicos. La oxidación produce cambios exotérmicos.

Wadke<sup>6</sup> et al manifiestan que el estudio de Análisis Térmico Diferencial es útil para predecir e investigar interacciones al estado sólido, particularmente por ser un método muy rápido. Se obtienen termogramas para componentes puros y sus mezclas físicas de relación 1:3, 1:1 y 3:1.

Si no se da ningún tipo de interacción, los termogramas de las mezclas muestran características combinadas de los termogramas de los componentes individuales.

La aparición de nuevos picos o la desaparición de picos preexistentes en los termogramas individuales indica que ha existido interacción.

Los estudios realizados de Análisis Térmico Diferencial se han complementado con estudios de Análisis Termogravimétricos para todas las materias primas consideradas claves de acuerdo a las propuestas de los puntos 5.0.0.0 y 9.2.0.0 del presente capítulo.

El Análisis termogravimétrico se basa en el estudio del comportamiento de una muestra de una especie química dada cuando se la somete a un aumento progresivo de la temperatura llevando control permanentemente de la masa de la muestra. En este tipo de

análisis se aprecian todas las sucesivas pérdidas de masa que sufre el producto tales como las provocadas por pérdida de agua de diverso tipo o por descomposición.

#### 12.2.0.0 CONDICIONES DE REALIZACION DE ANALISIS TERMICOS.

Los estudios de análisis térmico diferencial se realizaron en Analizador Térmico Diferencial DTA-Shimadzu.

Gas nitrógeno de alta pureza a 50 mL / minuto

Cápsulas de platino

Referencia: Alfa-Alúmina estándar

Peso aproximado de muestra y referencia: 10 mg

Programa de temperatura: T.ambiente → 10°/ minuto → 400° C

Software: TA 50 WS. Oficial para equipos de Análisis Térmico de Shimadzu

Los estudios de Análisis termogravimétricos se hicieron en equipo TGA 50 de Shimadzu en semejantes condiciones que los análisis térmicos diferenciales, pero sin usar referencia.

#### 12.3.0.0 RESULTADOS OBTENIDOS.

En los diagramas de Análisis Térmico Diferencial que se aprecian en los anexos se ven los procesos endotérmicos como picos hacia abajo y los exotérmicos como picos hacia arriba.

En los diagramas de Análisis Termogravimétrico se aprecian los procesos de pérdida de masa como escalones que descienden hacia el eje de las “x” simplemente porque se grafica la masa contra la temperatura. En estos últimos diagramas también se incluye la derivada de la masa que muestra grandes picos cuando se producen las pérdidas de masa.

##### 12.3.1.0 COMPONENTES PUROS

Se obtuvieron interesantes resultados comparativos de Análisis Térmico Diferencial y Análisis Termogravimétrico para todos los componentes de los cuales existen grandes posibilidades que integren la futura formulación.

Los anexos 5 a 11 muestran los diagramas de Análisis Térmico Diferencial acompañados de los diagramas termogravimétricos para todos los componentes citados. No se presentan los diagramas termogravimétricos del Talco ni del Dióxido de Silicio Coloidal porque dada su estructura química difícilmente podrían esperarse pérdidas de masa de importancia salvo algo de humedad.

### 12.3.2.0 MEZCLAS

Se obtuvieron buenos resultados de Análisis Térmico Diferencial para mezclas individuales de divalproex sódico con todos los excipientes de la formulación elegida.

Los Anexos 12 a 16 muestran comparativamente los diagramas de análisis térmico diferencial para el divalproex sódico y los excipientes individualmente así como también los diagramas para mezclas del activo con los correspondientes excipientes.

Dada la gran estabilidad e inercia química de Dióxido de silicio coloidal no se consideró relevante hacer estudios de Análisis Térmico Diferencial de mezclas con el ingrediente activo.

Del estudio de los diagramas de las mezclas no se infiere que existan posibles incompatibilidades entre el Divalproex sódico y ninguno de los excipientes integrantes de las fórmulas seleccionadas. Esto quiere decir que no fueron observados nuevos picos ni desaparecieron picos preexistentes en los diagramas de los componentes puros.

### 13.0.0.0 CONSIDERACIONES SOBRE EL ENVASE PRIMARIO DEL PRODUCTO

Todo estudio de preformulación debe incluir la consideración de las posibles interacciones del producto con el envase primario. La FDA<sup>8</sup>, en su Guía de 1999 sobre el envasado de productos farmacéuticos reconoce como “bajo” el riesgo de interacción entre los componentes del envase primario y las formas farmacéuticas sólidas. En la citada guía aparece una abarcativa tabla referida a todas las formas farmacéuticas más relevantes donde se indican las potencialidades de interacción entre componentes de la formulación y los materiales de empaque teniendo en cuenta además las consecuencias de tal interacción de acuerdo a la vía de administración.

De la citada tabla se desprende que para el caso del actual desarrollo - forma farmacéutica sólida oral – la potencialidad de interacción entre producto y material de empaque es “baja” siendo también “bajo” el grado de impacto que pudiera tener una eventual interacción dado que la vía de administración es oral.

La farmacopea norteamericana plantea controles de calidad más estrictos en los materiales de empaque para todas las formas farmacéuticas líquidas que para las sólidas e insiste – para estas últimas - muy particularmente en todos los tipos de envases en el control de la hermeticidad de los mismos con el objetivo de asegurar la protección de los productos de la humedad ambiente.

En el caso particular del presente desarrollo se estima que el envase primario debería ser un “blíster” constituido como normalmente por una película plástica termoformada con alvéolos que contendrán los comprimidos sellada a otra película de laminado de aluminio. Este tipo de envase se ha popularizado mucho últimamente dado que es de maquinado relativamente fácil, barato, poco voluminoso y liviano. Dado que existe



extensa experiencia a nivel mundial en envasado de formas sólidas conteniendo divalproex sódico en blíster se entiende que es innecesario hacer estudios específicos de compatibilidad. En cuanto a los excipientes, existen innumerables ejemplos de uso de los elegidos en primera instancia como componentes de la futura formulación, en medicamentos sólidos orales envasados en blisters.

#### 14.0.0.0 CONCLUSIONES

En primera instancia se entiende que el divalproex sódico es la materia prima idónea como para constituirse en el ingrediente activo de elección para el producto en desarrollo.

Su estructura cerosa y textura untuosa hacen pensar que existirán problemas de adherencia a superficies metálicas, particularmente a los punzones y matrices. Por la misma razón podrían presentarse también dificultades en el flujo de los lechos de polvos previo a la compresión, dado el elevado porcentaje en que este activo aparece en la formulación debido a su alta dosis.

Sin embargo, el divalproex sódico presenta buenas propiedades de cohesión y compresibilidad de modo que, ajustando adecuadamente su tamaño de partícula, acercándolo en la medida de lo posible a los tamaños de partículas de los otros componentes de la formulación y recurriendo al uso de correctores de flujo de alta eficacia, posiblemente pueda emplearse el método de compresión directa para obtener los comprimidos.

En cuanto a las compatibilidades químicas con los componentes que se estudiaron – todos ellos excipientes de uso muy frecuente tanto en formas sólidas de liberación inmediata como de liberación modificada - parece ser compatible con todos ellos incluyendo la hidroxipropilmetilcelulosa, sobre la cual recae la responsabilidad de generar la matriz hidrofílica que gobernará la liberación.

Desde el punto de vista físico-mecánico los excipientes estudiados parecen ser adecuados “acompañantes” del ingrediente activo en formas farmacéuticas sólidas.

Se piensa que las dificultades tecnológicas que se originen en el desarrollo galénico, basadas en las características adversas del divalproex sódico, podrán ser superadas realizando una adecuada selección de los tipos de los excipientes usados así como también mediante el ajuste certero de las diferentes operaciones tecnológicas que constituyan el proceso de elaboración y del control riguroso de las condiciones ambientales donde las mencionadas operaciones se lleven a la práctica.

-----

#### 15.0.0.0 BIBLIOGRAFIA

- 1) Carstensen J T “Pharmaceutical Preformulation” CRC press 1998
- 2) United States Patent 4.988.731 Jan 29,1991 “Sodium Hydrogen Divalproate Oligomer”
- 3) United States Patent 5.212.326 May18, 1993 “Sodium Hydrogen Divalproate Oligomer”
- 4) Baertschi S & Alsante K “Stress Testing: The Chemistry of Drug Degradation” “Pharmaceutical Stress Testing” Executive Editor James Swarbrick, Drug and the Pharmaceutical Sciences. Vol. 153, 2005.
- 5) Walther A. Strathy & Adolfo L. Gómez, I.D.E.A.S.,Inc.Wilson, North Carolina, 8(2) “Practical Aspects of Tableting Scale-Up”. Pharmaceutical Process Scale-Up,Drugs and the Pharmaceutical Sciences Vol. 118, 2002 Marcel Dekker
- 6) Wadke D, Serajudin A, Jacobson H: “Preformulation Testing” Pharmaceutical Dosage Forms-Tablets- Vol. 1 Ed.by Liberman,Lachman & Schwartz
- 7) Peck G, Baley G, McCurdy V, Banker G “Tablet Formulation and design” Pharmaceutical Dosage Forms-Tablets-Vol. 1 Ed. by Libermann, Lachmann & Schwartz.
- 8) FDA “Guidance for Industry: Container Closure Systems for Packaging Human Drugs & Biologics: Chemistry, Manufacturing and Control Documenation”1999

## CAPITULO N° 3

### FORMULACION

#### 1.0.0.0 FORMULACION

##### 1.1.0.0. INTRODUCCION

##### 1.2.0.0. FORMULACION DE PARTIDA

##### 1.3.0.0. ENSAYOS PRELIMINARES I, II Y III

###### 1.3.1.0. FORMULACIONES

###### 1.3.2.0. PROCESO DE ELABORACION

###### 1.3.3.0. COMENTARIOS

###### 1.3.4.0. CONTROLES DURANTE PROCESO Y FINALES

###### 1.3.5.0. ENSAYOS DE DISOLUCION.

###### 1.3.5.1. CONDICIONES DEL ENSAYO

###### 1.3.5.2. CURVAS COMPARATIVAS

###### 1.3.5.3 INTERPRETACION DE RESULTADOS

###### 1.3.6.0 CONCLUSIONES

##### 1.4.0.0. ENSAYO PRELIMINAR IV

###### 1.4.1.0. MODIFICACIONES PROPUESTAS

###### 1.4.2.0. FORMULACION

###### 1.4.3.0. PROCESO DE ELABORACION

###### 1.4.4.0. CONTROLES DURANTE PROCESO Y FINALES

###### 1.4.5.0. ENSAYO DE DISOLUCION

###### 1.4.5.1. CONDICIONES DEL ENSAYO

###### 1.4.5.2. CURVAS COMPARATIVAS

###### 1.4.5.3. INTERPRETACION DE RESULTADOS

###### 1.4.6.0. CONCLUSIONES

##### 1.5.0.0. ENSAYOS PRELIMINARES V Y VI

###### 1.5.1.0. MODIFICACIONES PROPUESTAS

###### 1.5.2.0. FORMULACIONES

###### 1.5.3.0. PROCESOS DE ELABORACION

###### 1.5.4.0. COMENTARIOS

###### 1.5.5.0. CONTROLES DURANTE PROCESO Y FINALES

###### 1.5.6.0. ENSAYOS DE DISOLUCION

###### 1.5.6.1. CONDICIONES DE ENSAYO

###### 1.5.6.2. CURVAS COMPARATIVAS

###### 1.5.6.3. INTERPRETACION DE RESULTADOS

###### 1.5.7.0. CONCLUSIONES

##### 1.6.0.0. ENSAYOS PRELIMINARES VII, VIII Y IX

###### 1.6.1.0. MODIFICACIONES PROPUESTAS

###### 1.6.2.0. FORMULACIONES

###### 1.6.3.0. PROCESO DE ELABORACION

###### 1.6.4.0. COMENTARIOS

###### 1.6.5.0. CONTROLES DURANTE PROCESO Y FINALES

###### 1.6.6.0. ENSAYOS DE DISOLUCION

###### 1.6.6.1. CONDICIONES DE ENSAYO

###### 1.6.6.2. CURVAS COMPARATIVAS

###### 1.6.6.3. INTERPRETACIÓN DE RESULTADOS

- 1.6.7.0. CONCLUSIONES
- 1.7.0.0. ENSAYOS PRELIMINARES X – XV
  - 1.7.1.0. INTRODUCCION
  - 1.7.2.0. FORMULACIONES
  - 1.7.3.0. PROCESO DE ELABORACION
  - 1.7.4.0. COMENTARIOS
  - 1.7.5.0. CONTROLES DURANTE EL PROCESO Y FINALES
  - 1.7.6.0. ENSAYOS DE DISOLUCION
    - 1.7.6.1. CONDICIONES DEL ENSAYO
    - 1.7.6.2. CURVAS COMPARATIVAS
    - 1.7.6.3. INTERPRETACION DE RESULTADOS
  - 1.7.7.0. CONCLUSIONES
- 1.8.0.0. CONCLUSIONES GENERALES DE ENSAYOS EN FORMULACIONES PRELIMINARES
- 2.0.0.0 ENSAYOS INTERMEDIOS PREVIOS AL ESCALADO INDUSTRIAL
  - 2.1.0.0. INTRODUCCION
  - 2.2.0.0. PRIMER ENSAYO INTERMEDIO
  - 2.3.0.0. ENSAYOS INTERMEDIOS I, II Y III
    - 2.3.1.0. FORMULACIONES GALENICAS
    - 2.3.2.0. CURVAS DE DISOLUCION OBTENIDAS EN LOS ENSAYOS INTERMEDIOS I, II y III
  - 2.4.0.0. RESULTADOS
    - 2.4.1.0. UNICO DILUYENTE LACTOSA AUTOCOMPRESIBLE
    - 2.4.2.0. DILUYENTES LACTOSA AUTOCOMPRESIBLE Y CELULOSA MICROCRISTALINA EN CANTIDADES SIMILARES.
    - 2.4.3.0. UNICO DILUYENTE CELULOSA MICROCRISTALINA
    - 2.4.4.0. COMPARACION ENTRE ENSAYOS INTERMEDIOS I, II Y III.
- 3.0.0.0 SELECCION DE LA FORMULACION PARA LA TRANSPOSICION INDUSTRIAL
  - 3.1.0.0 RESUMEN DE ETAPAS CUMPLIDAS PREVIAMENTE
  - 3.2.0.0 ENSAYOS INTERMEDIOS DE FORMULACIONES
  - 3.3.0.0 ESTRATEGIA DE SELECCION BASADA EN ESTUDIOS DE DISOLUCION IN VITRO
    - 3.3.1.0 ESTUDIO A pH VARIABLE Y 75 RPM
    - 3.3.2.0 INFLUENCIA DE LA VELOCIDAD DE AGITACION
    - 3.3.3.0 ESTUDIO A pH VARIABLE (75 RPM) DE MITADES DE COMPRIMIDOS
    - 3.3.4.0 ORDEN DE PREFERENCIA ENTRE LAS FORMULACIONES INTERMEDIAS
  - 3.4.0.0 SELECCION BASADA EN ATRIBUTOS FARMACOTECNICOS Y CRITERIOS BIOFARMACEUTICOS
  - 3.5.0.0 ESPECIFICACIONES TECNICAS DEL PRODUCTO A ELABORAR A NIVEL INDUSTRIAL

- 4.0.0.0 ESTUDIOS DE RECUBRIMIENTO DE NÚCLEOS CONTENIENDO DIVALPROEX SODICO.
  - 4.1.0.0. INTRODUCCION
  - 4.2.0.0. ENSAYOS DE RECUBRIMIENTO CON OPADRY II HP
    - 4.2.1.0. FORMULACIONES
    - 43.2.2.0. NUCLEOS A USAR EN LOS ENSAYOS
      - 4.2.2.1. NUCLEOS PLACEBO
      - 4.2.2.2. NUCLEOS DE PRUEBA CONTENIENDO DIVALPROEX SODICO
      - 4.2.2.3. NUCLEOS DE ENSAYO INTERMEDIARIO III
    - 4.2.3.0. CONDICIONES EXPERIMENTALES DE LA OPERACION DE RECUBRIMIENTO
    - 4.2.4.0. PREPARACION DE LA SUSPENSION DE RECUBRIMIENTO
    - 4.2.5.0. ENSAYOS DE RECUBRIMIENTO CON SUSPENSIONES EQUIVALENTES A LAS EMPLEADAS INDUSTRIALMENTE EN NÚCLEOS DE LIBERACION INMEDIATA CONTENIENDO VALPROATO DE MAGNESIO O DIVALPROEX SODICO
    - 4.2.6.0. ENSAYOS DE RECUBRIMIENTO CON SUSPENSIONES EQUIVALENTES A LAS EMPLEADAS INDUSTRIALMENTE EN NUCLEOS CONTENIENDO VALPROATO DE MAGNESIO A LAS CUALES SE LES HA SUSTITUIDO UN 25% DEL PESO DE AGUA POR ALCOHOL ETÍLICO 95°
  - 4.3.0.0. ENSAYOS DE RECUBRIMIENTO CON OPADRY YS – 1 – 7003
    - 4.3.1.0. FORMULACIONES
    - 4.3.2.0. NUCLEOS A USAR EN LOS ENSAYOS
    - 4.3.3.0. CONDICIONES EXPERIMENTALES DE LA OPERACION DE RECUBRIMIENTO
    - 4.3.4.0. PREPARACIÓN DE LAS SUSPENSIONES DE RECUBRIMIENTO
    - 4.3.5.0. ENSAYOS DE RECUBRIMIENTO
    - 4.3.6.0. CONCLUSIONES
  - 4.4.0.0. DEFINICION DEL TIPO DE RECUBRIMIENTO A USAR.
  - 4.5.0.0. ESTUDIOS DE DISOLUCION DE NUCLEOS DE ENSAYO INTERMEDIO III RECUBIERTOS CON OPADRY YS – 1 – 7003
- 5.0.0.0 BIBLIOGRAFIA

## 1.0.0.0 FORMULACION

### 1.1.0.0 Introducción

Dado que la dosis indicada en primera instancia por el Laboratorio fue de 250 mg de ácido valproico, en base a ella se plantean los ensayos preliminares I, II y III, los cuales se verán más adelante.

Tal como se dijo en el punto 9.3.0.0 del Capítulo 2- Preformulación - se comenzará trabajando en base a un proceso de elaboración del tipo de compresión directa.

En la Tabla 1 se aprecia una formulación que correspondería a un proceso del tipo propuesto. En la misma se han planteado los excipientes que – de acuerdo a lo manifestado en el Capítulo 2 – bien podrían acompañar al Divalproex sódico en un comprimido de liberación prolongada. También aparecen márgenes de variación típicos para componentes clave y es de suponerse que de seleccionarse este camino la fórmula definitiva se encontrará dentro de los mismos.

Materia Prima	Contenido por comprimido (mg)	% W/W	Función
Divalproex Sódico	269,1	44,85	Ingrediente activo
HPMC	120 – 240	20 - 40	Agente matricial
Celulosa Microcristalina	30 – 180	5 - 30	Agente estructurante
Lactosa Autocompresible	30 - 180	5 - 30	Agente acanalante
Dióxido de Silicio coloidal	3-18	0,5-3	Agente Deslizante
Estearato de Magnesio	3-18	0,5-3	Agente Lubricante
	600	100	

Tabla 1

Como se aprecia, se adjudicó al comprimido un peso de 600 mg, lo cual se considera razonable dada la alta dosis y el alto porcentaje de agente matricial que por lógica deberá intervenir en la formulación.

### 1.2.0.0 FORMULACION DE PARTIDA

En base al ingrediente activo, la dosis y el tiempo de liberación buscado de 12 horas – administración de dos comprimidos por día - se consultó a la Empresa Colorcon – filial argentina – asociada a Dow Chemical Company <sup>1</sup>, quien se ofreció para procesar las condiciones planteadas para el producto en un programa de software <sup>2</sup> el cual, de acuerdo a su experiencia, debería arrojar luz acerca de la formulación ideal que correspondería empleando sus Hidroxipropilmetilcelulosas de marca Methocel.

La tabla 2 que sigue se ha diseñado empleando el mismo modelo de la anterior pero sustituyendo los valores por los planteados por Colorcon , con el objetivo de que la comparación de ambas sea más fácil.

Como se aprecia, las formulaciones no difieren demasiado, salvo en que no se emplea lactosa autocompresible como acanalante.

Cabe destacar que se plantea el uso de la hidroxipropilmetilcelulosa del tipo Metocel K 15M CR Premium.

Colorcon aconseja las Metocel K – de alta viscosidad – para principios activos de media a alta solubilidad.

Materia Prima	Contenido por comprimido (mg)	% W/W	Función
Divalproex Sódico	269,1	44,85	Ingrediente activo
HPMC Methocel K15M CR Premium	195	32,5	Agente matricial
Celulosa Microcristalina	129,9	21,65	Agente estructurante
Lactosa Autocompresible	-----	-----	Agente acanalante
Dióxido de Silicio coloidal	3	0,5	Agente Deslizante
Estearato de Magnesio	3	0,5	Agente Lubricante
	600	100	

Tabla 2

### 1.3.0.0 ENSAYOS PRELIMINARES I, II y III

#### 1.3.1.0 FORMULACIONES

Tal como se dijo anteriormente, en estos ensayos el contenido de Divalproex sódico por comprimido equivale a 250 mg. de ácido valproico.(Ver anexo 1)

El ensayo preliminar I se realizó respetando en un todo la formulación provista por Colorcon. En los ensayos II y III se plantearon cambios, incluso la introducción de parte de lactosa autocompresible como diluyente-acanalante. La lactosa autocompresible es un clásico diluyente en las formulaciones de compresión directa pero en el caso de las matrices hidrofílicas cumple además el rol de acanalante actuando de hecho como un coadyuvante.

El peso que se elaboró de los ensayos fue de 400 gramos.

#### 1.3.2.0 PROCESO DE ELABORACIÓN

El proceso de elaboración fue el que aparece esquematizado a continuación:

- 1) Tamizar el Divalproex sódico pasándolo por mallas 10 y 18

2) Mezclar el ingrediente activo con todos los otros componentes a excepción del estearato de magnesio en bolsa de polietileno de tamaño adecuado volcándola 50 veces sobre sí misma

3) Incorporar el estearato de magnesio y dar a la bolsa 15 vueltas más

4) Comprimir en máquina comprimidora Killian modelo RL 12 (12 estaciones de compresión) trabajando solo con cuatro punzones en forma de capsulín de 18,7 mm de largo por 6,6 mm de ancho.

Observación: No debe llamar la atención el uso de pequeñas bolsas de polietileno para simular mezcladores de carcasa móvil o de volteo. Realmente resultan una buena simulación de las mezclas en carcasa fija y son operaciones que se encuentran muy seguidas en la literatura

#### 1.3.3.0 COMENTARIOS

La disolución *in vitro* (ver más adelante condiciones del ensayo) de los comprimidos del ensayo preliminar I resultó demasiado lenta de acuerdo a las expectativas. Se entendió que la razón de tal comportamiento se debería a la formación de una matriz demasiado estructurada que presenta al fármaco activo pocas posibilidades de migración hacia el exterior de la misma. Por lo tanto se plantearon hacer los ensayos preliminares:

II: conteniendo menor cantidad de agente matricial y mayor cantidad de celulosa microcristalina como diluyente

III: manteniendo la cantidad de agente matricial pero sustituyendo parte de la celulosa microcristalina por lactosa autocompresible.

#### 1.3.4.0 CONTROLES DURANTE PROCESO Y FINALES.

El anexo 1 presenta un cuadro donde se han recopilado las condiciones de trabajo experimental y los diferentes ensayos analíticos a los cuales es sometido el producto en las sucesivas etapas de su elaboración. A medida que avanza el desarrollo se irán valorando los diferentes ensayos que tengan impacto en el producto terminado de modo de llegar a la especificación definitiva del mismo.

#### 1.3.5.0 ENSAYOS DE DISOLUCIÓN

##### 1.3.5.1 Condiciones del ensayo

Se empleó el Aparato II de la USP 27. Velocidad de giro de las paletas: 75 RPM. Volumen total = 900 mL. Temperatura: 37°. Medio de disolución: Buffer Fosfato 0,05 M, pH 6,8 preparado según USP 27: Buffer Solutions. El volumen de muestra fue de 5 mL. No se repuso medio de disolución por lo cual se aplicó luego la corrección de volumen correspondiente.

Los tiempos de muestreo fueron: 1 , 3 , 6 , 9 y 12 horas.

##### 1.3.5.2 Curvas comparativas

El anexo 2 muestra las curvas de disolución de los ensayos preliminares I, II y III.

##### 1.3.5.3 Interpretación de resultados

Puede decirse que las curvas son prácticamente superponibles y que a pesar de los cambios que se han efectuado en las formulaciones, los mismos no se han reflejado en absoluto en los resultados de las disoluciones.



#### 1.3.6.0 CONCLUSIONES

Puede pensarse que se ha estructurado una matriz demasiado rígida que enlentece en demasía la liberación del activo. A las doce horas se ha disuelto aproximadamente el 60% del activo. Tal cosa pudo pasar por haber usado una cantidad excesiva de agente matricial o por ser el tipo de hidroxipropilmetilcelulosa usado inadecuado para los objetivos planteados.

Por otra parte quizá sea necesario introducir mayor cantidad de agente acanalante que favorezca el fenómeno de disolución → difusión.

Aparentemente la formulación de orientación de Colorcon está alejada del objetivo planteado en la presente propuesta. Dado que los cambios efectuados en los ensayos preliminares II y III respecto al I no han dado lugar a cambios siquiera significativos, posiblemente existan limitaciones de diseño en la fórmula base, ya sea por la cantidad de agente matricial usado o por el tipo del mismo.

#### 1.4.0.0 ENSAYO PRELIMINAR IV

##### 1.4.1.0 MODIFICACIONES PROPUESTAS

En el ensayo preliminar IV se han planteado notorios cambios respecto a los anteriores. En primer lugar, nuevas directrices de Laboratorio Athena indican seguir trabajando con una dosis de Divalproex sódico equivalente a 500 mg de ácido valproico, es decir el doble de la que se venía trabajando hasta ahora.

Como primera consecuencia lógica se encuentra que el peso del núcleo deberá aumentar considerablemente. Si bien la dosis se dobla parece en primera instancia exagerado duplicar el peso del núcleo también (sería 1200 mg). Por lo tanto se pensó más conveniente llevar el peso del núcleo a 1000 mg, cantidad que resultará seguramente más amigable para el paciente al deglutir el comprimido. Otra consecuencia inevitable es que deberán usarse punzones de mayor tamaño.

El cambio de la dosis y por ende de la geometría del núcleo afectan sin duda aunque sea discretamente, el comportamiento de la matriz porque si bien aumentan notoriamente el peso y el volumen del mismo, no aumenta proporcionalmente el área de exposición con el medio exterior. Teóricamente la liberación depende de la relación de la masa – el contenido de activo – y el área expuesta al medio. En consecuencia podría verse afectada la velocidad de liberación. A esta última observación deberá agregarse que al llevar el peso del núcleo a 1000 y no a 1200 mg, se ha aumentado sensiblemente el porcentaje en peso del ingrediente activo en la masa del núcleo pasando de 44,83 % a 53,82 %.

Al cambiar la relación de ingrediente activo a agente matricial se ha cambiado la estructura de la matriz. Como resultado se afectará la exposición física del ingrediente activo en la matriz y por ende la velocidad de liberación.

En segundo lugar, se ha definido disminuir el tamaño de partícula del Divalproex sódico aun más de lo que se ha hecho en ensayos precedentes pasándolo - además de por mallas 10 y 18 - también por malla 30. El motivo de este cambio fue la observación en los núcleos de pequeñas manchas de color grisáceo sobre fondo blanco hielo, las cuales se debían indudablemente a grandes partículas de ingrediente activo. La malla 30 tiene un tamaño de abertura de 600 micras, por lo tanto, se eliminan partículas de tamaño mayor a tal cifra, que correspondían al 27 % en peso del producto cuando solo se lo pasaba por las malla 10 y 18.

El objetivo del nuevo tamizado es lograr un producto que se mezcle mejor con el resto de los excipientes lo cual contribuirá a la generación de una matriz más homogénea y más robusta desde el punto de vista del comportamiento en la disolución.

Por último, dados los bajos niveles de porcentajes de disolución observados en los ensayos preliminares I II y III se ha decidido también:

1) Disminuir notoriamente la cantidad de Hidroxipropilmetilelulosa lo cual probablemente de origen a una matriz menos estructurada facilitando la disolución

2) Aumentar la cantidad de lactosa autocompresible en relación a la celulosa microcristalina lo cual facilitará evidentemente la difusión el principio activo fuera de la matriz.

También se aumentaron muy discretamente las cantidades porcentuales de dióxido de silicio coloidal y de estearato de magnesio con el objetivo de contrarrestar la tendencia a la adhesión a los punzones que se observó en los ensayos previos.

En resumen puede decirse que son varios los cambios que podrían conducir a un aumento de la velocidad de liberación: el aumento de la concentración del ingrediente activo en la formulación, la disminución del tamaño de partícula del mismo con mejora de la distribución en la masa comprimida, la disminución de la concentración de la hidroxipropilmetilcelulosa en la formulación y el aumento de la lactosa autocompresible, diluyente acanalante soluble.

#### 1.4.2.0 FORMULACIÓN

La formulación del ensayo preliminar IV puede verse en el anexo 3 y puede compararse con todas las formulaciones preliminares ensayadas en el anexo 5.

En resumen se puede decir que:

Disminuye marcadamente la relación de agente matricial a ingrediente activo

Aumenta la relación de diluyente soluble (acanalante) frente al diluyente insoluble.

Aumenta discretamente la proporción de agente deslizante y lubricante.

#### 1.4.3.0 PROCESO DE ELABORACIÓN.

El proceso de elaboración fue el que aparece esquematizado a continuación:

1) Tamizar el Divalproex sódico pasándolo por mallas 10, 18 y 30

2) Mezclar el ingrediente activo con todos los otros componentes a excepción del estearato de magnesio en bolsa de polietileno de tamaño adecuado volcándola 50 veces sobre sí misma

3) Incorporar el estearato de magnesio y dar a la bolsa 15 vueltas más

4) Comprimir en máquina comprimidora Killian modelo RL 12 (12 estaciones de compresión) trabajando solo con cuatro punzones en forma de capsulín de 21 mm de largo por 8,5 mm de ancho.

Es de destacar que primeramente se intentó comprimir sin éxito con un capsulín de tamaño intermedio – 19x8 mm – con el cual no se llegó a peso del núcleo.

#### 1.4.4.0 CONTROLES DURANTE PROCESO Y FINALES

En el anexo 3 se ven reunidos formulación, condiciones de proceso y controles analíticos correspondientes al ensayo preliminar IV.

#### 1.4.5.0 ENSAYOS DE DISOLUCION

1.4.5.1 Condiciones del ensayo. Iguales que en 1.3.5.1.

#### 1.4.5.2 Curvas comparativas

El anexo 4 muestra las curvas de disolución de los ensayos preliminares I, II, III, IV y del producto Valcote ER de Laboratorio Abbot de administración una vez por día.

#### 1.4.5.3 Interpretación de resultados

Puede decirse que la curva obtenida para el ensayo preliminar IV es semejante a la de los ensayos previos y a la curva encontrada para el producto de Abbott mostrando una velocidad de disolución discretamente mayor que la del último citado y algo menor que la de los ensayos previos.

#### 1.4.6.0 CONCLUSIONES

A pesar de que aparentemente la velocidad de disolución desmejoró frente a los ensayos previos parece ser que la desmejora fue discreta y no se cree pertinente desestimar los cambios realizados en el diseño de la formulación IV aunque tampoco se descarta totalmente tal hecho (dicho con otras palabras eso significaría aumentar el peso del núcleo por ejemplo a 1200 mg ó eliminar el pasaje por malla 30 de ingrediente activo...).

Como quiera que sea parece mucho más razonable pensar que - en base a las semejanzas entre las curvas del Anexo 4 y teniendo en cuenta que el producto de Abbott es para administrar cada 24 horas - se ha estructurado una matriz demasiado rígida que ententece en demasía la liberación del activo. Dado que las expectativas de mejora que se esperaban en el último ensayo preliminar no se tradujeron de hecho en cambios favorables para el producto, que se ha disminuido ya notablemente la cantidad del agente matricial y que bajarlo aun mas sería riesgoso de acuerdo al criterio establecido en el arte, parecería entonces ser que el *tipo* de hidroxipropilmetilcelulosa usado no es el adecuado para los objetivos planteados y deberá reverse su uso.

#### 1.5.0.0 ENSAYOS PRELIMINARES V Y VI.

##### 1.5.1.0 MODIFICACIONES PROPUESTAS.

Colorcon – Dow-Chemical Company - fabricante de hidroxipropilmetilcelulosas de marca Methocel- indica primordialmente - en caso de tratarse de fármacos de media a alta solubilidad - los tipos siguientes para la elaboración de matrices:

K 4M , K4M CR

K 15 M , K15 M CR

K 100 M , K100 M CR

E 4M , E 4M CR

E 10 M , E 10 M CR

Tratándose de fármacos de baja solubilidad recomiendan los siguientes tipos:

E 50 LV

K 100 LV

K 100 LV CR

Respecto a la nomenclatura seguida por Colorcon – Dow Chemical Company para designar a sus productos puede tomarse como ejemplo el tipo Methocel K 4M CR. La letra K indica el tipo químico – las proporciones relativas en que se encuentran los radicales metilos e hidroxipropilos como sustituyentes en las cadenas de celulosa – el código 4M está relacionado con la viscosidad a que da lugar este polímero en solución acuosa en ciertas condiciones experimentales prefijadas y CR se refiere a un tipo particular de tamaño de partícula que la hace óptima para el diseño de producto de liberación modificada. (Controlled Release).

Es aconsejado por ejemplo el uso de tipos K 4M para fármacos muy solubles como por ejemplo el clorhidrato de propranolol ( 50 g/ L) y el uso de tipos K 100 LV para fármacos muy poco solubles como por ejemplo la carbamacepina, la cual es prácticamente insoluble en agua. Si bien no solo prima la solubilidad del ingrediente activo – en nuestro caso 2 g / L – cuando se diseña la formulación de un núcleo matricial, en base a los resultados obtenidos hasta ahora, pareciera insinuarse que puede ser exitoso el cambio de la Methocel K 15 M CR que se viene usando hasta ahora por una del tipo K 100 LV CR. Después de todo el Divalproex sódico tiene una solubilidad más bien baja y posiblemente se obtengan buenos resultados.

#### 1.5.2.0 FORMULACIÓN

En los anexos 5 y 6 se aprecian las formulaciones correspondientes.

En base a lo antedicho en el punto anterior, en los ensayos preliminares V y VI se cambia radicalmente el tipo de hidroxipropilmetilcelulosa a usar y - con el objetivo de eliminar todas las trabas posibles que podían disminuir la liberación – se elimina la celulosa microcristalina, manteniéndose la lactosa..

Ambos ensayos – V y VI – tienen porcentajes de HPMC mas bien “extremos” entre los cuales se encontrará, seguramente – el futuro porcentaje ideal que se pretende determinar. Se plantea la idea además de combinar eventualmente en el futuro los dos tipos de HPMC mencionados en la búsqueda de la mejor liberación.

Es de destacar que problemas de mal flujo condujeron a la necesidad de incrementar la cantidad de dióxido de silicio coloidal en el ensayo VI respecto a la cantidad que se venía usando en ensayos previos.

#### 1.5.3.0 MÉTODO DE ELABORACIÓN.

Se siguió exactamente el mismo método de elaboración descrito en 1.4.3.0.

#### 1.5.4.0 COMENTARIOS

Una vez combinados los componentes del ensayo V, se notó que cierta cantidad de dióxido de silicio coloidal no estaba bien integrado por lo cual se pasó la mezcla por malla 18, operación que pudo ser riesgosa por integrar en demasía al estearato de magnesio (usualmente desaconsejable porque pierde parte de sus propiedades lubricantes). Se constató flujo aceptable en la tolva y no adherencia a punzones. El RSD obtenido en la masa de los núcleos es relativamente alto.

Con respecto al ensayo VI, A pesar del incremento del dióxido de silicio coloidal, el flujo de la mezcla para comprimir resultó deficiente lo cual pudo suceder porque la incorporación de un elemento a una mezcla ya preparada es en general dificultosa. Se verificará más adelante. Como quiera que sea, existió mala alimentación a las matrices y un RSD elevado para la masa de los núcleos obtenidos.

Es de destacar que, a pesar de que los ángulos de reposo de las mezclas para comprimir fueron buenos (ver anexo 6), existieron notorios problemas con el flujo de los productos en la compresión.

También se observó adherencia a punzones.

#### 1.5.5.0 CONTROLES DURANTE PROCESO Y FINALES

En el anexo 6 se ven reunidos formulación, condiciones de proceso y controles analíticos correspondientes a los ensayos preliminares V y VI.

#### 1.5.6.0 ENSAYOS DE DISOLUCIÓN

1.5.6.1 Condiciones del ensayo. Iguales que en 1.3.5.1.

##### 1.5.6.2 Curvas comparativas

En el anexo 7 se observan las curvas comparativas obtenidas para los ensayos preliminares V y VI.

##### 1.5.6.3 Interpretación de resultados.

A la hora de comenzar la disolución se observa que los comprimidos del ensayo VI han aumentado de tamaño sensiblemente más que los del ensayo V. Sin duda que la mayor cantidad relativa de HPMC expuesta en el núcleo permitió la formación de una capa de gel más rápidamente que resultó más gruesa y voluminosa.

A lo largo de la disolución se observa una mayor erosión en los núcleos V, a las 7 horas están muy deformados y tienden a flotar. A las 9 horas están prácticamente desintegrados.

Sin embargo los núcleos VI mantienen su integridad durante todo el desarrollo del ensayo.

Es evidente que se han obtenido porcentajes de liberación respecto al tiempo francamente mayores en comparación con los obtenidos en ensayos anteriores.

Estos resultados parecen razonables porque la fortaleza de la matriz - ligada directamente a la cantidad de agente matricial presente - se relacionó directamente con la liberación del fármaco. Parecería ser que el porcentaje de agente matricial en el ensayo V resulta insuficiente como para forjar una matriz robusta. Quizá se podría decir como contraparte que el porcentaje del citado agente en el ensayo VI resulta excesivo pero deberían hacerse más pruebas para asegurarlo.

##### 1.5.7.0 CONCLUSIONES.

Aparentemente puede decirse que la Methocel K 100 LV CR ha resultado más indicada que la Methocel K15M CR para constituir la matriz adecuadamente con el ingrediente activo que se está trabajando. De todos modos faltarían aun pruebas para aseverarlo, lo que vendrá en ensayos próximos.

#### 1.6.0.0 ENSAYOS PRELIMINARES VII, VIII Y IX.

##### 1.6.1.0 MODIFICACIONES PROPUESTAS

Aparentemente con los ensayos preliminares V y VI se ha enmarcado un “ámbito” en cuanto a las liberaciones in vitro dentro del cual bien podría estar ubicado el ideal que se persigue de 100% de liberación en 12 horas. En ellos aparece como alternativa válida el empleo de la HPMC K 100 LV CR como agente matricial. Asimismo en ellos aparece solamente la lactosa como agente diluyente.

Es así que se pensó interesante plantear una serie de ensayos en base a V y VI donde se hicieran ajustes de formulación que podrían beneficiar a la matriz y dar lugar a disoluciones in vitro cercanas al 100 % en 12 horas.

Por lo tanto se plantea la realización de tres nuevos ensayos en los cuales se busca ahora “enlentecer” la matriz del Ensayo V – que resultó demasiado “rápida” - por diferentes vías:

Ensayo VII:

Intermedio entre V y VI, conteniendo una cantidad intermedia de HPMC: 25%. Sin cambios cualitativos en los diluyentes. Se prevee que la curva de disolución se ubique entre V y VI llegando al 100 % posiblemente a las 12 horas.

#### Ensayo VIII:

Semejante a V pero con una cuarta parte de la HPMC K100 LV CR empleada, sustituida por HPMC K15M CR. Se prevee que la curva de disolución se “aplaste” por el aporte de enlentecimiento de la liberación generado por la nueva HPMC.

#### Ensayo IX.

Semejante a V en cuanto a contenido de agente matricial pero con todo el vehículo lactosa sustituido por celulosa microcristalina. Teniendo en cuenta que esta última no es soluble y que actúa como elemento de estructura, se estima que va a enlentecer la liberación tendiendo al ideal que se busca.

Se incluye definitivamente un porcentaje de 2% de dióxido de silicio coloidal en las formulaciones.

Por otra parte se introduce un importante cambio en el proceso de elaboración: se integrará el dióxido de silicio coloidal al Divalproex sódico como primera etapa.

Así, resultará más eficiente como agente favorecedor del deslizamiento aplicado justamente al componente más importante de la formulación cuyo flujo es relativamente problemático.

### 1.6.2.0 FORMULACIONES

En los anexos 5 y 8 se aprecian las formulaciones correspondientes.

### 1.6.3.0 PROCESO DE ELABORACION.

El proceso de elaboración fue el que aparece esquematizado a continuación:

- 1) Tamizar el Divalproex sódico pasándolo por mallas 10, 18 y 30
- 2) Mezclar el ingrediente activo con el dióxido de silicio coloidal tamizado previamente por malla 40 en bolsa de polietileno de tamaño adecuado volcándola 15 veces sobre sí misma
- 3) Incorporar agentes matriciales y diluyentes previamente pasados por malla 40 a la mezcla anterior y dar 50 vueltas más a la bolsa de polietileno
- 4) Tamizar estearato de magnesio por malla 80, incorporar a la mezcla anterior y dar a la bolsa 15 vueltas más.
- 5) Comprimir en máquina comprimidora Killian modelo RL 12 trabajando con cuatro punzones en forma de capsulín de 21 mm de largo por 8,5 mm de ancho.

### 1.6.4.0. COMENTARIOS

Los tres ensayos tuvieron buen comportamiento en máquina de comprimir en cuanto a flujo y alimentación de matrices. Los ensayos VIII y IX tuvieron cierta tendencia a adherir a punzones y por último en el ensayo IX no se pudo ajustar a peso habiéndose llegado solo a 950 mg. Esto no sucedía en el ensayo V de quien deriva el IX. A pesar de que ambos tienen semejantes índices de compresibilidad, el ensayo V pronto para comprimir tiene densidad aparente 0,45 g/mL mientras que el IX tiene densidad aparente 0,38 g/mL. Sin duda esto último sucedió porque contiene solo celulosa microcristalina como diluyente la cual tiene densidad aparente bastante menor que la lactosa.

#### 1.6.5.0 CONTROLES DURANTE PROCESO Y FINALES

En el anexo 8 se ven reunidos formulación, condiciones de proceso y controles analíticos correspondientes a los ensayos preliminares VII, VIII y IX.

#### 1.6.6.0 ENSAYOS DE DISOLUCION.

1.6.6.1 Condiciones del ensayo. Iguales que en 1.3.5.1.

1.6.6.2 Curvas comparativas.

En el anexo 9 se ven las curvas comparativas de disolución para los ensayos preliminares VII, VIII y IX y además se presentan también las curvas de los ensayos V y VI con el propósito de que se aprecien los resultados y se compruebe si han sido de acuerdo a las expectativas.

1.6.6.3. Interpretación de resultados.

Tal como se previó, la curva de disolución del ensayo VII se ubicó entre V y VI aunque no en forma equidistante. Eso pudo suceder porque en realidad el ensayo V contiene una cantidad de HPMC muy cercana al extremo inferior recomendado y puede que en esa zona no se logre una estructura matricial lo suficientemente fuerte, en presencia además de una importante cantidad de lactosa soluble que actúa como acanalante.

Es posible que el ideal de contenido de HPMC se encuentre entre 25 y 30 % tal como en los ensayos VI y VII.

El ensayo VIII dio lugar a una curva bastante alejada de la del V, a pesar de un cambio que parecía menor. Sin embargo la introducción de la HPMC K15 M CR tuvo consecuencias drásticas: enlenteció notablemente la disolución. Se recuerda acá el efecto notablemente enlentecedor que tenía el polímero de alta densidad en los ensayos iniciales cuando se usaba como único agente matricial.

También se puede apreciar en estos resultados que a pesar de que los cambios de concentración o tipo de HPMC se acompañan de cambios concomitantes de diluyentes como la lactosa, estos últimos parecen resultar mucho menos influyentes que los primeramente mencionados en el comportamiento de las matrices.

El ensayo IX muestra una interesante equidistancia entre los ensayos V y VI en cuanto a la curva de disolución. En este caso se había mantenido la misma cantidad de agente matricial que en la formulación V sustituyendo la totalidad de la lactosa por celulosa microcristalina lográndose un enlentecimiento de la disolución. Sin duda este resultado se debe en gran parte a que se ha sustituido un componente soluble por otro insoluble.

En la literatura se encuentran ampliamente descrito que los agentes acanalantes solubles tales como la lactosa en las matrices, contribuyen a que las mismas presenten un mecanismo de liberación gobernado preferentemente por disolución y difusión del fármaco a través de sus canales internos.

Por otra parte también se ha establecido que los diluyentes insolubles tales como la celulosa microcristalina, contribuyen en las matrices a favorecer un mecanismo de liberación del fármaco por erosión de las mismas dada la menor importancia que cobra en tal caso la disolución-difusión al no existir agente acanalante.

Podría decirse entonces que el ensayo V dio lugar a una matriz donde predominantemente la liberación se daría por disolución → difusión y que el ensayo IX dio lugar a una matriz donde predominantemente la liberación se daría por erosión.

#### 1.6.7.0 CONCLUSIONES

Parecería que los ensayos preliminares VII, VIII y IX podrían ser buenos puntos de partida para llegar a una fórmula ideal al menos desde el punto de vista de la disolución. Deberán hacerse ajustes de todos modos que contribuyan a un mejoramiento en las propiedades farmacotécnicas de los lechos de polvos para comprimir a los efectos de que resulten idóneos para el proceso de la compresión sin dificultades.

El ensayo VII parece una buena aproximación.

Por otro lado, el ensayo VIII implica el uso de dos diferentes tipos de HPMC lo cual complica algo los costos y el futuro stock de materias primas del Laboratorio solicitante del desarrollo.

Por último, el ensayo IX parece muy atractivo pero podría pasar que su bajo contenido en agente matricial lo haga una fórmula poco robusta y que se vea demasiado afectada por variaciones normales en los procesos de producción y en las materias primas, todo lo cual deberá estudiarse.

#### 1.7.0.0 ENSAYOS PRELIMINARES X – XV

##### 1.7.1.0 INTRODUCCIÓN

En circunstancias en que se ha planteado la realización de nuevos ensayos preliminares en base a las conclusiones extraídas de los últimos realizados se ha recibido una comunicación de la Empresa COLORCON - filial argentina – respecto a la posibilidad de sustituir su producto Methocel K100 LV CR por el grado convencional Methocel K100 LV en los desarrollos.

Los técnicos de la citada Empresa aseguran que el comportamiento de ambos productos - en formulaciones del tipo de las que se están manejando en el actual desarrollo - es idéntico. Tal aseveración no parece coincidir con las reivindicaciones que Colorcon expone en su literatura propagandística y en sus especificaciones de producto, donde manifiesta que los grados “CR” son más aptos para la formación de matrices porque contribuyen a su mayor fortaleza mecánica y estructura, por haberse logrado en ellos un tamaño de partícula menor.<sup>3,4</sup>

Es de destacar que además se argumenta que desde el punto de vista del aprovisionamiento y de los costos el cambio sería altamente favorable para la futura producción del laboratorio. (Los grados CR deben importarse directamente de USA mientras que de los grados convencionales existe almacenamiento en Buenos Aires.)

Por lo tanto, y en base a las aseveraciones de Colorcon, se plantean los ensayos preliminares X y XI empleando el producto Methocel K 100 LV. Una vez realizados estos – y ante la generación de ciertas dudas respecto al supuesto igual comportamiento de los dos grados de hidroxipropilmetilcelulosa, se decide hacer dos nuevos ensayos preliminares repitiendo exactamente dos ensayos seleccionados de entre los previos con el objetivo de demostrarlo en la práctica.

Se trata de los ensayos XII – igual a VI - y XIII – igual a VII. En la medida que se acepte la sustitución de la Methocel K 100 LV CR por la Methocel K 100 LV, eventualmente se realizarán nuevos ensayos afinando las formulaciones y tendiendo a definir tres de las mismas que parezcan aptas como para pasar a una segunda etapa de estudios de disolución con diferentes condiciones experimentales con el objetivo de seleccionar la mejor formulación.

##### 1.7.2.0 FORMULACIONES



En los anexos 5 y 10 se aprecian las formulaciones correspondientes. El ensayo preliminar X se plantea como un intermedio entre V y VII con el objetivo de llegar a 100 % de liberación en 11-12 horas. El ensayo preliminar XI se plantea como un intermedio entre los ensayos V y IX con un discreto aumento de la HPMC e iguales cantidades de diluyentes soluble e insoluble. Los ensayos preliminares XII y XIII son idénticos a los ensayos previos VI y VII respectivamente, tal como se manifestó en el párrafo anterior. Por último, los ensayos XIV y XV son derivaciones de los ensayos VII = XIII dado que el ensayo VII se había mostrado hasta ahora como muy promisorio.

#### 1.7.3.0 PROCESO DE ELABORACIÓN.

El proceso de elaboración fue similar al empleado en los ensayos VII, VIII y IX (ver 1.6.3.0)

#### 1.7.4.0 COMENTARIOS.

Es notorio que las formulaciones que contienen lactosa autocompresible dan lugar a mezclas de polvos para comprimir de flujo más bien deficiente lo que se comprueba en la práctica aunque las determinaciones farmacotécnicas no lo hacían prever así. Por otro lado las formulaciones conteniendo celulosa microcristalina dan lugar a mezclas de polvo para comprimir que presentan buenos flujos.

#### 1.7.5.0 CONTROLES DURANTE EL PROCESO Y FINALES.

En el anexo 10 se ven reunidos formulación, condiciones de proceso y controles analíticos correspondientes a los ensayos preliminares X, XI, XII, XIII, XIV y XV.

#### 1.7.6.0 ENSAYOS DE DISOLUCION

1.7.6.1. Condiciones del ensayo. Iguales a 1.3.5.1

1.7.6.2 Curvas comparativas. En el Anexo 11 se ven en un gráfico las curvas de disolución comparativas de los ensayos X, XI, XII, XIII, XIV y XV.

#### 1.7.6.3 Interpretación de resultados

Ensayos preliminares X y XI.

El ensayo preliminar X era un “intermedio” entre V y VII y el XI un “intermedio” entre V y IX.

Como puede verse en el anexo 12 las curvas obtenidas responden a lo que se podía esperar. Es decir, son más “lentas” que V y más rápidas que VII. Resultan de todos modos mucho más cercanas a la V que a la VII, lo cual podría interpretarse como que no hay una proporcionalidad matemática entre el porcentaje de HPMC en la formulación y la velocidad de disolución, debido posiblemente a que en porcentajes del agente menores a 25, las matrices resultan demasiado débiles. [ Debe recordarse cuando se realizó el ensayo VII – como “intermedio” entre V y VI , el mismo tampoco cumplió con la “proporcionalidad” acercándose bastante mas a VI que a V, lo cual indicaría que el contenido de HPMC que tiene - 25 % - la hace caer en una zona de “seguridad” en cuanto a la conformación de la matriz]. Ambos ensayos dieron lugar a matrices muy “rápidas” sin duda debido al bajo porcentaje de HPMC.

Se aprecia fácilmente que las curvas de los ensayos preliminares X y XI después de las 7 horas se “aceleran” y llegan al 100 % de disolución en el mismo tiempo que llegaba la curva de disolución del ensayo V.

Hasta ahora los resultados indican que el comportamiento de la Methocel K100 LV ha sido bien semejante a lo esperado para la Methocel K100 LV CR.

Ensayos preliminares XII y XIII.

Los anexos 13 y 14 muestran las curvas comparativas de los ensayos que han sido repetidos con la nueva materia prima.

La fórmula VI muestra gran similitud con la XII repetida con la nueva HPMC. Si bien se observa en la XII cierta separación respecto a la VI en tiempos avanzados, elevándose discretamente el porcentaje liberado a las 12 horas, el factor  $f_2^5$  calculado para la curva del ensayo XII respecto a la curva del ensayo VI como referencia resultó del orden de 88 lo cual significa que la similitud de las curvas es muy notoria. Por lo tanto el cambio de la materia prima no afectó al producto.

La fórmula VII muestra similitud con la repetida XIII y, aunque en este caso hay mayor separación entre las 8 y 10 horas, se acercan al llegar las 12 horas. En esta ocasión el cálculo del factor  $f_2$  calculado para la curva del ensayo XIII en relación a la VII nos lleva a un valor del orden de 62, no tan “brillante” como el anterior pero muy adecuado ya que demuestra la similitud de las curvas de acuerdo al criterio de Moore de que  $f_2$  entre 50 y 100 demuestra similitud de comportamiento de los productos.

En conclusión, si bien no podría asegurarse que el comportamiento de los dos tipos de Methocel sea idéntico, sí se puede decir que son perfectamente sustituibles.

Ensayos preliminares XIV y XV.

Como se aprecia en el anexo 11, las curvas X y XI han resultado “rápidas” y la XII como era de esperarse (30% HPMC) ha resultado más bien “lenta”.

Por otro lado, las curvas correspondientes a los ensayos XIII, XIX y XV se ubican entre las anteriormente mencionadas lo cual resulta muy razonable. Puede observarse que las tres rinden un 100% de liberación en 12 horas.

Es interesante destacar que los ensayos XIII, XIV y XV muestran que cuando el porcentaje de HPMC es 25%, la disolución resulta relativamente independiente de los diluyentes empleados.

#### 1.7.7.0 CONCLUSIONES

En base a los resultados obtenidos de disolución in vitro con las dos formulaciones que fueron repetidas usando en cada una de ellas por un lado la Methocel K100 LV y por otro lado la Methocel K100 LV CR, puede concluirse que el comportamiento es similar y que en el caso particular de este desarrollo sería aceptable la sustitución del grado CR por el grado convencional porque se ha llegado a formulaciones que dan lugar a liberaciones del 100 % en doce horas lo cual se encuentra dentro de los objetivos propuestos.

En cuanto al porcentaje de uso del agente matricial en el producto, se estima que 20% resulta ser una cantidad demasiado baja, fundamentalmente teniendo en cuenta la alta dosis del principio activo. Solo el ensayo IX pareció dar una disolución interesante y la misma quizá se dio por el alto contenido del celulosa microcristalina, la cual por su insolubilidad fortaleció a la matriz. Posiblemente la estructura final no fuera lo suficientemente robusta.

Si pensamos en un contenido de agente matricial del 30 %, vemos que el ensayo VI – repetido luego como XII – resultó dar lugar a una matriz demasiado “cerrada” y como el

diluyente era exclusivamente lactosa – soluble y acanalante – no parece quedar camino alguno como para aumentar la velocidad de liberación .

En conclusión, el 25 % de agente matricial hidroxipropilmetilcelulosa parece ser una cifra adecuada.

Los ensayos XIII, XIV y XV justamente presentan dicho porcentaje de HPMC y variación interesante de diluyentes. Se entiende que estas tres formulaciones pueden ser un buen punto de partida para definir próximamente una de ellas como la óptima.

#### 1.8.0.0. CONCLUSIONES GENERALES DE ENSAYOS EN FORMULACIONES PRELIMINARES

En base al trabajo experimental desarrollado hasta ahora se estima que cualquiera de las formulaciones correspondientes a los ensayos preliminares XIII, XIV o XV parece ser adecuada como para lograr los objetivos que se han propuesto.

En ellas se presentan los excipientes adecuadamente ponderados de acuerdo a los resultados que se han hallado en los ensayos preliminares previos.

Sin duda que la definición por la que se entienda la mejor formulación deberá llevarse a cabo valorando aspectos biofarmacéuticos, farmacocinéticos y farmacotécnicos.

Se estima que al punto en que se encuentra el desarrollo es sumamente importante la realización de ensayos de mayor volumen con las tres formulaciones mencionadas. Parece razonable manejar una cifra de 2 kilogramos de producto para comprimir lo cual equivale a 2000 comprimidos.

Ello permitirá por una parte establecer definitivamente la tecnología de elaboración y ajustar eventualmente la formulación en lo que respeta a ciertos excipientes, ajustando ciertos parámetros de mejor manera que lo que se pudo hacer en los ensayos preliminares en los cuales solo se manejaban 400 gramos de producto terminado.

Por otra parte, se pretende realizar ensayos de disolución en varias condiciones diferentes a las que se han realizado hasta el momento, tales como diferentes velocidades de las paletas del aparato de disolución o diferentes pH.

Precisamente esas pruebas permitirán discriminar entre las formulaciones elegidas proporcionando información que aumente las posibilidades de éxito en los futuros estudios in vivo de acuerdo a lo propuesto como objetivo particular de este proyecto.

#### 2.0.0.0 ENSAYOS INTERMEDIOS PREVIOS AL ESCALADO INDUSTRIAL

##### 2.1.0.0 INTRODUCCION

Se entendió necesario cumplir una primera etapa de escalado bien discreta antes de encarar la producción de lotes industriales los cuales deberían por lo menos corresponder a 25000 – 50000 comprimidos.

Se trabajó con tamaños de “lote” de 2 kilogramos equivalentes a 2000 comprimidos . Este tamaño de “lote” es sensiblemente mayor que el correspondiente a los ensayos preliminares los cuales pesaban 400 gramos.

Los objetivos de este primer “escalado” son:

a) Introducir nuevos equipos en la fabricación que semejen más a los que se emplearán a escala industrial,<sup>6,7,8</sup>

b) Solucionar ciertos problemas farmacotécnicos – particularmente la adhesión a punzones - que se manifestaron como muy permanentes en todos los ensayos preliminares. La mayor cantidad de masa de polvos para comprimir permitirá verificar si la adhesión es un fenómeno más o menos continuo y serio y si así lo fuera se tratará de solucionarlo en base a criterios reconocidos en el estado del arte.

c) Verificar el mantenimiento de los perfiles de disolución determinados en los ensayos preliminares. Si se verificara correspondencia, podrá inferirse que las formulaciones tienen cierta “escalabilidad” aceptable.

d) Realizar ensayos de disolución a diferentes pH puntuales, con pH variable en una sola corrida, y a diferentes velocidades de agitación. Todas estas condiciones de desafío para las formulaciones, permitirán discriminar las fortalezas de cada una de ellas de forma tal que será posible elegir la más adecuada de las tres.

En relación al apartado a), el procedimiento de elaboración para los ensayos preliminares constaba de tres etapas: tamizado a través de mallas, mezclado y compresión (Ver 1.6.3.0). En el momento de la realización de los ensayos intermedios no se contaba con equipos mecánicos que facilitaran los tamizados por lo cual se realizaron con mallas de marco convencionales de la misma manera que se habían realizado en los ensayos preliminares. Las mezclas no se realizaron más en bolsas de polietileno sino en un mezclador mecánico en “V” del tipo llamado de carcasa móvil. La integración del ingrediente activo en las mezclas con excipientes fue validada a los efectos de determinar el tiempo ideal de mezclado. La referida validación se llevó a la práctica determinando el principio activo en puntos estratégicos del mezclador a diferentes tiempos hasta llegar a una concentración uniforme con coeficiente de variación aceptable. Siendo la compresión un proceso continuo se realizó en la misma máquina y de hecho no constituyó ningún escalado en sí

#### 2.2.0.0 PRIMER ENSAYO INTERMEDIO

El primer ensayo intermedio realizado de 2 kilogramos es en base a la formulación del ensayo preliminar XII y había sido elaborado antes de la culminación de los ensayos preliminares que concluyó en que las mejores propuestas eran las formulaciones de los ensayos XIII, XIV y XV. La misma tiene 30% de Hidroxipropilmetilcelulosa – a diferencia de las formulaciones preliminares XIII, XIV y XV que contienen 25% - y se consideró previamente como una propuesta interesante. A este ensayo intermedio no se le adjudicó un número de identificación.

Posteriormente la mencionada formulación se descartó porque se consideró inapropiado su relativamente elevado contenido de HPMC frente a las otras tres citadas, las cuales se vieron como un conjunto potencialmente adecuado del cual emergería la fórmula definitiva.

Este ensayo no fue numerado y se hizo solo con el propósito de un primer intento de pequeño escalado pero, de todos modos resultó positivo desde el punto de vista galénico porque permitió estimar que tipo de cambios en las formulaciones podrían mejorar el problema de la adherencia a punzones.

Se entiende que dadas las similitudes que presentan todas las formulaciones que se vienen probando - las cuales básicamente mantienen muy semejantes cantidades de ingrediente fármaco activo y de elemento matricial (sumando entre ambos casi el 80% en peso) y en las cuales apenas cambian discretamente las cantidades relativas de los vehículos diluyentes – las conclusiones que se puedan extraer de pruebas de corrección de la adherencia con la fórmula basada en el E.P. XII serán aceptablemente extrapolables y podrán ser aplicadas también a ensayos intermedios basados en las formulaciones de E.P. XIII, XIV y XV.

Se verificó que esta prueba presenta flujo aceptable, buena constancia de peso durante la compresión, pero adherencia a punzones en la misma máquina Killian en condiciones de trabajo bien semejantes a las de los últimos ensayos preliminares de la serie.

Fueron llevadas a cabo las siguientes pruebas con el objetivo de solucionar el problema de la adherencia a punzones:

1) Los contenidos en la mezcla final para comprimir correspondientes a estearato de magnesio y dióxido de silicio coloidal se multiplican por 2, es decir se llevaron a 4 y 1,6% respectivamente.

Se integraron los nuevos agregados a una alícuota del polvo disponible y se mezclaron simplemente en bolsa de polietileno de tamaño adecuado dándole 15 vueltas sobre sí misma. Se observó que los agregados provocaron una disminución notoria de la densidad aparente de la mezcla original. En máquina se vio buen flujo y se presentaron adherencias al comprimir.

A la misma mezcla se agrega 3% de talco calidad farmacéutica, integrándolo de manera semejante a la descrita en el parágrafo anterior. El talco es un reconocido antiadherente que suele usarse en concentraciones más bien elevadas de 3 a 6%<sup>9</sup>. Se reitera buen flujo y peso pero se mantiene la adherencia fundamentalmente en la zona de máxima profundidad de los punzones dando lugar a la acumulación de una “cinta” de producto sólido en los citados lugares tanto de punzón superior como de inferior.

2) Se agrega a otra alícuota de la mezcla para comprimir la cantidad de 6% de talco. Se obtiene buen flujo, buena constancia de peso y el fenómeno de la adherencia casi desaparece. Apenas se insinúa algo en uno de los ocho punzones.

3) Se agrega a otra alícuota la cantidad de 3% de Syloid 63<sup>10</sup>. Se trata de un dióxido de silicio micronizado de tamaño de partícula superior al de los dióxidos de silicio coloidales. El resultado fue en todo semejante al indicado en la prueba anterior (prueba 2).

Como conclusión, se entiende que tanto el talco como el Syloid 63 pueden ser una buena alternativa como para eliminar o por lo menos atenuar el fenómeno de la adherencia a punzones en este tipo de formulaciones. Por razones económicas y de disponibilidad se plantea seguir trabajando con el talco, producto que - cuando se incluye en formulaciones como antiadherente - muestra excelentes propiedades de inercia química frente a innumerable cantidad de fármacos.

#### 2.3.0.0 ENSAYOS INTERMEDIOS I, II Y III.

Las conclusiones extraídas de las pruebas realizadas con el primer ensayo intermedio permiten plantear el desarrollo de ensayos intermedios basados en las formulaciones de ensayos preliminares XIII, XIV y XV a las cuales se les incorporará el talco como componente antiadherente. La introducción del talco se compensó disminuyendo concomitantemente la cantidad del diluyente inerte que contiene la formulación, ya sea lactosa autocompresible o celulosa microcristalina y en el caso de coexistir ambos se disminuyeron en cantidades semejantes.

Vale la pena destacar que en esta primera etapa del escalado no se trata solo de aumentar el tamaño de los lotes de trabajo sino que además se ha dado un cambio de formulación que si bien parece que no afectaría mayormente el comportamiento básico de los sistemas matriciales, no se debe descartar que en alguna de las formulaciones en estudio se vea afectada sensiblemente.

#### 2.3.1.0 FÓRMULAS GALÉNICAS

Tal como se propone en el punto 1.8.0.0 “Conclusiones” se plantea la realización de tres ensayos intermedios que se denominarán I, II y III.

El ensayo intermedio I se basa en el ensayo preliminar XIII.  
 El ensayo intermedio II se basa en el ensayo preliminar XIV.  
 El ensayo intermedio III se basa en el ensayo preliminar XV.  
 La Tabla 3 muestra las formulaciones correspondientes expresadas porcentualmente.

Componente	E.I. – I	E.I. - II	E.I. - III
Divalproex sódico	53,82	53,82	53,82
Hidroxipropil metil celulosa (Methocel K100 LV)	25,00	25,00	25,00
Lactosa autocompresible	12,38	--	6,38
Celulosa microcristalina(Avicel PH 200)	--	12,38	6,00
Talco	6,00	6,00	6,00
Dióxido de silicio coloidal (Aerosil 200)	2,00	2,00	2,00
Estearato de magnesio	0,80	0,80	0,80
Total	100%	100%	100%

Tabla 3

Los anexos 15,16 y 17 muestran los procesos de elaboración para los ensayos intermedios I, II y III. Todos tienen en común la integración del talco previa a la del estearato de magnesio, con tiempos de mezclado relativamente cortos. Son obviamente muy semejantes entre sí y se han redactado en un formato más acorde a un procedimiento de fabricación de los usados a nivel industrial.

Vale la pena destacar que en los procesos correspondientes a los ensayos II y III la celulosa microcristalina se integra inicialmente con el divalproex sódico y el dióxido de silicio coloidal. Se entendió adecuado introducir este cambio en los procesos de elaboración definidos en los ensayos preliminares en base a la indicación de los fabricantes de celulosa microcristalina respecto a la capacidad de la citada materia prima de “absorber” compuestos oleosos y cerosos con el consiguiente beneficio posterior en relación al flujo del polvo y la adherencia a punzones.

El anexo 18 muestra un cuadro comparativo de formulaciones, condiciones de proceso y determinaciones galénicas y químicas realizadas a los ensayos intermedios I, II y III.

Se destaca que las mezclas de polvos prontas para comprimir no deberían mantenerse sin procesar por más de 12 horas porque se comprobó que de otra manera se da lugar a la formación de masas aglomeradas que provocan dificultades en el flujo de los polvos en la tolva de la máquina de comprimir y en la rejilla distribuidora.

Por otra parte, fue comprobado que la elevada humedad ambiente – particularmente en condiciones de elevada temperatura – favorece la adherencia a punzones. La humedad ideal para trabajar sería de 50 - 60%, y la temperatura ideal sería de 18-20°.

Se verificó que el aumento de presión de compresión y la disminución de la distancia entre punzones, disminuye sensiblemente la tendencia a adherir a los punzones.

Trabajando cuidadosamente se comprimieron los tres ensayos intermedios con instancias de adherencia fugaces y no permanentes.

De todos modos en ningún momento pudieron obtenerse durezas superiores a 14-15 Kp, seguramente debido a que las características de compresibilidad del lecho de polvos no lo permitían.

El flujo del polvo para comprimir del ensayo intermedio I resultó deficiente en relación al de los ensayos II y III. Se formó un túnel en la masa de polvo (“nido de ratas”, como se dice en la jerga de los comprimidores <sup>11</sup>) de modo que se debió hacer vibrar la tolva discretamente para que no se cortara el flujo. Posiblemente la humedad relativa y la temperatura ambiente del área de trabajo no eran lo suficientemente bajas. Si la formulación del mencionado ensayo resultara ser la elegida y el problema del mal flujo persistiera a escala industrial, podría considerarse la posibilidad de incrementar la cantidad de dióxido de silicio coloidal agregándola precisamente en la mezcla final justo antes de comprimir. También se podría considerar la posibilidad de anexar un mecanismo de vibración a la tolva de carga o la inclusión de un tornillo sin fin dentro de la misma dando lugar a la alimentación forzada del polvo a la comprimidora.

En cuanto a los flujos de los otros ensayos intermedios, puede decirse que fueron normales.

Las durezas obtenidas en los tres ensayos fueron aceptables como para poder permitir un futuro adecuado revestimiento.

El peso medio de los comprimidos en los tres ensayos presentó desviaciones estándar relativas bien aceptables.

La adherencia a punzones fue mínima y eventualmente podría ser corregida a escala industrial modificando las cantidades de estearato de magnesio y talco.

Posiblemente el problema se minimice trabajando a humedades y temperaturas ambiente adecuadamente bajas.

Se puede decir en primera instancia que las compresiones de los ensayos intermedios I, II y III son llevadas a la práctica en forma aceptablemente exitosa.

De todos modos se sospecha que la adherencia a punzones puede ser un problema a escala industrial.

Existen ciertas evidencias que sugieren que la citada adherencia puede ser favorecida por la existencia de ranura central transversal en el capsulín, dado que - en general - el primer punto de adherencia se da precisamente junto a ella.

De todos modos en primera instancia se piensa seguir trabajando con punzones ranurados debido a que no se dispone de punzones superiores sin ranura, pero si a escala industrial se comprobara que la ranura da lugar a problemas de difícil solución, posiblemente se plantee su eliminación.

El escalado a la etapa industrial implica el uso de nuevos equipos - mezcladores, tamices, comprimidoras, etc. - lo cual puede significar modificaciones físicas y físico-químicas en las etapas intermedias del granel en proceso aun en el caso de que los mismos sean seleccionados de forma tal que reproduzcan los sistemas operativos de los equipos usados a escala intermedia. Posiblemente al llegar a esa etapa surjan otro tipo de problemas diferentes a los que se han encontrado en los ensayos intermedios.

#### 2.3.2.0 CURVAS DE DISOLUCIÓN OBTENIDAS EN LOS ENSAYOS INTERMEDIOS I, II Y III.

El ensayo de disolución se desarrolló de acuerdo a lo descrito previamente en 1.3.5.1 salvo que los tiempos de muestreo fueron 1, 2, 4,6 ,8 ,10 y 12 horas.

Los anexos 19,20 y 21 muestran las curvas comparativas de disolución entre los ensayos intermedios I, II y III y los ensayos preliminares XIII, XIV y XV en los cuales se basaron respectivamente.

#### 2.4.0.0 RESULTADOS.

A continuación se detallan los resultados obtenidos debiéndose aclarar que se analizarán en el orden de ensayos intermedios I, III y II, secuencia que responde al criterio de Diluyente todo lactosa autocompresible → Diluyente lactosa autocompresible y celulosa microcristalina en cantidades similares → Diluyente todo celulosa microcristalina.

Por tanto resulta útil observar los anexos correspondientes en la secuencia 19,21 y 20.

#### 2.4.1.0 UNICO DILUYENTE LACTOSA AUTOCOMPRESIBLE.

Comparando las curvas de disolución del ensayo preliminar XIII con el ensayo intermedio I podría decirse que la velocidad de disolución del segundo es apenas mayor que la del primero. Como conclusión se podría decir que el agregado del talco a costa de la lactosa aumentaría pero muy discretamente la velocidad de disolución. Se ha calculado un valor de  $f_2$  de 68 – bueno - comparando la formulación del ensayo intermedio con la del preliminar.

#### 2.4.2.0 DILUYENTES LACTOSA AUTOCOMPRESIBLE Y CELULOSA MICROCRISTALINA EN CANTIDADES SIMILARES.

La curva de disolución del ensayo intermedio III se enlentece discretamente frente a la del ensayo preliminar XV. La nueva “curva” es en buena parte notoriamente “rectilínea” lo cual sugiere una cinética de orden cero, quizá favorecida por el predominio de excipientes insolubles que conllevan un mecanismo de erosión y una cierta disminución de la lactosa que favorece el mecanismo de disolución – difusión por efecto acanalante. El valor de  $f_2$  de la formulación intermedia contra la preliminar resultó del orden de 59 lo cual es un buen resultado.

#### 2.4.3.0 UNICO DILUYENTE CELULOSA MICROCRISTALINA.

La curva de disolución del ensayo intermedio II se enlentece bien marcadamente en comparación con la del ensayo preliminar XIV. También se promociona la forma rectilínea sugiriendo orden cero. Posiblemente al no haber lactosa que actuaría como acanalante, se promocionó notablemente el mecanismo de liberación por erosión frente al de disolución – difusión, dado que predominan excipientes insolubles. Al carecer de lactosa la fórmula, carece de los clásicos canales que la misma genera para el rápido traslado de las moléculas ya disueltas del ingrediente activo hacia el exterior de la matriz.

Debe recordarse que a nivel de los ensayos preliminares, XIII, XIV y XV, el XIV – que contenía mayor cantidad de celulosa microcristalina como diluyente - era el de mayor – aunque muy discretamente - velocidad de disolución. Sin embargo al introducir el talco, la formulación conteniendo solo celulosa microcristalina como único diluyente ha resultado la más afectada, es decir con mayor detrimento en la disolución.

Aparentemente se daría una acción sinérgica entre ambos componentes citados lo cual contribuiría a hacer la matriz más monolítica en la cual predominaría el mecanismo de liberación por erosión pero con una velocidad de liberación bastante menor que la que se daba cuando no estaba el talco y predominaba la celulosa microcristalina.



Como era de esperarse, el cálculo del factor  $f_2$  de la formulación intermedia calculado respecto a la preliminar resultó del orden de 44 el cual está fuera del rango permitido lo que indica que el comportamiento de la matriz no se puede considerar similar.

Dado que pudieron afectar otros factores tales como las posibles diferencias de método operativo en ensayos tan pequeños y que el  $f_2$  está cerca o al borde de lo permitido para aceptar similitud, por ahora se seguirá considerando la formulación del ensayo intermedio II como alternativa posible para la selección definitiva.

#### 2.4.4.0 COMPARACIÓN ENTRE ENSAYOS INTERMEDIOS I, II Y III.

Las curvas que se ven en el Anexo 22 muestran que se han mantenido bastante aceptablemente los porcentajes de disolución para las 12 horas planteados originalmente en el actual proyecto. Para el Ensayo Intermedio I resulta del 94% y para los Ensayos Intermedios II y III resulta del 83%. (tener en cuenta que en los Ensayos Preliminares XIV y XV los porcentajes de disolución eran del 100 y 95% respectivamente a las 12 horas.)

Como se puede apreciar las curvas de los Ensayos II y III son casi idénticas de donde se deduce que en presencia de la cantidad empleada de talco, la discreta cantidad de lactosa que tiene el ensayo III no basta como para actuar como acanalante y no es capaz de compensar el efecto estructurante del excipiente celulosa microcristalina.

Por otro lado en el Ensayo I se aprecia que a pesar de la inclusión del talco, la disolución está favorecida cuando el excipiente diluyente es solo lactosa.

### 3.0.0.0 SELECCIÓN DE FORMULACIÓN PARA LA TRANSPOSICIÓN INDUSTRIAL

#### 3.1.0.0. RESUMEN DE ETAPAS CUMPLIDAS PREVIAMENTE

Una vez que se ha avanzado considerablemente en el desarrollo galénico se cree oportuno recapitular sobre objetivos y antecedentes importantes lo cual permitirá evaluar más concienzudamente los resultados obtenidos así como también la óptima selección de la formulación con la que se seguirá trabajando.

Luego de evaluar los rendimientos *in vitro* de los distintos productos del mercado nacional que contienen divalproato de sodio, se ha concluido que el medicamento DI-DPA del Laboratorio Athena es categóricamente una formulación de liberación inmediata (LI). El mismo compete con productos de liberación retardada (LR) comercializados por el Laboratorio Abbott (VALCOTE) y por el Laboratorio Ivax (VALNAR), y con un producto de liberación prologada (LP) del Laboratorio Abbott (VALCOTE ER). La figura 1 posiciona los 3 tipos de formulaciones en las coordenadas clínicas de un eventual paciente, donde las concentraciones plasmáticas de ácido valproico se proyectan en el tiempo durante un tratamiento crónico en dosis de 1000 mg diarios.

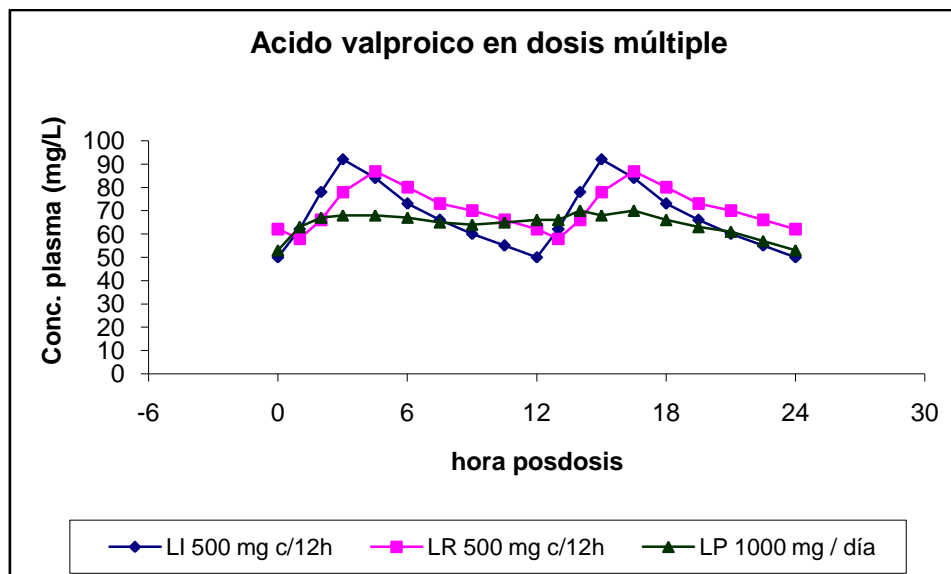


Figura 1: Probable perfil plasmático de ácido valproico tras la administración de comprimidos LI del Laboratorio Athena, y perfiles realmente obtenidos en voluntarios tras la administración de comprimidos LR o LP del Laboratorio Abbott.

Los actuales comprimidos LP presentan una pérdida de biodisponibilidad de hasta 20%<sup>12</sup> aproximadamente, y tras su administración cada 24 horas muestran una oscilación pico-valle, que si bien se redujo significativamente respecto a los LI o LR, mantienen un perfil que podría ser aún más atenuado. La administración de LP cada 12 horas, manteniendo la misma dosis diaria, lograría este objetivo.

Sobre estos antecedentes fue que se construyó el objetivo de desarrollar un medicamento LP que mantuviera la misma biodisponibilidad oral de los productos LI o LR, y que alcanzara un perfil prácticamente meseta. La meta es por lo tanto obtener un medicamento LP<sub>ATHENA</sub> de 500 mg para ser administrado cada 12 h. La figura 2 ilustra el objetivo clínico buscado.

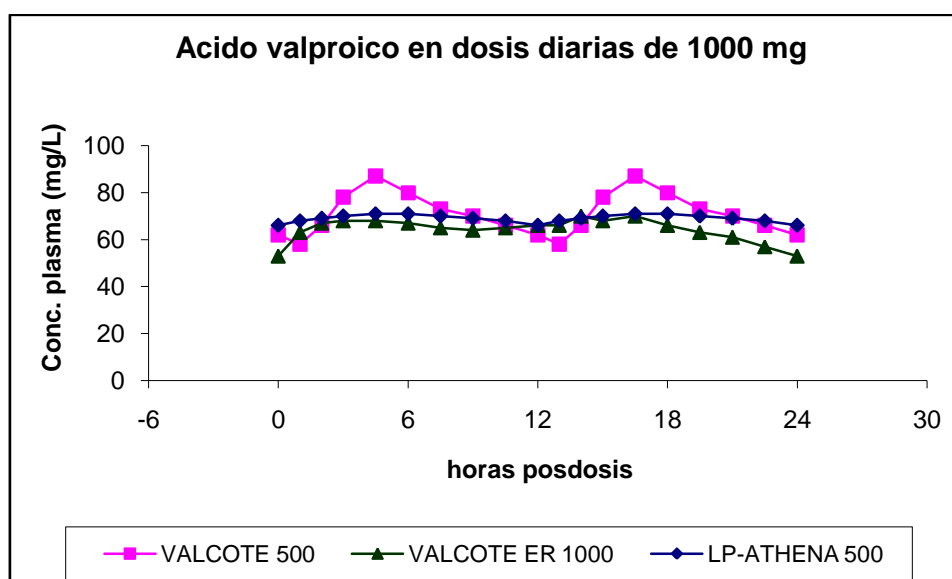


Figura 2: Deseables perfiles plasmáticos de ácido valproico tras la administración crónica del producto en desarrollo LP<sup>ATHENA</sup>, en donde se mantenga la cantidad absorbida de los medicamentos convencionales y se logre la menor fluctuación posible de niveles, a los efectos de incrementar el margen de seguridad y eficacia de la droga.

Para el logro de tal objetivo es necesario que el producto presente un perfil de liberación a lo largo del tracto digestivo que mantenga constante la velocidad de absorción del fármaco. Se debe tener en cuenta que en las primeras porciones del tracto gastrointestinal la velocidad de permeación a través de la mucosa es mayor debido al pH más ácido, que favorece la presencia de sustancia no ionizada, en tanto que al avanzar en distancia y en alcalinidad dicha velocidad disminuye. Por otra parte, la velocidad de disolución presenta una tendencia natural opuesta, en virtud de la ionización antes mencionada. Por consiguiente, el producto en desarrollo debería entregar fármaco disuelto a menor velocidad durante la primera mitad del intervalo posológico, y a mayor velocidad en el segundo tramo del intervalo, no agotando el contenido de los comprimidos mucho antes de las 12 horas, ni demorar su entrega mucho después de dicho lapso. La figura 3 estaría en forma gráfica enmarcando los límites deseables para el perfil de disolución *in vivo* del medicamento LP.

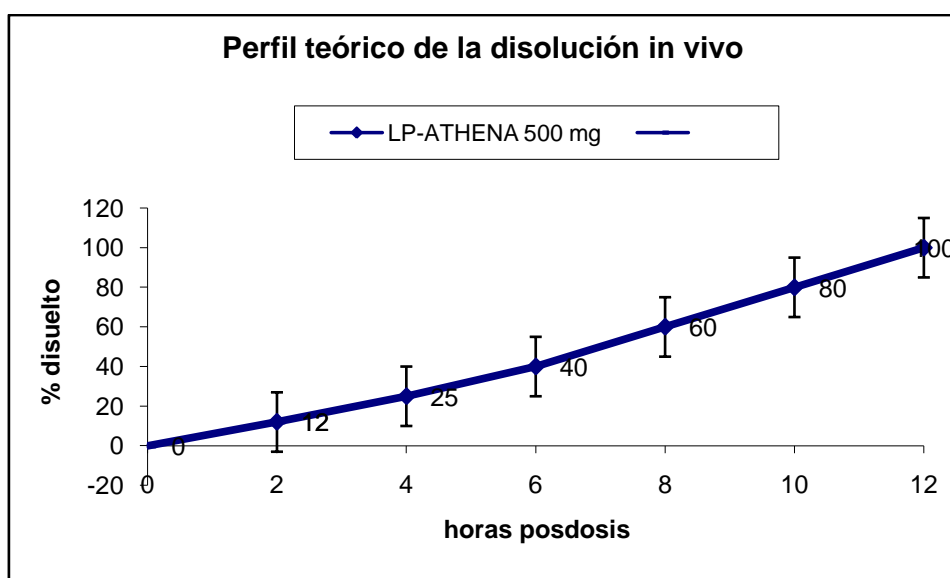


Figura 3: La disolución *in vivo* del producto LP debería lograr una entrega menor al 50% de su contenido en las primeras 6 horas del intervalo posológico y mayor al 50% en el segundo tramo del intervalo. En ambos períodos la cinética debería ser operativa para lograr absorción a velocidad constante (en el gráfico se asumió disolución de orden cero).

A modo de sintetizar las actividades llevadas a cabo durante las etapas previas, se mencionarán los siguientes hitos alcanzados en el tránsito hacia el producto final objetivo de este proyecto:

- Desarrollo y validación del método analítico para seguimiento de la disolución *in vitro* de las formulaciones de ensayo.

- Estudios de disolución a pH 6,8 – 75 rpm, aparato II de USP (paletas giratorias), como herramienta de selección de formulaciones preliminares.
- Selección de 3 formulaciones preliminares que lograron disolver entre 90 y 100% de su contenido en 12 horas de estudio. Ver tabla 4 para conocer las composiciones.

	E.Pre.XIII	E.Pre.XIV	E.Pre.XV
Divalproex sódico	53,82%	53,82%	53,82%
HPMC K 100 LV	25,00%	25,00%	25,00%
Celulosa microcristalina (Avicel PH 200)	-----	18,38%	9,00 %
Lactosa autocompresible	18,38%	-----	9,38 %
Dióxido de silicio coloidal (Aerosil 200)	2,00 %	2,00 %	2,00 %
Estearato de magnesio	0,80%	0,80 %	0,80 %

Tabla 4: Composición de formulaciones preliminares.

### 3.2.0.0 ENSAYOS INTERMEDIOS DE FORMULACIONES

A los efectos de conocer más profundamente el comportamiento farmacotécnico de cada formulación, se fabricaron pequeños ensayos intermedios de 2 kilogramos para cada una de las formulaciones seleccionadas oportunamente. Sobre estos lotes se practicaron los diferentes estudios de disolución que permitieron elegir a la formulación candidata para la posterior transposición industrial del producto, la cual se espera sea la definitiva.

Durante la fabricación de estos lotes debió adicionarse talco en la composición de los productos en virtud de que la adherencia a los punzones, que ya se insinuaba en los ensayos preliminares, llegó a límites indeseados. Este hecho se favoreció como consecuencia de la humedad y temperatura ambiente de esos días, sumado al mayor tiempo de compresión que insumía un lote más voluminoso. Estas eventualidades eran previsibles y se habían asumido como factores que introducirían correcciones a las fórmulas durante el proceso de escalado. No obstante, la experiencia que se poseía anticipaba que el agregado de antiadherentes no ocasionaría modificación relevante en los perfiles de disolución. Esto fue verificado experimentalmente. La tabla 5 actualiza con mayor precisión la composición de las diferentes formulaciones de ensayo, que pasarán a denominarse E.Int.x.

	E.Int. I	E. Int. II	E. Int. III
Divalproex sódico	53,82%	53,82%	53,82%
HPMC K 100 LV	25,00%	25,00%	25,00%
Celulosa microcristalina (AVICEL PH 200)	-----	12,38%	6,00 %
Lactosa autocompresible	12,38%	-----	6,38 %
Dióxido de silicio coloidal (AEROSIL 200)	2,00 %	2,00 %	2,00 %
Estearato de magnesio	0,80 %	0,80 %	0,80 %
Talco	6,00 %	6,00 %	6,00 %

Tabla 5: Composición de formulaciones en ensayos intermedios de 2 Kg

Los perfiles de disolución, a pH 6,8 – 75 rpm, de las formulaciones intermedias se muestran en la figura 4 (también en anexo 22). Pudo constatar que la formulación E. Int.I, conteniendo lactosa y carente de celulosa microcristalina (AVICEL PH 200), reprodujo fielmente el perfil de la formulación E.Pre.XIII. Con los productos E. Int. II y E. Int. III se observa que la disolución de 90-100% de contenido en fármaco no ha sido lograda en 12 horas de estudio. No obstante, como se discutirá luego, este aspecto no es prioritario en un ensayo practicado a pH 6.8.

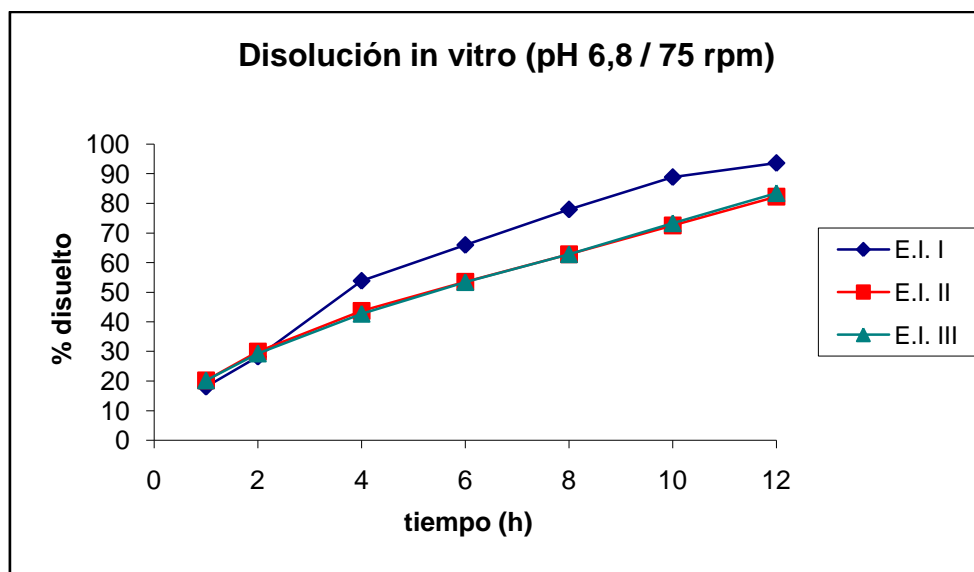


Figura 4: Perfiles de disolución a pH 6,8 con velocidad de giro de la paleta de 75 rpm.

Otro hecho relevante observado en este ensayo de disolución es la menor variabilidad global que muestran los productos conteniendo lactosa (E.Int.I y E.Int.III). En la formulación que sustituye toda la lactosa por celulosa microcristalina (E.Int.II) la variabilidad es importante en la segunda mitad del ensayo (entre 6 y 12 h), fenómeno que será comentado más adelante.

### 3.3.0.0 ESTRATEGIA DE SELECCIÓN BASADA EN ESTUDIOS DE DISOLUCIÓN IN VITRO

Los diferentes ensayos intermedios fueron sometidos a distintas condiciones experimentales de disolución *in vitro*. Se practicaron ensayos a diferentes pHs: 6,8 – 4,5 – 1,2 en medios de disolución ya referidos en el capítulo I. En cada uno de dichos medios se aplicaron 2 velocidades de agitación: 75 – 120 rpm. Posteriormente se realizó una cinética de disolución en un medio cuyo pH variaba con el tiempo, pasando por los siguientes valores: 1,2 – 5 – 6 – 7,5. La agitación en esta cinética de pH variable fue de 75 rpm. Finalmente, en estas mismas condiciones experimentales (pH variable) se estudió la cinética de disolución de comprimidos partidos por la mitad, a los efectos de observar el grado de similitud entre los perfiles de comprimidos enteros y fraccionados. Todos los ensayos se realizaron en baño termostatzado a 37°C.

#### 3.3.1.0 ESTUDIO A pH VARIABLE, 75 RPM:

Cada vaso de disolución contenía a tiempo cero 500 mL de solución pH 1,2 (HCl 0,0629 N). Los comprimidos se sumergieron en cada vaso (6 réplicas) y se obtuvieron muestras a 1 y 2 h. Inmediatamente después de la segunda toma de muestra se agregaron 300 mL de una solución que contenía:  $\text{KH}_2\text{PO}_4$  (0,15 M) y NaOH (0,12 N). En este medio de pH aproximado de 5, se extrajo una muestra a la hora del agregado antes mencionado, es decir a 3 h de iniciada la experiencia. Luego se adicionaron 50 mL de una solución que contenía NaOH (0,27 N), procediendo a tomar muestras a las 5 y 7 h de iniciado el estudio. Finalmente se agregaron 50 mL de una solución de NaOH (0,4 N), completando así un volumen final teórico de 900 mL. En estas condiciones se obtuvieron las últimas dos muestras, que correspondieron a 9 y 12 h de ensayo.

En este estudio se pretendió simular las condiciones fisiológicas de pH y de tiempo de residencia en el tracto digestivo. La integridad de los comprimidos matriciales en la luz gastrointestinal hará que el tránsito sea más lento que para comprimidos de liberación convencional, los cuales desintegran su estructura física muy rápidamente. Por tales razones es previsible una permanencia de 12 horas involucrando estómago, duodeno, yeyuno e íleon, así como un pH máximo del entorno a 7,5. Los resultados obtenidos se muestran en la figura 5.

Remitiéndose al Anexo 23 podrá constatar que la variabilidad en el porcentaje disuelto (coeficiente de variación,  $\text{CV} = 100 \times \text{desviación estándar} / \text{media}$ ) va decreciendo a medida que se avanza en el tiempo, hecho lógico dado que el valor medio crece y la varianza normalmente se mantiene constante, o incluso puede disminuir. Sin embargo, las tres formulaciones no se comportan igual.

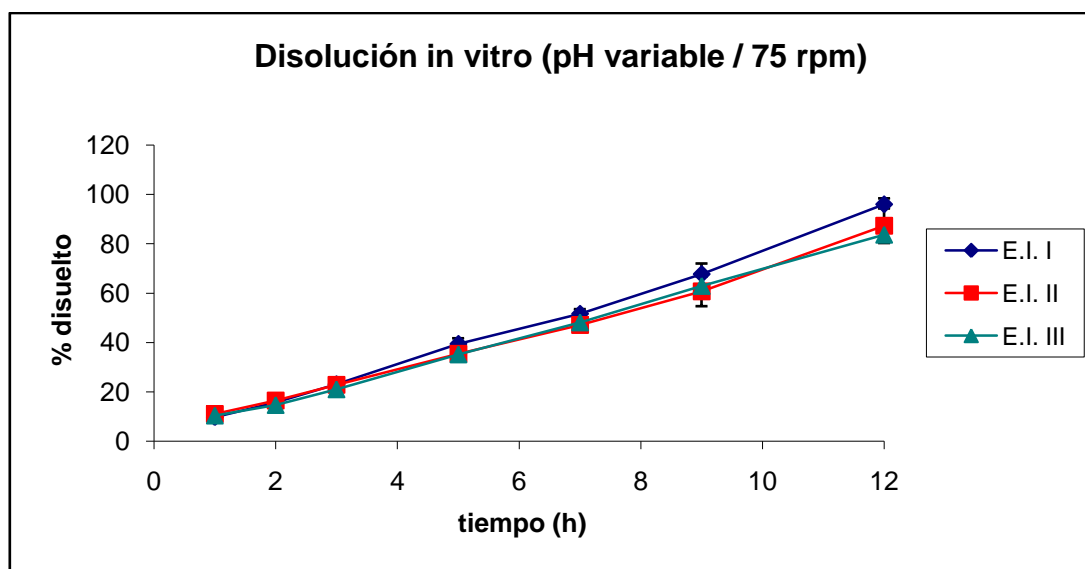


Figura 5: Perfiles de disolución a pH variable y velocidad de agitación de 75 rpm:  
0-2 h: pH 1,2 / 2-3 h: pH 5 / 3-7 h: pH 6 / 7-12 h: pH 7,5.

La de menor variabilidad global es E.Int.I. Con esta formulación puede observarse que la velocidad de disolución se incrementa a medida que el pH crece: 29,5 mg/h (pH 1,2); 30,5 mg/h (pH 6); 47,3 mg/h (pH 7,5); fenómeno que concuerda con una de las aspiraciones marcadas como objetivo del desarrollo. La liberación pH dependiente es muy marcada en esta formulación, y es percibida claramente al agregar soda para lograr los saltos de pH. En cada agregado la homogenización del medio de disolución no es instantánea y pueden generarse puntualmente zonas de altos pHs, que activarían una liberación circunstancialmente más rápida durante ese corto lapso. Eso se evidencia en la mayor variabilidad que muestra el primer punto medido luego de un cambio de pH. Estos resultados parecerían indicar una importante penetración de líquidos al interior de la matriz, por medio de los canales que se formarían tras la disolución de la lactosa incorporada durante el forjado de la misma.

El producto E. Int. II, que no contiene lactosa, muestra una variabilidad alta sobre el final del ensayo, indicando así una inconveniente reproducibilidad en las últimas etapas de cesión de principio activo. Esta variabilidad intra-producto, inter-comprimido, podría afectar la reproducibilidad de perfiles plasmáticos de valproato durante el tratamiento en un mismo paciente. También esta variabilidad podría dificultar la conclusión final de un estudio de bioequivalencia. Sin embargo presenta como aspecto positivo una disolución pH independiente, indicando que la penetración de líquidos al interior de la matriz es muy baja. En estas condiciones, tanto la disolución de ácido valproico como su posterior difusión al exterior de la matriz es muy constante.

La formulación E. Int. III, que mezcla lactosa con celulosa, muestra menos variabilidad en la segunda mitad del ensayo de disolución (últimas 6 horas) en relación a E. Int. II. La alta variabilidad en las primeras 3 horas del ensayo no es preocupante, dado que *in vivo* la variabilidad inter e intraindividual en el vaciamiento gástrico es aún mayor. La cesión de fármaco es prácticamente independiente del pH: 36,5 mg/h (pH 1,2), 32,5 mg/h (pH 6) y 34,5 mg/h (pH 7,5). Si bien no se logra disolver el 100% en 12 horas, una extrapolación del perfil de disolución prevé que eso acontezca en 2 horas más.

### 3.3.2.0 INFLUENCIA DE LA VELOCIDAD DE AGITACIÓN

A los efectos de analizar el impacto de la agitación *in vitro*, cuando se utiliza el aparato II de la USP, se aplicó un giro de paleta más veloz y se estudió el corrimiento de los perfiles de disolución en cada caso. Las figuras 6-8 ilustran lo sucedido a pH 6,8.

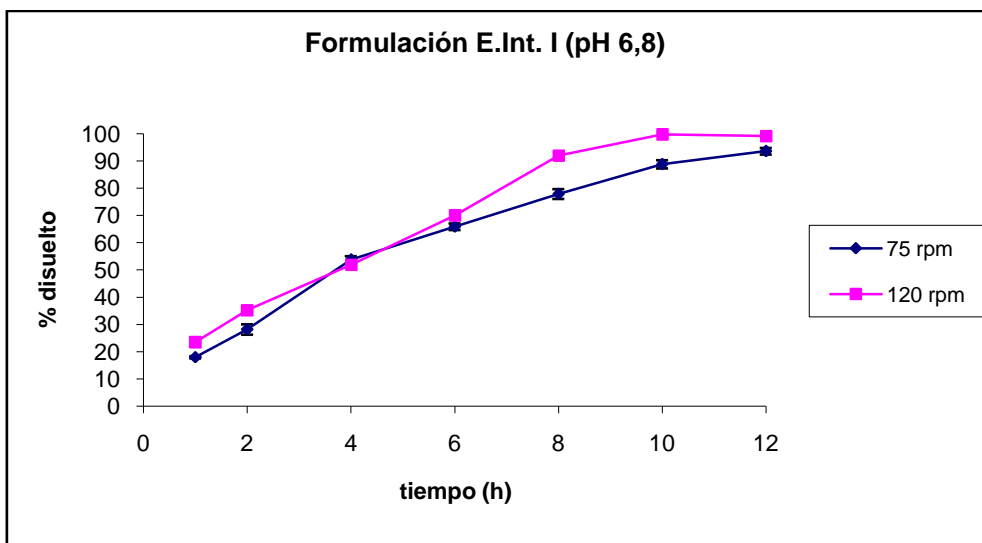


Figura 6

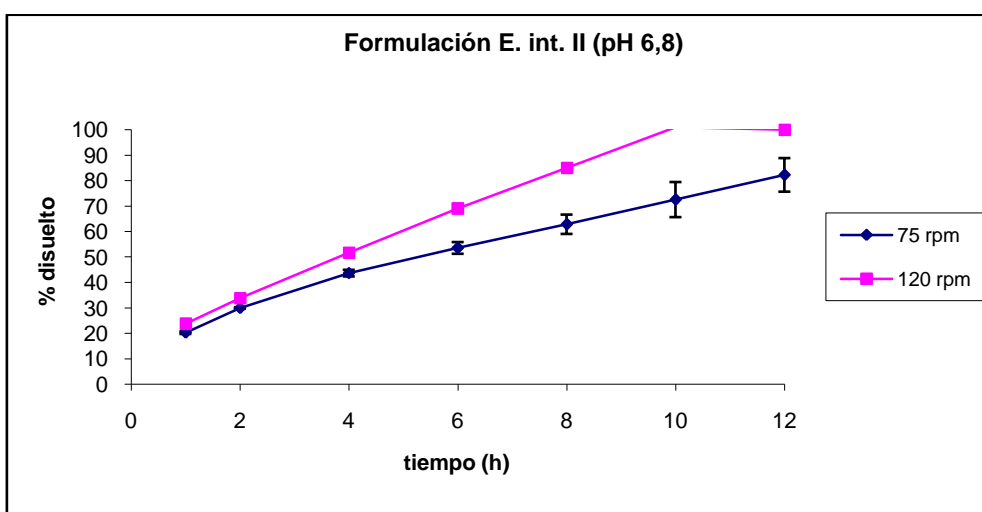


Figura 7



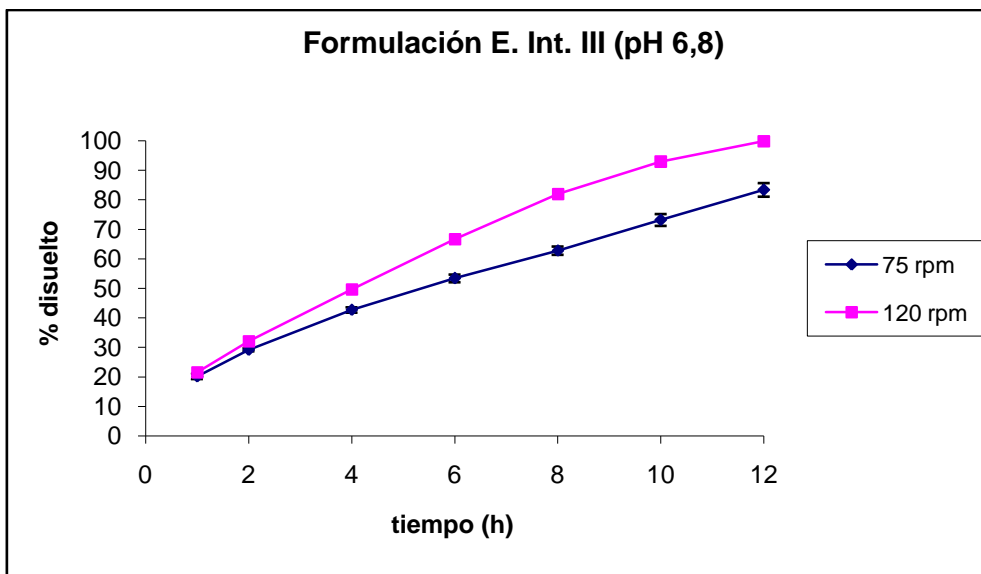


Figura 8

El Anexo24 y el gráfico de la figura 7 muestran claramente que la formulación E. Int. II (sin lactosa) presentó el mayor apartamiento relativo, obteniéndose una más rápida cinética de disolución en la situación de mayor velocidad de agitación (120 rpm). Posiblemente el grado de erosión que se involucra con el movimiento del comprimido acelere la liberación de divalproato de sodio, en una matriz sin lactosa y máxima cantidad relativa de celulosa microcristalina la cual favorece erosión frente a disolución-difusión.

El menor apartamiento se observó (figura 6) con la formulación E. Int. I (sin celulosa), quizás en parte debido a que el producto ya mostraba la más rápida velocidad de disolución a 75 rpm (figura 5). No obstante, también en los primeros tiempos de los ensayos el apartamiento entre ambos perfiles es menor con esta formulación.

La figura 8 muestra que el producto E. Int. III logró alcanzar un 100% de disolución en 12 horas cuando la agitación fue mayor. Se agrega además una reducción significativa de la variabilidad. El problema a considerar es cuál de los ensayos *in vitro* se correlacionará más con la disolución *in vivo*. Sin conocer aún dicha respuesta parece ser claro que entre las formulaciones que contienen celulosa, la E. Int. III resultó ser la más reproducible inter-comprimido y la más estable frente a modificaciones en la agitación.

Las figuras 9-12 muestran que la agitación no tuvo impacto diferenciador entre formulaciones cuando los ensayos se ejecutaron a pHs 4,5 y 1,2.(Ver anexos 25 y 26)

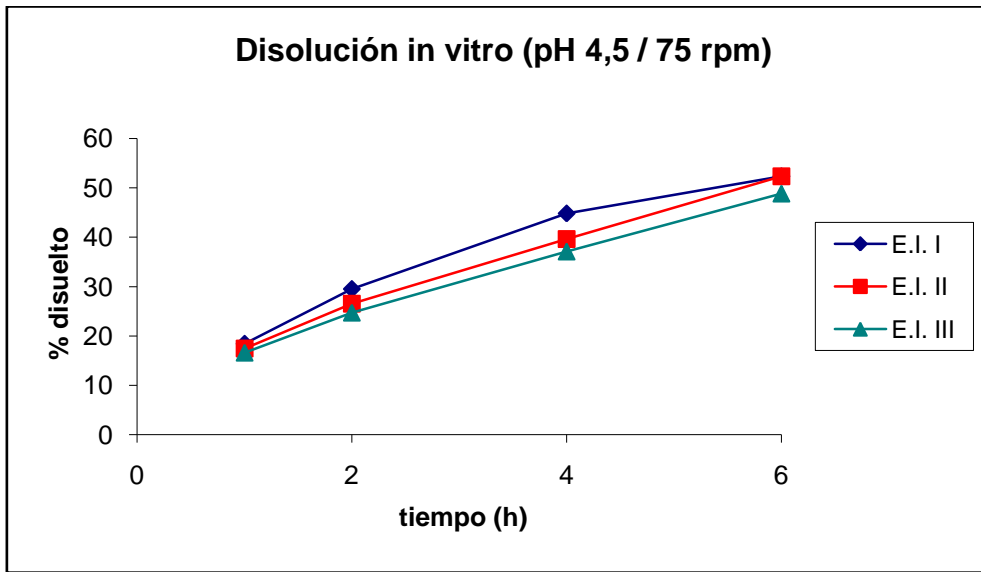


Figura 9

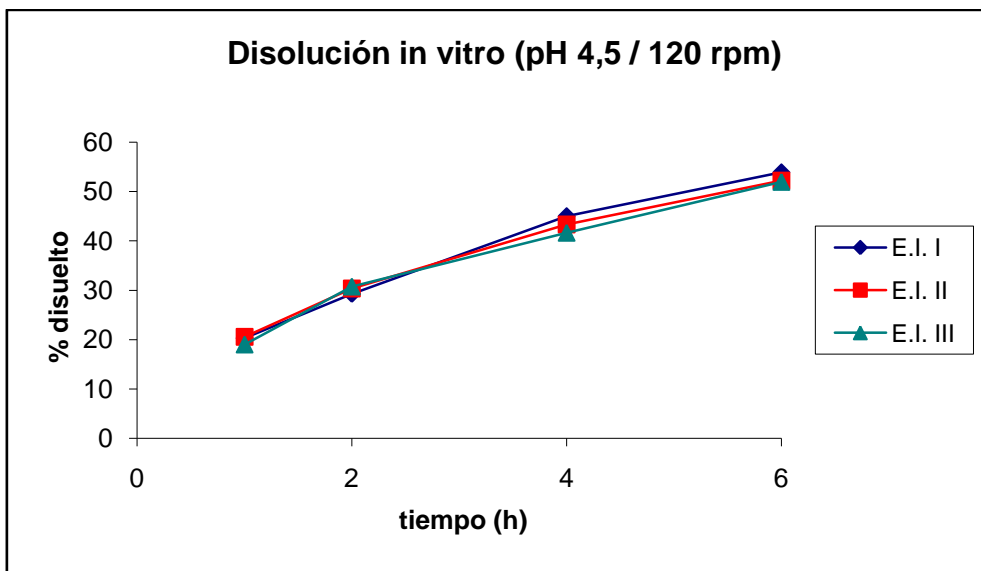


Figura 10

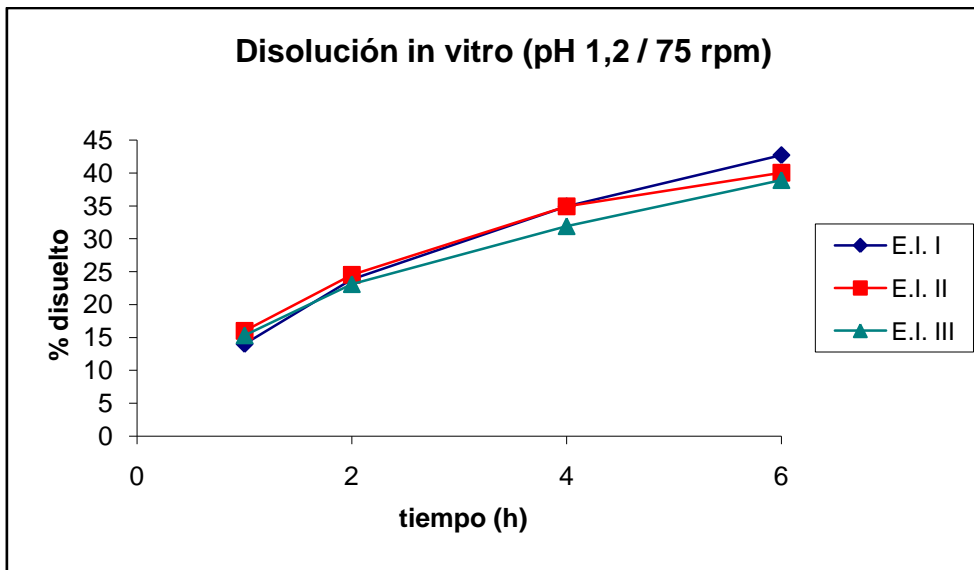


Figura 11

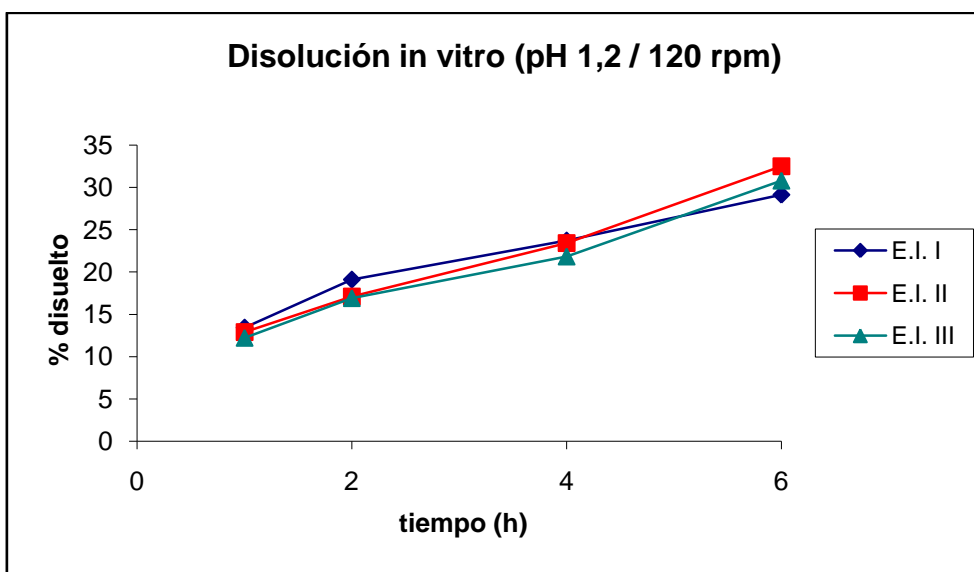


Figura 12

Es interesante mencionar que la agitación no siempre incrementa la velocidad de disolución del ingrediente activo. Los productos conteniendo divalproato de sodio han sido un claro ejemplo de este fenómeno. Los datos reseñados en el Anexo y las figuras que se incluyeron en esta sección nos informan que a pH 4,5 la agitación no tuvo efecto sobre los perfiles, en tanto que a pH 1,2 la agitación provocó corrimientos de perfiles en el sentido opuesto al observado a pH 6,8. Es decir que a pH por debajo del pKa de la droga, la mayor agitación enlenteció la disolución del divalproato de sodio, mientras que a pH por encima del pKa aceleró el proceso.

Una explicación razonable podría ser que la solución que rodea los comprimidos y que embebe el seno de la matriz no presentaría el mismo pH que el medio de disolución, sino el producido por el agente ionizable, valproato-valproico, que se disolvió y se encuentra en dichos espacios. La agitación recambia el líquido de dichas zonas por medio fresco con menor concentración de soluto. En el caso de pH 6,8 este desplazamiento enfrentaría sólido sin disolver con medio muy favorable para la disolución, mientras que en el caso de pH 1,2 el desplazamiento acercaría a la superficie del sólido un medio muy desfavorable para llevar a cabo dicho proceso. En consecuencia, aumentar la velocidad de agitación significa aumentar la velocidad de recambio, y por lo tanto cuando el pH es 6,8 la disolución se acelera, mientras cuando el pH es 1,2 la disolución se enlentece.

Independientemente de cual sea la correcta explicación del fenómeno, lo cierto es que mientras los comprimidos se encuentren en las primeras porciones del trayecto gastrointestinal y la agitación no rompa la estructura de la matriz, su variable ocurrencia no tendría consecuencias graves para alcanzar el objetivo propuesto, que es lograr cesión de principio activo durante 12 horas sin vaciar el contenido mucho antes de dicho tiempo.

### 3.3.3.0 ESTUDIO A pH VARIABLE (75 RPM) DE MITADES DE COMPRIMIDO:

El procedimiento empleado fue idéntico al reseñado para estudiar la cinética de disolución de comprimidos enteros a pH variable. En una primer cinética se colocaron en los vasos de disolución comprimidos partidos por la mitad (2 mitades), los cuales equivalen a 500 mg de principio activo, que fueron llevados a lo largo de la experiencia a un volumen final de 900 mL. En una segunda cinética se colocaron en los vasos solamente mitades de comprimido (1 mitad), es decir, conteniendo 250 mg de principio activo, que fueron llevados al mismo volumen final de 900 mL.

Como era de esperar la cesión de principio activo fue mayor con las mitades que con los comprimidos enteros. No obstante, no hubo prácticamente diferencias entre 1 mitad y 2 mitades, lo cual expresa que la cinética de disolución no se afectaría por la masa de formulación presente en el vaso, sino fundamentalmente por la superficie que el sólido ofrezca para la disolución.

Antes de mostrar los resultados de este estudio es interesante analizar un dato extraíble del Anexo, que complementa la discusión previa respecto a la relación entre la masa a disolver y el volumen de disolvente. La cinética a pH variable registró % disueltos a 1 y 2 horas de trabajo, en 500 mL de HCl (pH 1,2) a 75 rpm, inferiores a los registrados en la cinética a pH constante 1,2, con 75 rpm y volumen de 900 mL. Esta observación es consistente con lo expresado anteriormente respecto a la velocidad de movimiento del medio de disolución de pH 1,2. Dado que 75 rpm de giro de paleta imprime mayor movimiento a 500 mL que a 900 mL, se estaría provocando en aquel volumen menor velocidad de disolución, lo que respaldaría la hipótesis manejada oportunamente.

Los datos compilados en el Anexo 27 y los gráficos mostrados en las figuras 13-15 revelan claramente que los perfiles de disolución de comprimidos enteros o de mitades de comprimido son casi paralelos, distanciándose promedialmente uno del otro en 10% de contenido. Calculados los  $f_2$  correspondientes de las mitades de comprimidas en

referencia a los comprimidos enteros para los tres ensayos intermedios se llega a valores de 52, 54 y 54 para el primer, segundo y tercer ensayo intermedio respectivamente. Esto quiere decir que los comprimidos enteros y las mitades tienen similar comportamiento en lo que se refiere a la disolución dado que los  $f_2$  superan siempre a 50, confirmando así que el patrón de liberación prolongada se preserva aún cuando se utilicen mitades de comprimido.

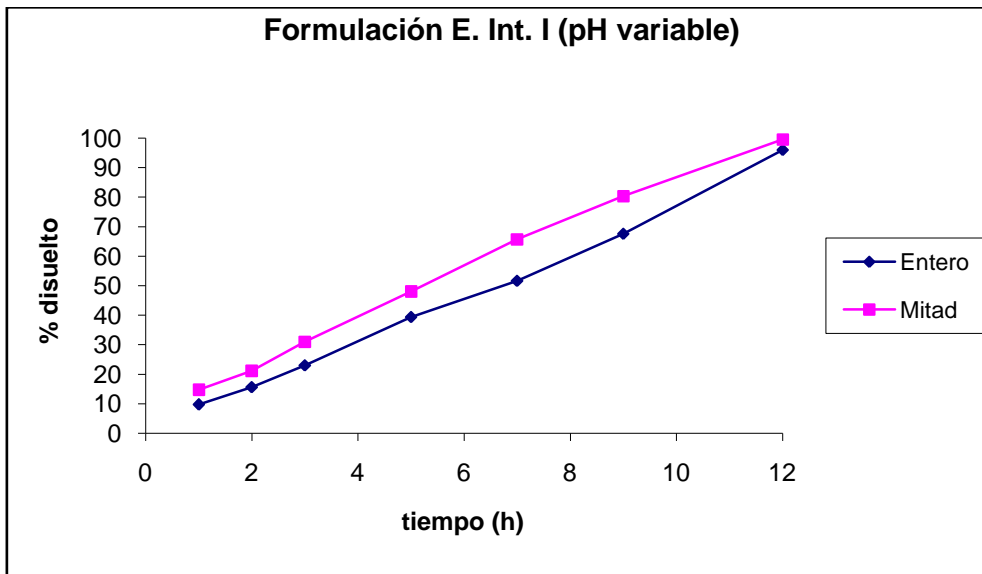


Figura 13

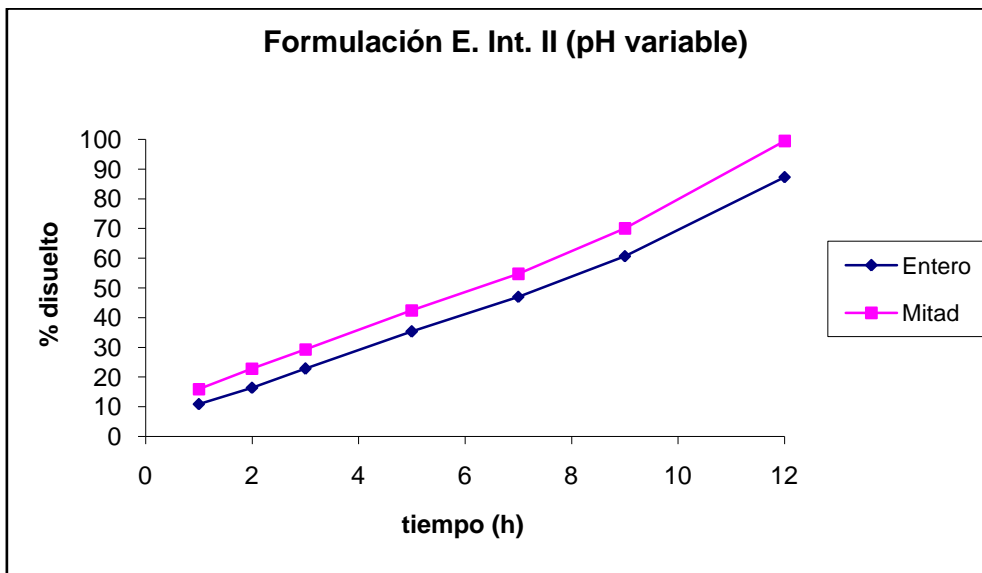


Figura 14

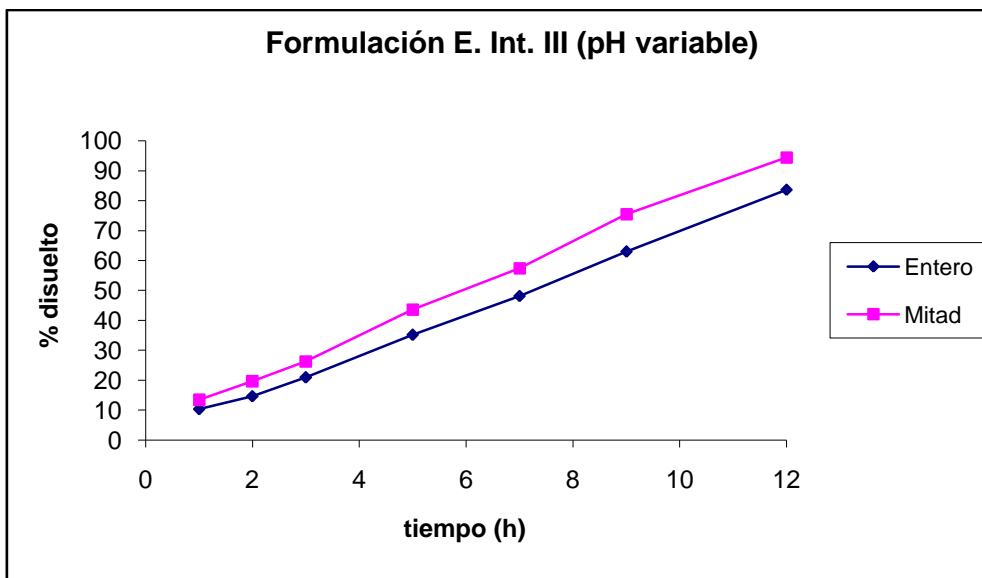


Figura 15

Esta observación es trascendente por cuanto permitiría utilizar la misma presentación de 500 mg en dosis diarias múltiplo de 250 mg, sin necesidad de recurrir al desarrollo de comprimidos que contengan dicho contenido, y sobre todo sin perder la propiedad de liberar el ingrediente activo de manera prolongada durante todo el intervalo posológico de 12 horas.

#### 3.3.4.0 ORDEN DE PREFERENCIA ENTRE LAS FORMULACIONES INTERMEDIAS

En virtud de los resultados obtenidos podría decirse que la formulación E. Int. I contaría con los mejores atributos para proseguir con las restantes etapas del desarrollo, seguida muy de cerca por la formulación E. Int. III, y en tercer y más distanciado puesto la formulación E. Int. II.

Las razones se fundamentan en que E. Int. I presentó el mejor perfil cinético a pH variable, mostró la menor variabilidad inter-comprimido en cada ensayo de disolución practicado, se afectó menos por los cambios de velocidad de agitación, y la cinética a pH variable se reprodujo aceptablemente cuando se utilizaron mitades de comprimido. En este último aspecto presentaron iguales o mejores rendimientos los productos conteniendo celulosa microcristalina.

#### 3.4.0.0 SELECCION BASADA EN ATRIBUTOS FARMACOTECNICOS Y CRITERIOS BIOFARMACEUTICOS

Se plantearán a partir de este momento las diferentes fortalezas y debilidades que mostraron las tres formulaciones que se encuentran en proceso de selección.

Pudo apreciarse que la lactosa otorga una mayor densidad aparente al granulado que lo hace adecuado para el apropiado llenado de la matriz de compresión, sin embargo el producto que sustituye totalmente la celulosa microcristalina por lactosa mostró un inadecuado flujo por la tolva de llenado durante las etapas preliminares del desarrollo, generando apartamientos en la uniformidad de peso en los comprimidos obtenidos. Este contratiempo fue tenido en cuenta y aparentemente subsanado durante la elaboración

del ensayo intermedio E. Int. I , no obstante lo cual se considera que puede contribuir negativamente en las etapas de fabricación a mayor escala.

Por otra parte la celulosa microcristalina, si bien mejora sensiblemente el flujo del granulado hace que la baja densidad aparente que adquiere el producto incrementa notoriamente el volumen de carga matricial, lo cual podría dar lugar a dificultades en el momento de ajuste al peso objetivo de comprimido de 1 gramo. Por ello se considera muy conveniente, a los efectos de lograr una manufactura más controlable, la formulación que incluye lactosa y celulosa microcristalina.

El impacto que ambos excipientes tienen en el forjado de la matriz hidrodispersible podría explicar el comportamiento cinético observado en los ensayos de disolución. La lactosa permite un fuerte y abundante entrecruzamiento de la hidroxipropilmetilcelulosa, que luego al disolverse en los fluidos acuosos permite la creación de numerosos y finos canales por donde difundirá el fármaco al exterior del comprimido y por donde penetrará disolvente sin dificultad al interior del mismo. De allí que la disolución fue muy dependiente del pH que presentara el medio de disolución.

La celulosa, insoluble y de mayor peso molecular y tamaño de partícula que la lactosa, reduce el número de puentes internos dentro de la matriz por impedir el acercamiento entre moléculas de agente matricial, formándose menos canales por donde difundiría la droga, y de esta forma enlenteciendo su cesión al exterior del comprimido. Su inclusión en la fórmula dio como resultado un producto de menor velocidad de disolución, una matriz menos hinchable en el líquido circundante, con mayor fragilidad y susceptibilidad a los cambios de agitación.

En ambos casos la matriz libera fármaco por difusión, en tanto se va debilitando y erosionando con el transcurso del tiempo. Cuanto más celulosa y menos lactosa la erosión y ruptura de la matriz es más errática, de allí que se observara mayor variabilidad en los % disueltos registrados en los ensayos.

Si bien la formulación conteniendo sólo lactosa mostró los mejores registros de disolución, hay que tener presente que el pH del tracto digestivo puede variar entre individuo e individuo, y aún en un mismo individuo dependiendo de la dieta y otras circunstancias. Por ello podría ser riesgoso depender tan estrechamente del pH que circunstancialmente se pudiera estar presentando en cada tramo del tracto digestivo, a los efectos de dar cumplimiento con el objetivo central de entregar toda la dosis contenida en el comprimido en 12 horas. En virtud de esto y de los posibles contratiempos técnicos que podría ofrecer el producto E. Int. I durante la etapa de compresión, es apropiado reconsiderar las cualidades de la formulación E. Int. III.

El ensayo E.Int. III presenta muy buen perfil de disolución cuando se utilizan mitades de comprimido, desarrolla una variabilidad comparable a E. Int. I en el segundo período de 6 horas de los ensayos a pH constante 6,8 y a pH variable, la mayor agitación *in vivo* aceleraría la entrega de principio activo hasta cumplir el requisito de 100% en 12 horas, una menor agitación *in vivo* enlentecería la liberación pero también el tránsito a lo largo del tubo digestivo y por ende llegaría a las zonas de riesgo para la absorción con el producto prácticamente vaciado, no muestra reacción tan inmediata en respuesta a cambios de pH, y tiene buen desempeño farmacotécnico.

EN CONCLUSIÓN, E. Int III SE CONVIERTE EN BASE A ESTOS ARGUMENTOS EN LA FORMULACIÓN SELECCIONADA.

#### 4.5.0.0 ESPECIFICACIONES TÉCNICAS ESTIMADAS AL PRESENTE DEL PRODUCTO A ELABORAR A NIVEL INDUSTRIAL

Aspecto:	Comprimidos en forma de capsulín con dos caras convexas, una de las cuales presenta ranura central.
Color:	Blanco hielo.
Medidas:	21,0 ± 0,2 mm de largo. 8,5 ± 0,1 mm de ancho. 6,8 ± 0,2 mm de alto.
Dureza:	12 ± 2 kp.
Friabilidad: mo 0,2 %.	Máxi
Peso Medio:	Igual a peso teórico ± 3% (rango 970-1030 mg).
Desviación Peso Individual:	Peso Medio ± 10%.
Identificación de principio activo:	Cumple.
Ensayo de principio activo:	90-110 %.
Ensayo de disolución:	Cinética a 37°C / pH 6,8 buffer fosfato 0,05M / 75 rpm / aparato II USP (paletas giratorias). Porcentaje disuelto de contenido declarado: comprendido entre 20 – 40 % a las 2 horas de ensayo, comprendido entre 45 – 65 % a las 6 horas de ensayo, comprendido entre 65 – 85 % a las 10 horas de ensayo.



#### 4.0.0.0 ESTUDIOS DE RECUBRIMIENTO DE NUCLEOS CONTENIENDO DIVALPROEX SÓDICO.

##### 4.1.0.0 INTRODUCCIÓN

Por diversas razones se pensó imprescindible el recubrimiento de los núcleos desarrollados conteniendo divalproex sódico en cantidad equivalente a 500 mg de ácido valproico. Entre ellas se encuentran: enmascaramiento del sabor, identificación de la unidad posológica, mejor protección mecánica de la misma y mejoramiento de la deglución por parte del paciente.<sup>13,14</sup>

Por tanto se pensó en un tipo de recubrimiento convencional pelicular a base de polímeros orgánicos. Es reconocido en el estado del arte que los recubrimientos convencionales no inciden prácticamente en las cinéticas de liberación de los activos. Se puede decir lo mismo respecto a aquellos núcleos comprimidos que corresponden a matrices hidrofílicas hinchables<sup>15</sup>.

En base a la experiencia acumulada por el Laboratorio patrocinante en recubrimiento de núcleos conteniendo dosis elevadas de divalproex sódico y valproato de magnesio referida a productos de liberación inmediata se pensó en usar como agentes de recubrimiento los productos de marca Opadry de la Compañía Colorcon<sup>16</sup>.

##### 4.2.0.0 ENSAYOS DE RECUBRIMIENTO CON OPADRY II HP.

El Opadry II HP es un producto preparado por la Compañía Colorcon en base a alcohol polivinílico como componente fundamental formador de película y que contiene además polisacáridos y el pigmento Dióxido de Titanio. Posee la propiedad de dispersarse en agua dando lugar a suspensiones homogéneas de fácil aplicación si se cuenta con sistemas adecuados de aspersión. A pesar de que se reivindica su uso en cualquier tipo de paila se estima que su aplicación es más indicada cuando se cuenta con pailas perforadas. Usualmente las suspensiones preparadas contienen entre 15 y 25% de sólidos. El Opadry II HP presenta gran afinidad por núcleos de diversa naturaleza y es altamente recomendable para núcleos sensibles a la humedad sobre los cuales puede construir una verdadera película barrera, siempre que el espesor de la misma sea el adecuado (En tales casos el aumento de peso de los núcleos estará en el orden de 6-8%, superior al aumento de peso sugerido del 3-5% en caso de que se quiera obtener simplemente mejora mecánica y efecto identificador)

##### 4.2.1.0 FORMULACIONES

Existe experiencia en el Laboratorio patrocinante sobre el uso de Opadry II HP en núcleos conteniendo valproato de magnesio en cantidad equivalente a 400 mg de ácido valproico y divalproex sódico en cantidades equivalentes 250 y 500 mg de ácido valproico, siendo estos citados productos todos de liberación convencional. Las formulaciones de las suspensiones empleadas para recubrir los mencionados núcleos se presentan en la Tabla 6, así como también datos de los núcleos en sí:

Componente	Susp. aplicada en v. de magnesio (% p/p)	Susp.aplicada en divalproex sódico (% p/p)
Pigmentos	2,7	0,01 – 0,2
Polietilenglicol 6000	0,36	0,50
Opadry II HP	16,00	20,00
Agua purificada	csp100 %	csp100 %
Peso del núcleo (mg)	570	480 ----- 880
Incremento de peso (%)	5,4	4,6 --- 3,6

Tabla 6

El aumento de peso de los núcleos conteniendo divalproex sódico responde a la finalidad de protección e identificación de acuerdo a sugerencias de Colorcón que aconseja 3% para núcleos de peso mayor a 250 mg y 5% para núcleos de peso menor a 250 mg. Esto resulta razonable dado que al no ser el divalproex sódico higroscópico no justifica proteger los núcleos de manera especial. Es posible sin embargo que núcleos matriciales conteniendo divalproex sódico acompañado de hidroxipropilmetilcelulosa requieran porcentajes de aumento de peso mayores para lograr un recubrimiento barrera protector de la humedad.

#### 4.2.2.0 NUCLEOS A USAR EN LOS ENSAYOS

Se emplearán distintos tipos de núcleos, a saber:

##### 4.2.2.1 Núcleos placebo obtenidos por compresión directa en base a la formulación:

Celulosa microcristalina.....55%

Lactosa autocompresible.....45%

Estearato de magnesio.....1%

Como se aprecia no se trata de un placebo equivalente a la fórmula seleccionada oportunamente en el presente desarrollo sino de un comprimido garantizadamente robusto como para poner a punto las condiciones generales de recubrimiento en paila antes de probar con núcleos conteniendo el principio activo.

4.2.2.2 Núcleos de prueba obtenidos en base al reprocesamiento de mezclas y comprimidos correspondientes a ensayos preliminares e intermedios realizados en etapas previas del desarrollo. Se combinaron remanentes de compresión, de mezclas de polvos para comprimir con muestras varias empleadas en determinaciones de dureza y friabilidad con restos de comprimidos de los mencionados ensayos. Se molieron los comprimidos en granulador oscilante, se combinaron con remanentes de polvos, se incorporó 0,5% de estearato de magnesio y se comprimió en comprimidota Killian de idéntica forma que en los ensayos intermedios. Se obtuvieron durezas promedio de 10-12 kP y friabilidades prácticamente nulas lo que hace prever que su comportamiento en paila será adecuado. Si bien este granel obtenido no corresponde a ninguna de las formulaciones estudiadas sin duda que los porcentajes en peso de principio activo, HPMC, Dióxido de silicio coloidal y estearato de magnesio prácticamente son los mismos que en la fórmula seleccionada y casi se puede decir lo mismo de los otros componentes a saber: lactosa, celulosa microcristalina y talco. Por lo tanto estos núcleos “mezcla” se comportarán adecuadamente en forma semejante a los de la fórmula seleccionada y podrán ser útiles en pruebas de recubrimiento previas a las que se hagan con núcleos de la fórmula seleccionada.

##### 4.2.2.3 Núcleos del Ensayo Intermedio III, que corresponden a la fórmula seleccionada.

#### 4.2.3.0 CONDICIONES EXPERIMENTALES DE LA OPERACIÓN DE RECUBRIMIENTO.

Se empleó una paila convencional de tamaño piloto de la marca Erweka adosada a una unidad motora de la misma marca a través del adaptador universal. Está construida en acero inoxidable 316L, su volumen es de 9,5 litros y su diámetro mayor es de 27,5 cm.

Dado que Colorcón recomienda el uso de paila con deflectores para la aplicación del Opadry II HP, y la citada paila no los tiene, se incorporaron tres “deflectores” separados entre sí 120 ° realizados con tubo de goma – 10 cm de largo y 1 cm de diámetro - “adheridos” radialmente a la superficie del acero con cinta adhesiva. En la práctica resultó exitoso dado que estos deflectores resistieron revestimientos tan extensos como de 4 horas sin moverse en absoluto de su lugar y sin ceder componentes espúreos. Los tubos fueron retirados, higienizados y vueltos a colocar para cada ensayo.

La velocidad de la paila fue de 30 rpm y su ángulo de inclinación 29°.

La cantidad de comprimidos por ensayo fue de 300 a 500 gramos equivalentes a 300 o 500 comprimidos. Se verificó que los “deflectores” provocaban una adecuada caída en cascada en los núcleos al girar la paila.

Los núcleos se pre-calentaron siempre antes de comenzar con el recubrimiento en sí , valiéndose de secador de pelo con aire caliente tratando siempre que la superficie del lecho en cascada estuviera a una temperaturas del orden de 35 - 40 ° C. Esta operación lleva unos 5 minutos aproximadamente.

La aspersión se realizó mediante el uso de una pistola convencional de pintura provista de un receptáculo de 1L para la suspensión a asperjar tratando de que la nube de producto obtenida se dirigiera a la parte superior del lecho de comprimidos.

La aplicación es intermitente e intercalada con corriente de aire caliente provista por el mencionado secador de pelo. Deberá esperarse a que los núcleos adquieran adecuado grado de sequedad antes de asperjar la suspensión de recubrimiento otra vez.

Es aconsejable retirar uno o dos núcleos del granel cada tres o cuatro aplicaciones sin volverlos a incorporar para ir apreciando el avance del recubrimiento.

#### 4.2.4.0 PREPARACION DE LA SUSPENSION DE RECUBRIMIENTO.

De acuerdo a lineamientos de Colorcon las suspensiones se preparan incorporando los componentes sólidos de a uno por vez sobre los solventes agitando con agitador mecánico. Luego que se han agregado todos los componentes, se mantiene agitando 30 minutos más. A pesar de que Colorcon manifiesta que es innecesaria la homogenización final de la suspensión, las mismas se han homogenizado de todas maneras en vista de que no satisfizo el grado de homogeneidad logrado con el agitador de paletas disponible. Esta etapa se llevó a la práctica en homogenizador Erweka de pistón construido en su totalidad en acero inoxidable y conectado a la unidad motora mencionada anteriormente. El homogenizador se mantiene encendido reciclando el producto por 5 minutos luego de los cual se traslada la suspensión obtenida directamente al recipiente de la pistola aspersora.

#### 4.2.5.0 ENSAYOS DE RECUBRIMIENTO CON SUSPENSIONES EQUIVALENTES A LAS EMPLEADAS INDUSTRIALMENTE EN NÚCLEOS DE LIBERACIÓN INMEDIATA CONTENIENDO VALPROATO DE MAGNESIO O DIVALPROEX SÓDICO.

En la Tabla 7 se presentan los ensayos I y II. El primero corresponde a la suspensión que se usa industrialmente en núcleos de valproato de magnesio y el segundo

corresponde a la suspensión que se usa industrialmente en núcleos conteniendo divalproex sódico.

En el ensayo I se incluyó colorante azul para obtener una idea del color celeste para el futuro pero ante sospechas de inestabilidad del mismo a la luz se obvió en el ensayo II. Será confirmada su inclusión en próximos ensayos.

En primera instancia puede decirse que los resultados del ensayo I fueron superiores a los del ensayo II. Es cierto que el recubrimiento del ensayo II - mas concentrado que el I - pudo ser mas difícil de aplicar por mayor cantidad de sólidos y por ende mayor viscosidad pero debe recordarse que es el que se usa industrialmente sin problemas en núcleos de liberación inmediata conteniendo divalproex sódico .Es importante recordar acá que esos recubrimientos se hacen en paila perforada.

Tampoco sabemos como se hubiera comportado el recubrimiento del ensayo I si en vez de núcleos placebo se hubieran usado núcleos conteniendo divalproex sódico.

No debe perderse de vista que algunos factores prácticos en el proceso de revestimiento a escala piloto pueden estar afectando críticamente el proceso y ente ellos se destaca la relación desproporcionada entre el tamaño de la paila y el volumen del lecho con el tipo de pistola usada. Posiblemente el volumen de producto asperjado supere las necesidades en estos casos particulares.

Formulación (% p/p)	I	II
Opadry II HP	16,00	20,00
Polietilenglicol 6000	0,36	0,50
Laca Azul N° 1	0,06	---
Agua purificada	csp 100	csp 100
Tipo de núcleos usado	Placebo	Núcleos de recuperación
Peso de núcleos usado (g)	500	500
Comentarios		
Superficie	Aceptable con rugosidades	Rugosa y parcialmente descascarada
Adherencia	Aceptable	Deficiente
Secado	Aceptable con ciertas dificultades	Difícil
Color	Zonas de color celeste claro claras sobre fondo celeste mas oscuro. Estables a la luz solar al menos por un mes	Blanco estable con zonas donde se advierte el color del núcleo
Comentarios generales	Recubrimiento aceptable salvo por la distribución del color	Primeras etapas aceptable y luego comienza a descascarar por adherencia entre comprimidos y paila. Humedad superficial difícil de secar. Película blanda elástica fácil de desprender. Superficie final desaparece y muchos con zonas descascaradas

Tabla 7

También debe considerarse el hecho de que la aspersión y el secado son etapas intercaladas cuando el ideal sería la aspersión continua con corriente de secado por aire caliente también continua.

Por último deben recordarse las ya citadas y seguras dificultades en el uso de una paila convencional para revestir con recubrimientos acuosos.

A pesar de todos los inconvenientes se entiende que del resultado de la prueba se podrán extraer conclusiones valiosas.

#### 4.2.6.0 ENSAYOS DE RECUBRIMIENTO CON SUSPENSIONES EQUIVALENTES A LAS EMPLEADAS INDUSTRIALMENTE EN NÚCLEOS DE LIBERACIÓN INMEDIATA CONTENIENDO VALPROATO DE MAGNESIO A LAS CUALES SE HA SUSTITUIDO UN 25% DEL PESO DE AGUA POR ALCOHOL ETÍLICO 95°.

El comportamiento observado en el ensayo I, si bien no fue ideal, fue mejor que la del II. Para verificar y eventualmente mejorar el comportamiento del recubrimiento del ensayo I en relación al del ensayo II, se hicieron una serie de ensayos con el recubrimiento del ensayo I en los cuales parte del agua se ha sustituido por alcohol etílico 95°, con lo cual se busca mejorar la velocidad de evaporación del solvente lo cual podría redundar en un mejor recubrimiento. Se trabajó con núcleos placebo, con comprimidos recuperados y también con núcleos de la fórmula seleccionada ( Ensayo Intermedio III ).

La Tabla 8 muestra los ensayos realizados y los resultados logrados.

Como conclusión podemos decir que:

- 1) El agregado del alcohol en el vehículo de la suspensión de recubrimiento mejoró la performance del mismo cuando los núcleos son los del placebo.
- 2) El agregado del alcohol en los casos de recubrimiento de núcleos conteniendo divalproex sódico dio lugar a buenas adherencias, dificultades de secado y una superficie final relativamente lisa y brillante pero evidenciando una cantidad importante de pequeñísimos cráteres, los cuales se relacionan aparentemente con la formulaciones en sí.
- 3) los ensayos III, IV y V se observa claramente que el colorante usado – Laca de Azul FD yC N°1 – aparentemente es inestable en el primero y es francamente inestable en los dos segundos los cuales contienen divalproex sódico. Por lo tanto se ha decidido que en caso de usarse el Opadry II HP como base del recubrimiento no se agregará el citado colorante.

De todos modos se ha decidido la no incorporación del alcohol como co-solvente y que el recubrimiento a seguir considerando sería el basado en la suspensión empleada para recubrir núcleos de liberación inmediata conteniendo divalproex sódico, es decir el recubrimiento usado en el ensayo II. Como el citado ensayo no ha dado resultados satisfactorios se propone suspender las pruebas con Opadry II HP. Muy probablemente los resultados se deben al trabajo en paila cerrada y no perforada así como también al empleo de suspensiones con alto contenido acuoso.

#### 4.3.0.0 ENSAYOS DE RECUBRIMIENTO CON OPADRY YS - 1 - 7003.

El Opadry YS-1-7003 es un producto de la Compañía Colorcon que se suspende en una mezcla hidroalcohólica de relación recomendada por el fabricante con predominio neto del alcohol. Contiene los siguientes componentes: dióxido de titanio como agente opacificante, hidroxipropilmetilcelulosas 3 cp y 5 cp como agentes filmógenos, polietilenglicol 4000 como agente plastificante y polisorbato 80 como suspendente.

Se aplica fácilmente siempre que se cuente con equipos adecuados y resulta apto tanto para la aplicación en pailas perforadas como en pailas convencionales, dada la elevada proporción de alcohol etílico en el vehículo de dispersión.

Formulación (% p/p)	III	IV	V
Opadry II HP	16,00	16,00	16,00
Polietilenglicol 6000	0,36	0,36	0,36
Laca Azul N° 1	0,06	0,06	0,06
Alcohol etílico 95°	20,9	20,9	20,9
Agua purificada	csp 100	csp 100	csp 100
Tipo de núcleos usado	Placebo	Núcleos de recuperación	Ensayo Intermedio III
Peso de núcleos usado (g)	350	500	500
Comentarios			
Superficie	Aceptablemente lisa	Lisa y brillante pero con gran cantidad de pequeños cráteres	Lisa y brillante pero con gran cantidad de pequeños cráteres
Adherencia	Buena	Buena	Buena
Secado	Aceptable	Difícil	Difícil
Color	Homogéneo con indicios de desvanecimiento a las tres semanas	Homogéneo pero apenas es estable 4 días expuesto a luz solar.	Homogéneo pero apenas es estable 4 días expuesto a luz solar.
Comentarios generales	Recubrimiento aceptable con indicios de pérdida del color. Mejor que el ensayo I con quien solo difiere en el agregado del alcohol.	Mayor dificultad de secado que III. Tendencia a adherir a paila. Durante el proceso se aprecian de pronto muchos pequeños cráteres que no se cubren mas.	Muy semejante a IV en todos los aspectos.

Tabla 8

#### 4.3.1.0 FORMULACIONES.

Se posee amplia experiencia en el Laboratorio patrocinante en la aplicación de recubrimientos de este tipo en núcleos conteniendo diversa clase de fármacos. La formulación tipo de la suspensión para recubrir terminada ya probada fehacientemente en otros productos aparece en la Tabla 9.

Componente	% p/p en suspensión preparada	Ejemplo tipo
Pigmentos colorantes	cs	0,25
Polietilenglicol 6000	0,6	0,6
Opadry YS-1-7003	12,0	12,0
Agua purificada	17,2	17,2
Alcohol 95°	csp 100 %	69,95

Tabla 9

El incremento teórico de peso planteado para este tipo de recubrimiento es del orden de 3 a 5 %.

#### 4.3.2.0 NUCLEOS A USAR EN LOS ENSAYOS.

Se usaron los mismos núcleos que se describen en 4.2.2.0.

#### 4.3.3.0 CONDICIONES EXPERIMENTALES DE LA OPERACIÓN DE RECUBRIMIENTO.

Fueron las mismas que las descritas en 4.2.3.0

#### 4.3.4.0 PREPARACIÓN DE LA SUSPENSIÓN DE RECUBRIMIENTO.

Se siguió el mismo procedimiento que en 4.2.4.0.

#### 4.3.5.0 ENSAYOS DE RECUBRIMIENTO.

En la Tabla 10 se presentan los ensayos realizados.

#### 4.3.6.0 CONCLUSIONES

De la citada Tabla pueden extraerse varias conclusiones:

Parece evidente que el colorante azul resulta inestable en presencia del Divalproex sódico porque los núcleos guardados en frascos de vidrio incoloro pierden el color en pocos días. Momentáneamente los recubrimientos del placebo no se decoloran pero sí con el paso de un mes. Debemos recordar que los núcleos placebo recubiertos con Opadry II HP celeste también se decoloraron.

El resultado mas negativo en estas pruebas parece ser la aparición de los “pin holes”, pequeñísimos cráteres, que no se notan en el placebo pero que se ven muy notoriamente y en gran cantidad en los ensayos subsiguientes VII y VIII con núcleos conteniendo Divalproex sódico.

Sin embargo en los ensayos IX y X se lograron obtener buenos recubrimientos muy probablemente porque se dosificó mucho más cuidadosamente la suspensión – menores cantidades asperjadas por aplicación - y se esperó el tiempo adecuado secando muy bien antes de aplicar una nueva capa. Se deduce entonces que el éxito de la operación depende en gran parte del cuidado que se tenga en la manipulación.

Podría suponerse que los pequeños cráteres se debieron a la evaporación repentina de agua o alcohol atrapados en la película ya casi seca por el efecto de la aplicación del calor. Es altamente probable que una aspersión exagerada diera lugar a capas gruesas difíciles de secar lo cual también generó frecuentemente adherencias entre núcleos y entre núcleos y paila.

Formulación % p/p	VI	VII	VIII	IX	X
Opadry YS – 1-7003	12,0	12,0	12,0	12,0	12,0
Polietilenglicol 6000	0,60	0,60	0,60	0,60	0,60
Laca Azul N° 1	0,07	0,07	0,07	---	---
Agua purificada	17,2	17,2	17,2	17,2	17,2
Alcohol 95°	csp 100 %	csp 100 %	csp 100 %	csp 100 %	csp 100%
Tipo de núcleo usado	Placebo	Núcleos de recuperación	Ensayo Intermedio III	Núcleos de recuperación	Ensayo intermedio III
Peso de núcleos trabajados (g)	500	500	500	500	500
Comentarios					
Superficie	Aceptable, presenta rugosidades adjudicables al núcleo	Aceptable, presenta pequeñísimos cráteres que no parecen adjudicables al núcleo por ser muy lisos	Apenas aceptable por presencia de pequeñísimos cráteres en gran cantidad	Muy buena lisa y algo brillante	Buena con algunos detalles
Adherencia	Buena	Buena	Buena	Buena	Buena
Secado	Aceptable	Aceptable	Aceptable	Bueno	Bueno
Color	Decoloración parcial al mes de fabricados	Al exponer a luz solar en pocas horas decoloran	Comentario igual al ensayo VII	Blanco bien parejo	Blando bien parejo
Conclusiones generales	Película aceptable. Se entiende que realizado en condiciones de trabajo mas adecuadas sería exitoso Color inestable	Película aceptable salvo por la presencia de pequeñísimos cráteres. Color inestable	Película aceptable a no ser por gran cantidad de pequeñísimos cráteres Color inestable	Película buena lograda por ajuste de condiciones de trabajo : dosificación lenta de la suspensión y secado mas cuidadoso	Película aceptable quizá no tan buena como el ensayo IX por proceso algo mas rápido.

Tabla 10

De todos modos se cree que otra razón importante que origine los cráteres puede ser la fusión de partículas de divalrpoex sódico - punto de fusión 98°C - expuestas en la superficie de los núcleos, debida a gradientes de temperatura indeseados por las condiciones de trabajo no exentas de cierta precariedad. En el punto 3.4.0.0 del Capítulo 2: Preformulación se puede apreciar que existe una buena cantidad de



partículas entre 250 y 500  $\mu\text{M}$  de divalproex sódico luego del doble tamizado al que es sometido previo a la mezcla y obtención del granulado pronto para comprimir.

Dada la sensibilidad del colorante a la luz, se ha pensado en eliminarlo porque no parece sensato intentar protegerlo de la degradación siendo simplemente un excipiente cuyo rol es predominantemente identificatorio. Por razones comerciales se define finalmente que el recubrimiento sea blanco.

El ensayo IX precisamente intenta ver el resultado del recubrimiento de color blanco. Se observó que poco a poco se iba ocultando el color hielo algo marfil de los núcleos que contienen Divalproex sódico pasando los comprimidos a obtener un color blanco nítido y bien homogéneo.

Por último y como conclusión podemos decir que el ensayo X muestra que se han podido obtener buenos comprimidos recubiertos con Opadry YS-1 7003 a partir de núcleos del Ensayo Intermedio III - correspondiente a la fórmula seleccionada - dado que la película ha presentado muy buena adhesión, buena superficie y homogeneidad del color.

#### 4.4.0.0 DEFINICIÓN DEL TIPO DE RECUBRIMIENTO A USAR.

En base a la comprobación de que el recubrimiento con Opadry II HP no dio resultados alentadores en cuanto a que dio lugar a películas muy defectuosas y con deficiente adhesión, se prefiere el uso de Opadry YS - 1 - 7003 con el cual se han obtenido películas mucho más lisas y adheridas a los núcleos. Se entiende que la aparición de los pequeños cráteres se debe fundamentalmente a limitaciones en las condiciones operativas, particularmente por la dificultad de simular las condiciones a nivel industrial. El escalado de esta operación será llevado a la práctica en el Laboratorio patrocinante en pailas cerradas tales como la usada en escala piloto. Sin embargo las condiciones de asperjado de la suspensión de recubrimiento, secado por corriente de aire caliente y extracción concomitante del aire húmedo serán realizadas en condiciones de regularidad y adaptación a la paila muy superiores a las que existieron en escala piloto. Por todo lo antedicho se estima que el recubrimiento a nivel industrial con el Opadry elegido será exitoso.

#### 4.5.0.0 ESTUDIO DE DISOLUCIÓN DE NÚCLEOS DE ENSAYO INTERMEDIO III RECUBIERTOS CON OPADRY YS - 1 - 7003.

Las condiciones de realización del ensayo de disolución son las mismas que se emplearon en los ensayos intermedios, a saber:

Se empleó el Aparato II de la USP 27. Velocidad de giro de las paletas: 75 RPM. Volumen total = 900 mL. Temperatura: 37°. Medio de disolución: Buffer Fosfato 0,05 M, pH 6,8 preparado según USP 27: Buffer Solutions. El volumen de muestra fue de 5 mL. No se repuso medio de disolución por lo cual se aplicó luego la corrección de volumen correspondiente.

Los tiempos de muestreo fueron: 1, 2, 4, 6, 8, 10 y 12 horas.

En la figura 16 se observan las curvas de disolución comparativa para los núcleos del ensayo intermedio EI -III sin recubrir y con el recubrimiento de Opadry YS-1-7003 seleccionado.

Se puede apreciar que la influencia del recubrimiento ha sido despreciable de donde se desprende que el mismo no tiene ningún tipo de influencia sobre el mecanismo de disolución de la matriz diseñada.

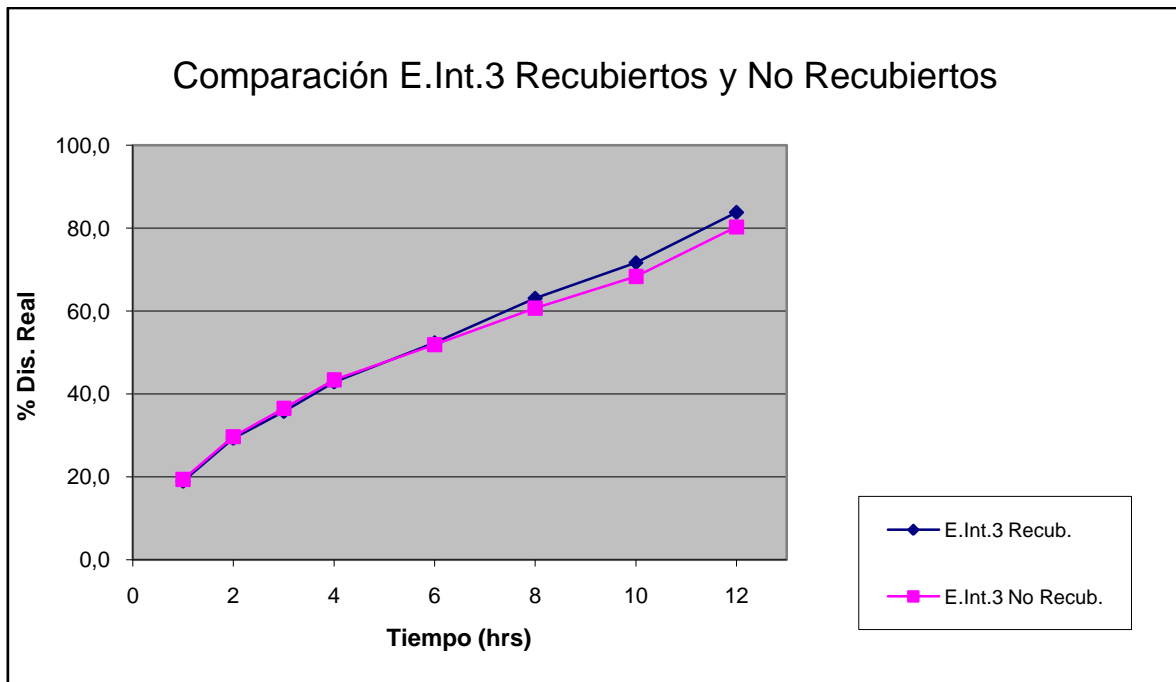


Figura 16: Comparación de perfiles de disolución entre el núcleo del Ensayo Intermedio III y el mismo recubierto.

-----

#### 5.0.0.0 BIBLIOGRAFIA

- 1) COLORCON – Dow Chemical Company Fraga 1039 – Chacarita – Buenos Aires Argentina
- 2) Hyper-Start<sup>®</sup> Extended Release Formulation Service Experimental Formula. Colorcon Reference N° 16916
- 3) “Using METHOCEL Cellulose Ethers for Controlled Release of Drugs in Hydrophillic Matrix Systems” DOW, Published July 2000 Form N°198-02075-700 AMS
- 4) Monografías de Colorcon - Dow Chemical Company para los productos Methocel K100 premium LV EP y Methocel K100 Premium LV CR EP  
<http://dowwolff.custhelps.com> – <http://www.dowexcipients.com>
- 5) Moore J, Flanner H, “Mathematical Comparison of Dissolution Profiles” Pharmaceutical Technology June 1996, 64-74
- 6) FDA “Guidance for Industry” SUPAC-MR Modified Release Solid Oral Dosage Forms; Scale-Up and Postapproval Changes: Chemistry, Manufacturing, and Controls; In Vitro Dissolution Testing and in Vivo Bioequivalence Documentation Septiembre 1997.
- 7) FDA “Guidance for Industry” SUPAC-IR/IM Immediate Release and Modified Release Solid Oral Dosage Forms; Manufacturing Equipment Addendum
- 8) Walther A. Strathy & Adolfo L. Gómez, I.D.E.A.S., Inc. Wilson, North Carolina, (2) “Practical Aspects of Tableting Scale-Up”. Pharmaceutical Process Scale-Up, Drugs and the Pharmaceutical Sciences Vol. 118, 2002 Marcel Dekker
- 9) “Handbook of Pharmaceutical Excipients” Fifth Edition, Edited by Raymond C Rowe, Paul J Sheskey and Sian C Owen Pharmaceutical Press APhA
- 10) GRACE Davison Features and Benefits. Syloid<sup>®</sup> FP SILICAS Conditioning Agents for the Pharmaceutical Industry. 2002 WR Grace and Co.  
[www.gracedavison.com](http://www.gracedavison.com).
- 11) FMC “Food Machinery Corporation” Manual “Problem Solver” referido a problemas mas corrientes en procesamiento de sólidos farmacéuticos, sus posibles causas y posibles soluciones.
- 12) Folleto Informativo para Profesionales Médicos y Prospecto en unidades de venta de VALCOTE ER.
- 13) M. E. Aulton: “Farmacia. La Ciencia del Diseño de las Formas Farmacéuticas” 2ª Ed. ELSEVIER, 2004
- 14) REMINGTON “The Science and Practice of Pharmacy 20<sup>th</sup> Ed.2000. University of Sciences, Philadelphia.

15) Marina Levina, Peter Wan, Martin Jordan & Ali Rajabi-Siahboomi: “The influence of film coating on performance of Hypromellose matrices” Poster “Controlled Release Society Annual Meeting” 2003

16) “Opadry II Complete Film Coating System” : [www.colorcon.com](http://www.colorcon.com)

## CAPITULO N° 4

### TRANSPOSICION INDUSTRIAL

#### 1.0.0.0 INTRODUCCION

#### 2.0.0.0 REALIZACION DEL PRIMER LOTE PILOTO EN LABORATORIO ATHENA

2.1.0.0 Prueba de compresión de la mezcla de polvos para comprimir correspondiente al lote 6377 en la comprimidora Killian de BIOTEFA

2.2.0.0 Primera prueba de ajuste de formulación en Laboratorio Athena con agregado de Estearato de Magnesio y Dióxido de Silicio Coloidal (Aerosil 200)

2.3.0.0 Segunda prueba de ajuste de formulación semejante a 2.2.0.0

2.4.0.0 Primera prueba de ajuste de formulación con agregado de Dióxido de Silicio (Syloid 244 FP) al 3 % y compresión en máquina Killian de BIOTEFA

2.5.0.0 Segunda prueba de ajuste de formulación con agregado de Dióxido de Silicio (Syloid 244 FP) al 2 % y compresión en máquina Killian de BIOTEFA

2.6.0.0 Tercera prueba de ajuste de formulación con agregado de Dióxido de Silicio (Syloid 244 FP) al 2% y compresión en máquinas Manesty (I y II) de Laboratorio Athena

2.6.1.0 Compresión en máquina Manesty II

2.6.2.0 Compresión en máquina Manesty I

2.7.0.0 Nueva prueba semejante a la de 2.6.2.0

2.8.0.0 Tabla de pruebas realizadas y resultados

2.9.0.0 Conclusiones

#### 3.0.0.0 ESTUDIOS DE GRANULOMETRIA

#### 4.0.0.0 REALIZACION DEL ENSAYO INTERMEDIO IV

#### 5.0.0.0 REALIZACION DEL ENSAYO INTERMEDIO V

#### 6.0.0.0 REALIZACION DEL SEGUNDO LOTE PILOTO EN LABORATORIO

ATHENA

6.1.0.0 Obtención de los núcleos

6.2.0.0 Recubrimiento de los núcleos

#### 7.0.0.0 REALIZACION DEL TERCER LOTE PILOTO EN LABORATORIO ATHENA

#### 8.0.0.0 REALIZACION DEL CUARTO LOTE PILOTO EN LABORATORIO ATHENA

#### 9.0.0.0 RESULTADOS CONJUNTOS

10.0.0.0 ESPECIFICACIONES DEFINITIVAS

11.0.0.0 CONCLUSIONES

12.0.0.0 BIBLIOGRAFIA

### 1.0.0.0 INTRODUCCION

Habiendo sido el Ensayo Intermedio III el más indicado como para encarar en base a él el escalado industrial de acuerdo a las conclusiones del Capítulo 3, se procede en esta nueva etapa del trabajo al escalado desde los 2 kilogramos del mencionado ensayo intermedio a lotes industriales – en primera instancia de 20 kilogramos - a elaborar en Laboratorio Athena. Se emplearán para tal fin los equipos y maquinarias que se usan corrientemente en el mencionado Laboratorio para elaborar todos sus productos de formas farmacéuticas sólidas orales.

En el Anexo 1 se presenta el proceso de elaboración del Ensayo Intermedio III y en el Anexo 2 se presenta la Master Fórmula emitida originalmente por el Laboratorio Athena, y ajustada de común acuerdo entre este último y Laboratorio BIOTEFA, la cual dará origen a las órdenes de producción a emplear en las fabricaciones industriales. (Se han deslizado dos pequeños errores que no afectan el uso de el documento, uno de ellos en el punto 1.2 “Modus Operandi” donde se omite la etapa de revestimiento y el otro en el punto 4.5 “Especificaciones del revestimiento” las cuales corresponden en realidad a otro producto cuya Master Formula fue usada como base para elaborar la actual).

Se hicieron los mayores esfuerzos para que los equipos a usar en Laboratorio Athena fueran lo mas parecidos posible a los empleados en BIOTEFA en la preparación de los ensayos intermedios.

De todos modos, ciertas operaciones tales como el tamizado del Divalproex sódico al escalar pasaron de ser manuales a mecánicas, con obvias mejoras desde el punto de vista operativo – reproducibilidad, rapidez – pero con riesgos de obtención de diferentes resultados, como en este caso particular, diferente distribución de tamaños de partículas en el producto obtenido luego del triple tamizado.

Otro cambio importante en el escalado fue el relacionado con el modo operativo del mezclador donde se mezclan todos los componentes. Se pasa de un mezclador basado en mecanismo de difusión de tipo “V” a un mezclador basado en mecanismo de convección, cilíndrico, de carcasa fija y provisto de eje y deflectores internos.

Ese cambio debió aceptarse por no disponer Laboratorio Athena de mezcladores de carcasa móvil de tamaño industrial. El mezclador usado es el único de que dispone el Laboratorio y es usado en mezclas secas y húmedas e incluso en integración de lubricantes a granulados antes de la compresión, operaciones clásicamente desarrolladas en mezcladores de carcasa móvil.

Como orientación respecto a la influencia de los cambios de equipos al proceder al escalado, pueden tomarse las indicaciones del documento Guía de la FDA<sup>1</sup> referido a ese tema. En el punto VI de la citada guía: “Changes in Batch Size (Scale up – Scale down)” se indica como orientación, referido al escalado de lotes Bio-batch o Pilot-Scale, usados para estudios farmacocinéticos, clínicos y de estabilidad primaria, lo siguiente:

a) Esta Guía no contempla escalados “hacia abajo” a lotes de 100.000 unidades posológicas. Obviamente esta condición no se aplica en nuestro caso dado que los tamaños de nuestro lotes de laboratorio, intermedios e industriales son mucho menores que los usuales en países grandes. De todos modos la lectura de estos documentos arrojan luz sobre nuestros problemas de escalado

b) Podrán hacerse cambios de parámetros como tiempos de mezclado y velocidades de equipos. Tal ha sido nuestro caso y se han definido tiempos y velocidades de acuerdo a las características mecánicas de los equipos de Laboratorio Athena y basándose en experiencias previas de otros productos del laboratorio fabricados con los mismos equipos.

c) Todos los cambios en el escalado serán adecuadamente validados. En el presente caso solo se justifica validar la mezcla de polvos, dado que tal etapa del proceso fue la que más cambios sufrió al pasar de la escala de ensayos intermedios de BIOTEFA a la escala industrial de Laboratorio Athena.

La Guía cataloga los cambios en dos niveles de acuerdo al factor de multiplicación del tamaño del batch a escalar cuando se pasa a nivel industrial. El nivel uno es el que corresponde a un factor variable con máximo diez y el nivel dos es el que corresponde a un factor mayor de diez.

En el presente caso el nivel que corresponde es el uno dado que precisamente el primer Lote Piloto industrial a realizar (20 kg) es diez veces mayor que el Ensayo Intermedio III (2kg) en el cual se basa.

Según la Guía, la capacidad de los equipos puede variar, pero deberán ser del mismo diseño y bases operativas.

Respecto a este punto se puede decir que no se cumpliría con lo estipulado dado que en la etapa del mezclado se pasa de un equipo de carcasa móvil sin deflectores a otro de carcasa fija con deflectores.

En otro importante documento de la FDA referido a equipos<sup>2</sup> se hace una exhaustiva recapitulación sobre equipos posibles para efectuar las operaciones farmacéuticas más importantes. Para cada uno de ellos – por ejemplo, mezcladores – clasifica los equipos por Clases, de acuerdo a su base operativa y por Sub-clase, en base a características de diseño.

En el presente caso, el mezclador de carcasa móvil a escala de ensayos intermedios es de clase Difusión y sub-clase “V” y el mezclador a usar en Laboratorio Athena a nivel de los lotes pilotos industriales es de clase Convección y sub-clase horizontal de alta intensidad.

En base a lo antedicho, parece importante proceder a la validación del mezclado de los polvos, etapa que se entiende crítica para la obtención a escala industrial de un comprimido en esencia semejante al producto del Ensayo Intermedio III.

En la Tabla 1 se destacan las diferentes etapas del proceso de manufactura tanto a escala de ensayo intermedio en BIOTEFA como a escala industrial en Laboratorio Athena, pudiéndose apreciar las diferencias y las supuestas incidencias de éstas en el producto final.



Tabla 1: comparativa de los procesos de manufactura en Laboratorios BIOTEFA y ATHENA			
ETAPA	BIOTEFA	ATHENA	Incidencia del cambio
Tamizado del Divalproex sódico	Manual, por mallas 10,18 y 30	En granulador oscilante por mallas 12, 20 y 30	Media a Alta
Mezcla del Divalproex sódico con Dióxido de silicio coloidal y Celulosa microcristalina pasados por malla 40	Realizado en mezclador "V"(12L) Tamizado de excipientes manual Tiempo mezclado 5 minutos	Realizado en mezclador carcasa fija(100L) Tamizado de excipientes en granulador oscilante Tiempo mezclado 10 minutos	Media
Incorporación de HPMC y Lactosa pasados por malla 40	Realizado en mezclador "V"(12L) Tamizado de excipientes manual Tiempo mezclado 10 minutos	Realizado en mezclador carcasa fija(100L) Tamizado de excipientes en granulador oscilante Tiempo mezclado 60 minutos	Media a Alta
Incorporación de talco pasado por malla 40	Realizado en mezclador "V"(12L) Tamizado manual Tiempo mezclado 5 minutos	Realizado en mezclador carcasa fija(100L) Tamizado por granulador oscilante Tiempo mezclado 5 minutos	Muy baja
Incorporación Estearato de Magnesio pasado por malla 80	Realizado en mezclador "V"(12L) Tamizado manual Tiempo mezclado 3 minutos	Realizado en mezclador carcasa fija (100L) Tamizado manual Tiempo mezclado 3 minutos	Media
Compresión del producto	Realizado en comprimidora Killian de 12 punzones, con solo 4 de ellos, capsulín de 21 x 8,5 mm Vel. 20000 c/h, P = 20 kN	Realizada en comprimidora Manesty de 16 punzones con solo 8 de ellos, forma capsulín de 21 mm largo por 8,5 mm ancho. Velocidad a determinar y presión no mensurable.	Media a Alta
Revestimiento del Comprimido	Realizado en paila de acero inoxidable, 9,5 L de capacidad, d. máx 28cm y prof.20cm. Con deflectores. Velocidad 30 rpm Sin extracción. Secador manual	Realizado en paila de acero inoxidable, aprox.150 L de capacidad, diámetro máx.90cm y profundidad 50 cm Con deflectores. Velocidad 35 rpm Extracción forzada. Secado por inyección de aire caliente	Baja a Media

## 2.0.0.0 REALIZACION DEL PRIMER LOTE PILOTO EN LABORATORIO ATHENA

Se procede a fabricar el primer lote piloto industrial de 20 kilogramos en Laboratorio Athena en base a los lineamientos planteados en la Master Fórmula oportunamente redactada (Anexo 2). Para tal fin se emite la correspondiente Orden de Producción correspondiéndole al citado lote el número 6377 de acuerdo a criterios propios del Laboratorio referidos a la numeración de los lotes que produce.

En el Anexo 3 se ve la Orden de Producción citada, a la cual se han agregado comentarios, firmas, controles etc. propios del documento.

Es pertinente hacer ciertos comentarios sobre la obtención de la mezcla de polvos para comprimir.

Dado que el Divalproex sódico se encuentra en forma de grandes masas, las cuales no eran adecuadamente procesadas por el granulador oscilante con malla 12, se optó por pasarlo primeramente por malla 5 en el mismo equipo, continuándose luego con el proceso de disminución de tamaño de partícula sin dificultades empleando las mallas indicadas en la orden de producción.

Durante la etapa de mezclado de 60 minutos de duración luego de incorporar todos los componentes a excepción del Talco y Estearato de magnesio, se extrajeron muestras para la validación del mezclado a los tiempos de 20,40 y 60 minutos. Los puntos de muestreo fueron cuatro, a saber:

- Punto medio del mezclador horizontal, sobre la superficie del lecho de polvos

- Punto medio del mezclador horizontal, en profundidad del lecho de polvos

- Extremo derecho del mezclador en un punto de profundidad intermedia del lecho

- Extremo izquierdo del mezclador en un punto de profundidad intermedia del lecho

El análisis de las muestras mostró que la desviación relativa estándar (RSD) de las mismas ya era aceptable a los 20 minutos. No mejoró en tiempos mayores.

Las etapas del proceso hasta la obtención de la mezcla de polvos para comprimir se cumplieron en general en buena forma sin mayores inconvenientes.

Si bien no se hicieron medidas de densidades aireadas ni compactadas ni de ángulo de reposo debido a imposibilidad de hacer llegar las muestras a Laboratorio BIOTEFA a hora adecuada, puede afirmarse que la mezcla tiene buen flujo, bien semejante a los observados durante la realización de los ensayos intermedios en BIOTEFA.

En cuanto a la compresión, la misma se lleva a cabo en una comprimidora Manesty – la identificada como N° II para el Laboratorio Athena– que tiene 16 punzones pero que trabajará solo con 8.

En las primeras etapas de la compresión, los resultados parecieron alentadores. El movimiento del lecho de polvos en la tolva y la descarga del polvo sobre la rejilla distribuidora parecen indicar que la mezcla de polvos tiene muy buen flujo. Luego de varios ajustes se llega a un peso promedio de 998 mg. La dureza inicial es algo baja, del orden de 80 – 120 Newton, cuando la especificación es de 100 – 140 Newton. Por división de las durezas expresadas en Newton entre 9,8 se obtiene las mismas expresadas en kilopondios, que es la unidad empleada en los desarrollos del Laboratorio BIOTEFA.

En cuanto al peso individual, se encuentran tres comprimidos dentro de veinte, fuera del rango de especificaciones de 950 a 1050 mg. Luego de estos ajustes primarios se constata “colgado” de dos punzones inferiores. Se puede observar masa del producto endurecida adherida a los cantos de los punzones inferiores, a los bordes de la matriz y a la misma platina de la máquina.

El colgado de los punzones es un problema asociado generalmente a las mezclas de polvos para comprimir o a los granulados y se refiere al hecho de que los punzones no caen libremente por gravedad una vez que se desprende el comprimido e inmediatamente antes de la nueva carga. Por tal razón la nueva carga resulta defectuosa dando lugar a comprimidos fuera de peso.

Dado que en Laboratorio Athena existe experiencia con otros productos que en la misma máquina suelen provocar colgado de punzones, se intentó resolver el problema de la misma manera que se lo resuelve en tales casos. La solución consiste en hacer fuertes resortes con aceros especiales a la medida del punzón inferior, al cual rodean a nivel del cuello. Una vez que el comprimido ha sido desalojado de la cara del punzón inferior, el resorte actúa haciendo fuerza hacia abajo “ayudando” a la gravedad para que el punzón inferior caiga adecuadamente. Los resortes citados deben ser cónicos de forma tal que al aplastarse se transforman en una especie de espiral plana que se traduce en mucho mayor tensión en comparación con un resorte cilíndrico del mismo diámetro el cual al aplastarse se transformaría en un cilindro más bajo que el original pero nunca en algo plano.

Cuando se trata de punzones de comprimidos circulares de tamaño corriente resulta fácil diseñar y usar los resortes nombrados. Pero, en el caso de los punzones con forma de capsulín, dada su longitud, bastante cercana al diámetro del cuerpo de los punzones resultó imposible elaborar resortes cónicos. Por tal razón se elaboraron resortes de sección constante, los cuales rodearon a los cuellos de los punzones pero que al aplastarse cambiaban muy poco su longitud total, lo cual se traducía en que no generaban suficiente tensión como para empujar adecuadamente los punzones hacia abajo.

Una vez que los resortes se colocan en los punzones se intenta nuevamente comprimir y se verifica bien pronto el fenómeno del colgado nuevamente, lo cual se evidencia por la compresión de unidades posológicas de pesos individuales muy apartados de especificaciones. Tal problema tampoco fue solucionado con disminución de la velocidad de compresión.

Además se observa un fenómeno alarmante: adherencia incipiente a las caras de los punzones, insinuándose inicialmente como una fina raya blanca longitudinal mayoritariamente en el punzón inferior, la cual se hace más notoria a medida que avanza la compresión.

En resumen, dadas las dificultades planteadas durante la compresión, a pesar de haber realizados todos los posibles ajustes en las condiciones operativas de la comprimidora, se decide introducir modificaciones en la formulación.

A efectos de estimar que cambios podría provocar la modificación de formulación o la introducción de nuevos componentes en el producto diseñado a nivel intermedio (Ensayo intermedio III) es aconsejable revisar nuevamente lo indicado por la Guía de FDA para el escalado lo cual nos puede alertar y orientar sobre los resultados que se pueden esperar.

En el capítulo III del citado documento se trata la influencia de cambios de componente y composición en ingredientes de la formulación no ligados al control de la liberación y en el se podrán encontrar pistas sobre las correcciones que se plantean hacer en el presente estudio. Las mismas se refieren a los ingredientes correctores de flujo, antiadherentes y lubricantes, sin afectar en absoluto la dosificación de la Hidroxipropilmetilcelulosa, único agente responsable de la liberación modificada en estudio.

#### 2.1.0.0 Prueba de compresión de la mezcla de polvos para comprimir correspondiente al lote 6377 en la comprimidora Killian de BIOTEFA

En base a los resultados de la compresión del primer lote piloto en Laboratorio Athena, se pensó que la realización de una prueba de compresión de las mezcla de polvos de dicho lote en la máquina Killian de BIOTEFA, podría ayudar a interpretar los problemas planteados en el Laboratorio.

Se procesan 1,5 kg de mezcla en forma medianamente normal salvo que se produce adherencia a los punzones paulatinamente cada vez mayor. El peso medio y los pesos individuales se mantienen siempre dentro de especificaciones, de donde se deduce que no se presentó el fenómeno de “colgado” de los punzones, lo cual fue además verificado por inspección de la máquina – posicionamiento de los punzones por debajo de la platina - durante y luego de terminada la corrida.

Como conclusión podría extraerse que el colgado de los punzones podría ser un problema asociado a la utilización de la máquina Manesty N°II de Athena.

En la comprimidora Killian de BIOTEFA ese fenómeno no se produce, como tampoco se había dado anteriormente, durante la realización de todos los ensayos preliminares e intermedios.

En cuanto a la adherencia a los punzones, podemos interpretar tal fenómeno suponiendo que las diferencias de procesamiento – mallas empleadas, tecnología del tamizado, tipo de mezcladores usados, tiempos insumidos en las distintas etapas del proceso – pudieron dar lugar a una mezcla final de diferentes características, particularmente en lo que se refiere a la distribución de tamaño de partícula en relación a la obtenida cuando se preparó el ensayo Intermedio III.

#### 2.2.0.0 Primera prueba de ajuste de formulación en Laboratorio Athena con agregado de Estearato de Magnesio y Dióxido de Silicio Coloidal (Aerosil 200)

El objetivo de esta prueba es mejorar la lubricación del lecho de polvos así como también las características de flujo del mismo. Se propone incrementar el porcentaje del Estearato de Magnesio en un 0,38 % y el Dióxido de silicio coloidal en un 2 % en la formulación original. Estos cambios podrían corresponder a lo que en la Guía anteriormente mencionada (Capítulo III) aparecen como cambios de nivel II: “*aquellos que podrían tener significativo impacto en la calidad y performance de la formulación*” aunque también podrían corresponder a los cambios de nivel III: “*aquellos que probablemente tengan significativo impacto sobre la calidad y performance de la formulación*”.

Como quiera que sea, se intenta hacer cambios quizá algo drásticos para ver si se pueden mejorar serios problemas que se han constatado en la compresión. En caso de obtener resultados alentadores se intentará ajustar las cifras para hacer que los cambios no sean tan marcados evitando en lo posible que se vea afectada la estructura del producto como para

que se altere el “modelo” de liberación particularmente representado por la curva de disolución. Tal modelo de disolución es quizá la especificación más importante que se debe preservar del Ensayo Intermedio III.

Para llevar a la práctica la prueba se incorporó el Dióxido de Silicio coloidal previamente pasado por malla 40 en cantidad adecuada a una alícuota del polvo para comprimir del lote 6377, combinando en bolsa de polietileno, mezclando adecuadamente y pasando luego por malla 20. Luego se procede de igual manera con el Estearato de Magnesio, pero con pasaje previo por malla 80. La máquina fue armada con los resortes anteriormente mencionados. Los resultados de la compresión son bien semejantes a los de las pruebas previas: colgado bien temprano de punzones inferiores y adherencia ya manifestadas al correr apenas 300 - 400 comprimidos.

#### 2.3.0.0 Segunda prueba de ajuste de formulación semejante a 2.2.0.0

Esta prueba fue en todo semejante a la anterior (2.2.0.0) y se hizo con el propósito de verificar el resultado de la misma y de comprimir en máquina Killian de BIOTEFA y Manesty de Athena. En máquina Manesty se produce colgado de punzones bien pronto luego de comenzar a comprimir como también adhesión a los mismos. En máquina Killian de BIOTEFA no se produce colgado pero sí adherencia, a pesar de estar aumentadas las cantidades de Aerosil y Estearato de Magnesio.

#### 2.4.0.0 Primera prueba de ajuste de formulación con agregado de Dióxido de Silicio (Syloid 244 FP) al 3 % y compresión en máquina Killian de BIOTEFA.

En esta prueba se introduce una nueva materia prima y por conocer mejor la comprimidora Killian, se decide comprimir en ella.

Esta prueba consiste en agregar a la mezcla de polvos del lote piloto 6377 una cierta cantidad de Syloid 244 FP.

Este producto es un tipo de Dióxido de Silicio de tamaño de partícula sensiblemente mayor que el del Dióxido de Silicio coloidal empleado hasta el momento (Aerosil 200) (partículas del Syloid de tamaño 5,5 micras contra partículas del Aerosil 200 de 0,015 micras). El Syloid 244 FP está reconocido como un buen deslizante y favorecedor del flujo de los polvos así como también como un mejorador del comportamiento de granulados y polvos pegajosos, grasos y cerosos. (Ver Anexo 4).

En cuanto a la influencia del agregado del producto en la óptica de las Guías SUPAC-MR de la FDA se puede interpretar que no se está necesariamente ante el agregado de un nuevo excipiente dado que el Syloid y el Aerosil son el mismo producto químico aunque de diferente forma física. Sí se debe admitir que aumenta la proporción del Dióxido de Silicio total en la formulación aunque el objetivo es tratar de bajar al mínimo las cantidades de excipientes relacionados con la corrección del flujo y la adherencia, lo cual se verá mas adelante.

Se agrega una cantidad de Syloid del 3% (cifra en el entorno de lo recomendado por los fabricantes) a una alícuota del polvo para comprimir del lote 6377, habiéndolo pasado previamente por malla 80 mediante una operación relativamente dificultosa. Luego de integrado en bolsa de polietileno, se agita la misma adecuadamente hasta homogeneidad de la mezcla.

Se comprime en máquina Killian de BIOTEFA con los objetivos de verificar nuevamente que los punzones no se cuelgan y eventualmente que se ha eliminado el fenómeno de la adherencia. Los resultados fueron muy alentadores: buen ajuste de peso, no se observó el colgado de punzones ni adherencias a los mismos.

2.5.0.0 Segunda prueba de ajuste de formulación con agregado de Dióxido de Silicio (Syloid 244 FP) al 2 % y compresión en máquina Killian de BIOTEFA

Se integra el Syloid de la misma manera que se explicó en el punto 2.4.0.0 pero en esta ocasión se usa solo 2% del producto con el objetivo de lograr mejoras sin apartarse tanto de la fórmula original del Ensayo Intermedio III. El resultado es muy bueno, no se ha producido colgado de punzones ni adherencia a los mismos en ningún momento. En base a lo antedicho, se prefiere mantener como propuesta la incorporación de 2% de Syloid 244 FP.

2.6.0.0 Tercera prueba de ajuste de formulación con agregado de Dióxido de Silicio (Syloid 244 FP) al 2% y compresión en máquinas Manesty (I y II) de Laboratorio Athena

Se integra el Syloid 244 FP a mezcla de polvo para comprimir del lote 6377 de la misma manera que se hizo en pruebas anteriores. Se subdividió la mezcla obtenida en dos partes para probar compresión en las dos máquinas Manesty.

2.6.1.0 Compresión en máquina Manesty II

Se procedió a comprimir en máquina Manesty II. Si bien se observó colgado de punzones habiendo corrido apenas aproximadamente 400 comprimidos, no se constataron adherencias.

2.6.2.0 Compresión en máquina Manesty I

Se procedió a comprimir en máquina Manesty I. Si bien resultó muy exitoso que los punzones no se colgaran, volvió a presentarse el fenómeno de la adherencia. El origen del problema puede ser de maquinado –por ejemplo falta de presión en la máquina – como de formulación. Según técnicos del Laboratorio, en la máquina Manesty I nunca se produce colgado de los punzones pero sí ocasionalmente en la Manesty II.

2.7.0.0 Nueva prueba semejante a la de 2.6.2.0

Se lleva a la práctica una nueva prueba para verificar en Laboratorio Athena el resultado del agregado de 2 % de Syloid a la mezcla de polvos para comprimir. Para ello, se trabajó con una cantidad de polvo para comprimir mayor. Al comprimir se verifica que no cuelgan los punzones obteniendo muy buen promedio de pesos medio, pero se repite el problema de la adherencia al igual que en la prueba anterior.

2.8.0.0. Tabla de pruebas realizadas y resultados

La Tabla 2 muestra un resumen de las pruebas realizadas y sus resultados más relevantes. Como se puede apreciar, la realización de las pruebas descritas condujo a agotar casi en su totalidad la mezcla de polvos para comprimir del primer lote piloto.

Ensayo	Gasto mezcla (Kg)	Corrección	Máquina	Resultados	
				Colgado	Adherencia
2.0.0.0	2,050	--	Manesty II Lab. Athena	si	si
2.1.0.0	1,500	--	Killian BIOTEFA	no	si
2.2.0.0	2,300	0,38 % Est. de Mg, 2% Aerosil	Manesty II Lab. Athena	si	si
2.3.0.0	3,000	0,38 % Est. de Mg, 2% Aerosil	Manesty II Lab. Athena	si	si
			Killian BIOTEFA	no	si
2.4.0.0	1,500	3% Syloid 244 FP	Killian BIOTEFA	no	no
2.5.0.0	1,500	2% Syloid 244 FP	Killian BIIOTEFA	no	no
2.6.0.0	3,000	2% Syloid 244 FP	-----	----	----
2.6.1.0	--	”	Manesty II Lab. Athena	si	no
2.6.2.0	--	”	Manesty I de Athena	no	si
2.7.0.0	3,000	2 % Syloid 244 FP	Manesty I Lab. Athena	no	si
	17,850				

Tabla 2

### 2.9.0.0 Conclusiones

Se han encontrado los siguientes resultados experimentales:

- En las primeras instancias la compresión no pudo llevarse a cabo en la máquina Manesty II de Laboratorio Athena dado que se produjo el “colgado” de los punzones y adherencia del producto a los mismos.
- Las pruebas de compresión en la máquina Killian del BIOTEFA fue exitosa salvo en que se presentó adherencia del producto a los punzones.
- El incremento discreto en la formulación de estearato de magnesio y Aerosil no evitó el colgado de los punzones en la máquina Manesty II de Athena ni las adherencias en ambas máquinas, es decir Manesty II de Athena y Killian de BIOTEFA.
- La incorporación de Syloid 244 FP al 3% fue exitosa cuando se comprimió en la máquina Killian donde evitó las adherencias.
- Sucedió lo mismo cuando el Syloid se bajó al 2% con el objetivo de minimizar los cambios.

- La incorporación de Syloid al 2% fue exitosa respecto a las adherencias cuando de comprimió en la máquina Manesty II pero persistió el fenómeno del colgado.
- Manteniendo la incorporación del Syloid el 2% se prueba a comprimir en la máquina Manesty I no produciéndose colgado pero sí adherencias.

Por lo tanto:

- 1) Se evitará el uso de la máquina Manesty II en Laboratorio Athena por el colgado de los punzones.
- 2) Se propone la incorporación de Syloid 244 FP a la formulación e inclusive sustituyendo al Aeosil en la formulación original, dado que evitó las adherencias en las máquinas Killian y Manesty II por lo cual parece ser un buen agente antiadherente.
- 3) Se revisará el proceso de manufactura industrial empleado en Laboratorio Athena porque de alguna manera pudo favorecer las adherencia a los punzones. Se sospecha que la presencia de gran cantidad de finos –partículas demasiado pequeñas que usualmente conspiran contra la compresión - pudo ser la responsable del problema mencionado.
- 4) Se deberá optimizar la compresión en la máquina Manesty I de Laboratorio Athena dado que es la alternativa restante para comprimir el producto, apuntando fundamentalmente a la eliminación de las adherencias del granulado a los punzones.

### 3.0.0.0 ESTUDIOS DE GRANULOMETRIA

En base a los resultados de la compresión del primer lote piloto elaborado en Laboratorio Athena, se cree que la distribución de tamaño de partícula del Divalproex sódico debe jugar un papel importante teniendo en cuenta que se trata de un producto ceroso, cohesivo, que representa más de la mitad del contenido en peso del producto terminado. Originalmente se decidió que la citada materia prima se pasara por mallas 10,20 y 30 en forma manual dado que en ese momento no se disponía en Laboratorio BIOTEFA de granulador oscilante. En el primer lote piloto en Laboratorio Athena se pasó por mallas 5,12, 20 y 30 empleando granulador oscilante. La malla 5 se introdujo porque las masas del activo no eran “tomadas” por la malla 12. Se usó malla 12 y no 10 por carecer el Laboratorio de tal malla para el granulador oscilante. Es altamente probable que el citado equipo haya dado lugar a demasiados “finos”, en comparación con los tamizados manuales realizados en la elaboración de los Ensayos Intermedios.

En momentos que se estaba intentando comprimir el primer lote piloto en Athena, llega al Laboratorio BIOTEFA un equipo multipropósito para desarrollo de marca Erweka el cual cuenta - entre otros accesorios – con un granulador oscilante.

La comparación en Laboratorio BIOTEFA de las distribuciones de tamaño de partícula obtenidas para el Divalproex sódico tamizado manualmente y en granulador oscilante de laboratorio Erweka permitirá estimar las diferencias de los procesos.



Esta diferencia podría explicar posiblemente, por lo menos en parte, el comportamiento del primer lote piloto en Laboratorio Athena. Este escalado implicó el cambio de tecnología de tamizado manual realizado en el ensayo Intermedio III a tamizado en granulador oscilante usado en el citado lote piloto. Es posible que el cambio de proceso manual a mecánico en el granulador oscilante haya influenciado sensiblemente al lecho tal como se plantea en la Tabla 1.

En el Anexo 5 se ven los gráficos de distribución granulométrica del ingrediente activo pasado manualmente por malla (10+18) y (10+18+30) en Laboratorio BIOTEFA.

En el Anexo 6 se ven los gráficos de distribución granulométrica del ingrediente activo pasado por granulador oscilante de laboratorio Erweka con mallas (10+22) y (10+22+28). Lamentablemente los tamaños de mallas no coinciden exactamente comparando las manuales con las del granulador oscilante. Tal hecho se da porque no se dispone de más mallas. Además debe reconocerse que el “salto” de malla 18 a 30 en las manuales es bastante más grande que el “salto” de 22 a 28 en las mallas del granulador oscilante. De todos modos se estima que se pueden sacar conclusiones válidas de las pruebas.

Comparando los gráficos del Anexo 5 es notorio que el último tamizado cambia la distribución de tamaño de partícula del producto final.

Sin embargo, comparando los gráficos del Anexo 6 se observa que el pasaje por malla 28 no cambia casi nada la distribución de tamaño de partícula frente al pasaje último por la malla 22.

Al pasar por malla 22 ya hay un 92,4% de partículas menores de 500 micras y como la malla 28 es de 630 micras es obvio que el producto pasa cómodamente a través de ella. Esto explica que las granulometrías resulten casi idénticas.

En conclusión, el pasaje por las mallas más finas planteadas parece innecesario y dado que el 92,4% es menor a 500 micras y que la malla 22 es de 800 micras, resulta muy evidente que las fracciones finas provienen del pasaje por la malla 10. Debe tenerse en cuenta además – como se dijo más arriba - que en el lote piloto elaborado en Laboratorio Athena se comenzó pasando el activo por malla 5 antes de la 10 lo cual pudo agravar el problema de la generación de finos.

Por último se puede esperar que el Divalproex sódico sea un producto de gran tamaño de partícula porque viene de origen muchas veces en forma de grandes masas las cuales a veces se generan en la reposición. De todos modos esas masas podrían bien ser aglomeraciones de pequeñas partículas sinterizadas. Un producto de síntesis originalmente pulverulento podría con el tiempo o por acción de la temperatura aglomerarse en masas. De más está decir que en próximos lotes a elaborar en Laboratorio Athena se eliminará el pasaje por la malla 5 y si es necesario se fraccionará con espátula de acero inoxidable las masas del ingrediente activo si es que estas no pasan adecuadamente por la malla 10.

#### 4.0.0.0 REALIZACIÓN DEL ENSAYO INTERMEDIO IV

Dado que los resultados de la elaboración del primer lote piloto en Laboratorio Athena no han sido del todo afortunados, se ha pensado en introducir cambios en la formulación y ajustes del proceso de elaboración. Ante la imposibilidad de efectuar cambios en lotes de prueba de tamaño industrial se propone realizar ensayos a una escala de nivel intermedio tal como la que precedió al primer lote piloto en Athena. Es así que se plantea la realización

del Ensayo Intermedio IV denominado así para seguir con la secuencia de los ensayos intermedios realizados anteriormente (ver Capítulo 3).

Se realizará en el Laboratorio BIOTEFA y se plantean en él importantes cambios de orden tecnológico y de formulación respecto al Ensayo Intermedio III.

En cuanto a la formulación, dados los excelentes resultados obtenidos en las pruebas de compresión por agregado de Syloid 244 FP al polvo para comprimir en el primer lote piloto, se entiende que dicho excipiente debería incluirse en la formulación del producto al 2% con lo cual cumpliría un rol fundamentalmente antiadherente. Al mismo tiempo se eliminará el talco el cual no pareció resultar eficaz a nivel industrial como antiadherente, aun encontrándose en proporciones elevadas. Téngase en cuenta además que el talco había retrasado algo las disoluciones de los comprimidos de los ensayos intermedios en comparación con las de los comprimidos de los ensayos preliminares, los cuales no lo contenían.

Por otra parte, se creyó muy conveniente también sustituir el Aerosil que se mezclaba inicialmente con el Divalproex sódico por Syloid 244 FP, dadas sus reconocidas propiedades absorbentes de sustancias cerosas, grasas u oleosas.

La proporción de Hidroxipropilmetilcelulosa no cambia por razones obvias y el Estearato de Magnesio se mantiene constante dado que se cree que cumple bien con su función de lubricación no habiendo mejorado aparentemente su performance en las pruebas donde se incrementó su proporción. La sustitución del talco (originalmente al 6%) por el Syloid (incluido al 2%) implica que deberá compensarse un 4% de la formulación. Se entendió razonable incrementar las cantidades de Lactosa autocompresible y de Celulosa microcristalina en cantidades semejantes lo cual aun muy discretamente favorece la compresibilidad.

En la Tabla 3 se ven comparativamente las formulaciones de los ensayos Intermedios III y IV:

Ingrediente	E.I. III % p/p	E.I. IV % p/p	Justificación
Divalproex sódico	53,82	53,82	Ingrediente activo
Aerosil 200	2,00	--	Absorbente, corrector de flujo
Syloid 244 FP	--	2,00	Absorbente, corrector de flujo
HPMC	25,00	25,00	Agente matricial
Lactosa autocompresible	6,38	8,38	Diluyente y acanalante
Celulosa microcristalina	6,00	8,00	Diluyente y estructurante
Syloid 244 FP	--	2,00	Antiadherente, corrector de flujo
Talco	6,00	--	Antiadherente
Estearato de Magnesio	0,80	0,80	Lubricante
Total	100,00	100,00	

Tabla 3

En relación a la tecnología, se empleará el nuevo equipamiento de Erweka a escala de desarrollo.

El tamaño del ensayo se definió en base al tamaño del recipiente del mezclador “Doble Z” que es el accesorio del equipo Erweka de laboratorio que se empleará en la mezcla de polvos. Se realizan los cálculos que se presentan a continuación.

La capacidad total del recipiente es: 5 L

El volumen de trabajo aconsejado es un 65% aprox. del volumen del recipiente => 3,25 L

La densidad aparente del producto terminado es del orden de 0,44 g/mL = 0,44 kg/L (estimado con resultados previos de ensayos semejantes)

La masa a procesar será entonces: (densidad x volumen) = 0,44 x 3,25 = 1,43 kg. Se puede decir entonces que se puede procesar una cantidad de producto total del orden de 1,5 kg. Este resultado no está muy lejos de la cifra de 2 kg que fue el tamaño de los ensayos intermedios previos.

Dado que el Syloid 244 FP es un producto de origen norteamericano, no se comercializa en plaza y, al momento de realizar el ensayo planteado no se disponía de la cantidad necesaria del mismo. De todos modos la cantidad disponible permitió realizar un ensayo de peso total 1,125 kg. Como esta cantidad es bien cercana a la ideal, se entiende que los resultados del ensayo van a ser válidos.

Es importante destacar las diferencias en la tecnología al fabricar el Ensayo Intermedio IV en relación a la usada en el Ensayo Intermedio III.

Se pueden apreciar en la Tabla 4:

E I III	E I IV
Tamizado manual del ingrediente activo	Tamizado del ingrediente activo en granulador oscilante
Desaglomerado de las materias primas Celulosa Microcristalina, Lactosa y HPMC manual por malla 40	Desaglomerado de las citadas materias primas en granulador oscilante por malla 28
Mezclado de todos los componentes en mezclador en “V”	Mezclado de todos los componentes en mezclador “Doble Z”

Tabla 4

Es obvio que los nuevos procesos introducidos en Laboratorio BIOTEFA se asemejan mucho más a los que se emplearán en Laboratorio Athena en futuros lotes industriales pilotos. Podría decirse que al presente no hay prácticamente diferencias entre ambos procesos dado que los dos incluyen granulador oscilante y que el mezclador de convección horizontal de alta intensidad de Athena es muy semejante a la mezcladora Doble Zeta de BIOTEFA.

Por lo tanto, se estarían cumpliendo mucho más cabalmente los lineamientos de la Guías de FDA<sup>1,2</sup>.

El proceso de elaboración aparece en el Anexo 7 y el cuadro con condiciones de trabajo y resultados se encuentra en el Anexo 8.

La realización del ensayo operando de acuerdo a los lineamientos del correspondiente proceso de elaboración, transcurrió sin inconvenientes y sin darse fenómenos de

adherencia. Se realizó el ensayo de disolución del producto obtenido y se comparó con los resultados del Ensayo Intermedio III. Los resultados resultaron muy alentadores dado que las curvas resultan prácticamente idénticas (ver Anexo 9). El  $f_2$  del Ensayo Intermedio IV en relación al III resulta ser 87.

#### 5.0.0.0 REALIZACION DEL ENSAYO INTERMEDIO V.

En vista del resultado exitoso del ensayo Intermedio IV se creyó conveniente realizar otro ensayo en BIOTEFA con igual formulación y esencialmente idéntico procedimiento de elaboración a excepción de la compresión la cual será efectuada en Laboratorio Athena. El mismo se denominará Ensayo Intermedio V. El tamaño del ensayo debería ser del orden de 1,5 kilos pero como se quiere contar con mayor cantidad de producto para sacar conclusiones claras en la compresión, se harán dos tachadas consecutivas de 1,5 kilos cada una, las cuales se mezclarán adecuadamente y de inmediato en bolsa de polietileno.

La elaboración transcurrió normalmente del mismo modo que había sucedido con el Ensayo Intermedio IV, se llevó a la práctica en la mañana en Laboratorio BIOTEFA y se trasladó la mezcla de polvos pronta para comprimir sobre el mediodía a Laboratorio Athena donde en la tarde se comprimió. Para tal operación se usó la máquina comprimidora Manesty I en base a los resultados obtenidos en pruebas previas. Se trabajó prácticamente a la mínima velocidad que permite la máquina dado que de esa manera aumenta el tiempo de residencia del punzón superior en la matriz, permitiendo así la mejor gestación y forjado del comprimido. Se estima que eso puede dar lugar a mayores durezas y a evitar la adherencia de los comprimidos a los punzones.

De los 3000 comprimidos teóricos se han obtenido 2050 debido a pérdidas en el ajuste de peso y dureza iniciales, al gasto del granulado en medidas farmacotécnicas y por terminar la compresión con tolva semicargada para evitar variaciones de peso muy marcadas. No se produjo colgado de punzones, el peso medio fue muy bien ajustado y mantenido, de la misma manera los pesos individuales. De todos modos el resultado más importante resultó ser el hecho de que no se presentaron adherencias de los comprimidos a los punzones. En el Anexo 10 se ve el cuadro de resultados del ensayo Intermedio V y en el Anexo 11 se ven las curvas de disolución comparativas de los Ensayos Intermedios III, IV y V. Se puede apreciar que la curva del ensayo Intermedio V difiere discretamente de las de los Ensayos Intermedios III y IV. Aún así su  $f_2$  respecto al Ensayo Intermedio III es de 54 lo cual es aceptable. Posiblemente influyó que la dosificación del principio activo en el Ensayo Intermedio V es llamativamente baja lo cual condujo a porcentajes de disolución respecto al declarado también bajos.

#### 6.0.0.0 REALIZACION DEL SEGUNDO LOTE PILOTO EN LABORATORIO ATHENA.

En base al éxito de la preparación de la mezcla de polvos para comprimir preparada en Laboratorio BIOTEFA comprimida en la máquina Manesty I de Laboratorio Athena, se decide preparar otro lote piloto en Laboratorio Athena.

##### 6.1.0.0 Obtención de los núcleos.

Al presente se puede afirmar que la tecnología empleada en Laboratorio BIOTEFA para la preparación de la mezcla de polvos para comprimir se asemeja mucho a la que posee Laboratorio Athena.

Por tanto se envió al citado Laboratorio el proceso de elaboración usado en los Ensayos Intermedios IV y V a los efectos de que los técnicos procedieran a redactar una nueva Master Fórmula con el Modus Operandi modificado en relación al usado en el primer lote piloto (Nº lote 6377). Luego de varios ajustes efectuados por Laboratorio BIOTEFA y Jefatura de Producción del Laboratorio Athena se llega a un nuevo proceso de elaboración que aparece en la nueva Master Fórmula (ver Anexo 12).

En base a la nueva Master Fórmula se emite una Orden de Producción a la cual se le adjudica el número de lote de 6572. El Anexo 13 muestra la Orden de Producción con las anotaciones propias del proceso productivo.

El nuevo lote piloto se fabrica en Laboratorio Athena sin mayores inconvenientes.

Se había advertido al Laboratorio sobre la posibilidad de que el Divalproex sódico se encontrara compactado formando masas y en tal caso que debían romperse manualmente con ayuda de elementos cortantes de acero inoxidable. Tal como se dijo antes, se pretende evitar el pasaje del producto por malla 5 que se hizo con el motivo de disminuir el tamaño de las masas antes de pasar por la malla 12 el cual pudo dar lugar a muchos “finos” en la mezcla final para comprimir.

Las diferencias fundamentales entre los dos lotes pilotos elaborados hasta el momento – vale decir números de lote 6377 y 6572 de Laboratorio Athena – se resumen en las Tablas 5 y 6.

La primera muestra los cambios de la formulación y la segunda destaca las diferencias de tecnología empleadas y reivindica los cambios de formulación manifestando sus beneficios.

Ingrediente	Lote piloto 6377 % en peso	Lote piloto 6572 % en peso
Divalproex sódico	53,82	53,82
Hidroxipropilmetilcelulosa (Methocel K100 LV)	25,00	25,00
Celulosa Microcristalina (Avicel PH 200)	6,00	8,00
Lactosa autocompresible	6,38	8,38
Dióxido de Silicio Coloidal (Aerosil 200)	2,00	---
Dióxido de Silicio (Syloid 244 FP)	---	4,00
Estearato de Magnesio	0,80	0,80
Talco	6,00	---
	100,00	100,00

Tabla 5

Uno de los cambios más notorios entre los Modus Operandi se encuentra en la etapa de la Mezcla Inicial (ver punto 2.2 de la Orden de Producción) y es el tiempo de mezclado final

de todos los componentes que se agregan en esa etapa. Se planteó un tiempo de 20 minutos como muy favorable respecto a los 60 minutos que se usaron en el lote piloto (6377).

A su vez se sacaron muestras como fue oportunamente indicado a los 10 y 20 minutos para estudiar la dispersión del activo y en cierta medida validar el proceso de mezclado. Se encontró que a los 10 minutos el RSD de las muestras resultó ser 1,2% y a los 20 minutos resultó ser 0,9%.

Operación	Primer Lote Piloto (6377)	Segundo Lote Piloto (6572) Objetivos del cambio
Tamizado del Divalproex sódico	Por mallas 5,12,20 y 30	Por malla 12 y 20, se intenta bajar la cantidad de Finos
Tamizado del D. de Silicio absorbente	El Dióxido de Silicio coloidal se pasa por malla 40	El Dióxido de Silicio no coloidal se pasa por malla 80, mejor dispersión e integración del producto
Mezcla del Divalproex sódico y el absorbente	Mezcla el activo con celulosa microcristalina y D. de Silicio coloidal como elementos absorbentes	Sustituye Dióxido de Silicio coloidal por la misma sustancia pero de mucho mayor tamaño de Partícula
Desaglomerado de excipientes ( HPMC, Lactosa y Celulosa microcristalina )	Por malla 40	Por malla 30 por entenderse que su tamaño es adecuado como para desaglomerar
Tiempo de mezcla del activo con absorbentes	Diez minutos	Cinco minutos, para bajar la cantidad de finos, estimado conveniente dada la dosis de activo
Tiempo de mezcla luego de agregada la HPMC y la Lactosa	Sesenta minutos	Veinte minutos. El tiempo de sesenta minutos se creyó muy elevado dada la dosis del activo, pudo generar “finos” y elevar la temperatura
Tiempo de mezcla luego de agregado el Estearato de Magnesio	Tres minutos	Cinco minutos, contrariamente a lo generalmente aceptado de que el tiempo de mezcla de los lubricantes debe ser exiguo, en este caso se entendió que tres minutos no aseguraban la integración cabal de los productos
Compresión	Comprimidora Manesty II	Comprimidora Manesty I, la cual no presenta el problema del colgado de punzones que presentó la Manesty II, el cual fue imposible de resolver
Velocidad de compresión	25 vueltas por minuto aproximadamente	18 vueltas por minuto, si bien es baja se creyó ideal para evitar la adherencia de los comprimidos a los punzones

Tabla 6

Si bien el resultado a los 10 minutos es bueno, pareció mejor dejar el tiempo de 20 minutos – para futuras producciones - que no parece exagerado y que probablemente sea muy

adecuado si ocasionalmente se eleva el tamaño del lote a cifras por ejemplo de 30 o 40 kilogramos. De todos modos, en tal caso sería a su vez necesario volver a validar la mezcla.

En el anexo 14 se muestran los resultados del Lote Piloto 6572 y en el Anexo 15 aparecen las curvas de disolución de los Ensayos Intermedios III, IV y V y el lote piloto 6572, a los efectos de realizar comparaciones.

En el Anexo 16 se comparan las curvas de disolución del Ensayo Intermedio III y del lote piloto 6572 pudiendo apreciar en la segunda una discreta aceleración respecto a la primera después de las diez horas ( $f_2 = 83$ ). Se ha constatado que sobre ese tiempo la matriz semisólida que resta es muy sensible a las corrientes en el vaso de disolución e incluso eventualmente recibe golpes de las paletas.

Aun así es claro que se ha mantenido notoriamente la forma de la curva de donde se deduce que todos los ajustes han sido seguros y discretos, no han modificado notoriamente la cinética de disolución deduciéndose finalmente que la fórmula resultó adecuadamente robusta, resistió importantes cambios de formulación y soportó de muy buena manera el escalado.

En cuanto a las especificaciones de los núcleos debe aclararse que se han modificado respecto a las planteadas como tentativas al final del Capítulo 3.

En el Anexo 17 pueden apreciarse las anteriormente citadas y las nuevas, basadas en lineamientos de Laboratorio Athena y en resultados del Lote 6572, primero exitoso en la transposición industrial.

Por un lado, se han cambiado las especificaciones de dimensiones de los comprimidos, dado que pudieron influir en las mismas pequeñas diferencias de tamaño entre los punzones de la máquina Killian de BIOTEFA y los de la máquina Manesty de Laboratorio Athena, a pesar de que los de la Manesty fueron mandados a hacer en base a punzones de muestra de la máquina Killian. También se podría suponer que a pesar de ser los punzones geoméricamente idénticos, el modo de operación de las máquinas pudo dar origen a comprimidos de tamaños sensiblemente diferente.

También se han cambiado los márgenes de los pesos medios e individuales de acuerdo a la Farmacopea europea, que es la que toma Laboratorio Athena como referencia.

#### 6.2.0.0 Recubrimiento de los núcleos.

La suspensión de recubrimiento a usar se definió en trabajos previos (ver Capítulo 3) y es a base de Opadry 7003 blanco el cual se dispersa en un medio hidro-alcohólico. Laboratorio Athena tiene gran experiencia con la aplicación de recubrimientos semejantes en variados tipo de productos.

El recubrimiento se lleva a la práctica en paila convencional de acero inoxidable en forma de bombo con un diámetro de 90 cm, una boca de 60 cm. de diámetro y una altura desde el eje a la boca de 50 cm.

Las condiciones operativas del recubrimiento están descritas en la Orden de Producción, página 8, a saber: la velocidad de la paila fue de 35,4 rpm, la temperatura de los núcleos se mantuvo entre 40° y 42°, la presión del aire fue de 2,5 bar y el caudal de suspensión en cada pistola estuvo entre 20 y 40 (expresado en rpm de la bomba).

La suspensión a aplicar se mantiene agitada permanentemente con agitador magnético. Antes de comenzar a aplicar la suspensión se pinta la paila en su interior con la misma suspensión calentando para secar bien. Esto evitará manchas en los núcleos por rozamiento.

Se rota el granel de núcleos por 3 minutos para eliminar el polvo y rebarbas liberadas por el movimiento del granel. Luego de esta operación se ven los núcleos bien limpios y no se observa nada de restos de polvo en la paila.

Una vez que comienza el recubrimiento va notándose paulatinamente que los núcleos se vuelven más blancos lo cual es notorio ya a la media hora. La superficie de los comprimidos se mantiene permanentemente bien lisa tal como era la de los núcleos originales.

La duración total del proceso llega a 2 horas y 10 minutos.

Los comprimidos luego de recubiertos presentan un color blanco intenso y una superficie bien lisa. No han sufrido ningún tipo de desgaste, sus cantos son muy nítidos y se han recubierto a la perfección.

Siendo el peso medio de los núcleos calculado por el Laboratorio de Control de Calidad de 994,08 el peso final medio debería ser de  $994,08 + 3\% = 1023,9$  mg.(criterio general de los fabricantes del producto que se usa para revestir y adoptado por la experiencia en Athena) En la operación se llegó a un peso medio de 1022,9 lo cual resulta muy aceptable.

En el Anexo 18 se ven las curvas de disolución de los comprimidos recubiertos en comparación con los núcleos no recubiertos y con el Ensayo Intermedio III origen en buena medida de la actual formulación ( $f_2$  de 81 y 80 respectivamente). Se puede apreciar que el recubrimiento no ha afectado sensiblemente a las curvas de disolución de los núcleos.

#### 7.0.0.0 REALIZACION DEL TERCER LOTE PILOTO EN LABORATORIO ATHENA.

Se fabricó en base a una Master-fórmula en todo igual a la empleada en el primer lote piloto exitoso ( N° 6572,ver anexo 12) a la cual se le hicieron pequeñas correcciones ,a saber:

\*) En el punto 2: “Granulación”, se fijó en 20 minutos el tiempo de la etapa de mezclado previa al agregado del deslizante,

\*) Se corrigieron dos especificaciones de los núcleos referidas a las dimensiones de los mismo.(Ver anexo 19)

Se emitió una orden de fabricación para un lote de 20.000 comprimidos recubiertos, correspondiéndole el número de lote 6817.

El desarrollo de la fabricación fue normal, debiéndose hacer solamente los siguientes comentarios:

Al comienzo de la compresión, la medida de la dureza dio valores del orden de 15,6-17,8 kP, elevados respecto a la especificación de los núcleos. Se ajustó a aproximadamente 13 kP.

Tanto el peso medio como los pesos individuales se mantuvieron en muy buenos márgenes dentro de especificaciones. El Laboratorio de Control de Calidad solo cuestiona que la altura de los comprimidos llegó a un promedio de 7,1 mm (especificación 6,6-7,0 mm).

La velocidad de compresión fue relativamente baja al igual que en el lote piloto 6572 (14 vueltas por minuto) y se estima que podrá elevarse en el futuro dado que el flujo de la



mezcla de polvos para comprimir es muy aceptable. Basándose en el mismo argumento, también se cree que podrá duplicarse la cantidad de punzones en la máquina.

En lo que respecta al recubrimiento de los núcleos, transcurrió en total normalidad. Se elaboró cantidad suficiente de suspensión de recubrimiento para este lote y además para el próximo lote piloto – N° 6818 – para ahorrar tiempo y por practicidad.

#### 8.0.0.0 REALIZACIÓN DEL CUARTO LOTE PILOTO EN LABORATORIO ATHENA

Este lote piloto se realizó en menor tamaño que los anteriores debido a que no resultó suficiente la cantidad de Syloid disponible y por razones de urgencia, se prefirió no esperar la llegada de una nueva partida. Por lo tanto este nuevo piloto fue de 12.000 comprimidos recubiertos. El procedimiento de manufactura fue idéntico al empleado en el lote 6817, y, a pesar de ser el lote sensiblemente menor que el 6817, los resultados de los comprimidos obtenidos muestran que son bien semejantes a los de lotes anteriores. Este comentario es pertinente no sólo para la obtención de los núcleos sino también para el recubrimiento.

#### 9.0.0.0 RESULTADOS CONJUNTOS

En el Anexo 20 se ve el cuadro comparativo de resultados de los lotes 6572, 6817 y 6818.

#### 10.0.0.0 ESPECIFICACIONES DEFINITIVAS.

En base a resultados cambia la especificación de altura de núcleos a 7,0+/- 0,2 mm. En el Anexo 21 se ven los cuadros de especificaciones que se ha definido para los núcleos y para comprimidos recubiertos.

#### 11.0.0.0 CONCLUSIONES

Las órdenes de producción para los lotes 6572, 6817 y 6818 muestran que los resultados obtenidos presentan una similitud muy marcada entre los lotes, no solo en lo que respecta a los atributos farmacotécnicos sino también para el ensayo de principio activo y el test de disolución. En el Anexo 22 se observan las curvas de disolución para tiempo inicial de los tres lotes pilotos. Los  $f_2$  intra-lotes de a pares son 88,90 y 93.

#### 12.0.0.0 BIBIOGRAFIA

- 1) FDA: "Guidance for the Industry" SUPAC-MR Modified Release Solid Oral Forms 1997.
- 2) FDA: "Guidance for the Industry" SUPAC-IR/MR: Immediate Release and Modified Release Solid Dosage Forms: Manufacturing, Equipment Adendum" 1999.
- 3) Cover Story SYLOID FP Multifunctional Excipients for the Pharmaceutical Industry Chimica Oggi / Chemistry Today Vol 2 n 5 September - October 2009 Focus on Excipients.

## CAPITULO N° 5

### ESTUDIOS DE ESTABILIDAD

#### INDICE

- 1.0.0.0 INTRODUCCION
  - 1.1.0.0 TIPO DE ESTUDIOS DE ESTABILIDAD A REALIZAR
    - 1.1.1.0 Estudios para lotes individuales
    - 1.1.2.0 Estudios comparativos para tres lotes pilotos
  - 1.2.0.0 ZONAS CLIMATICAS
  - 1.3.0.0 CONDICIONES DE ALMACENAMIENTO
  - 1.4.0.0 FECHAS DE INICIO Y FINALIZACION DE LOS ESTUDIOS
- 2.0.0.0. PROTOCOLO DE ESTABILIDAD
  - 2.1.0.0 LOTES DE ESTUDIO
  - 2.2.0.0 ENVASES PRIMARIOS QUE SE PROBARAN EN LOS ESTUDIOS
    - 2.2.1.0 Envase de aluminio y PVC
    - 2.2.2.0 Envase de aluminio y PVDC
    - 2.2.3.0 Envase de doble película de aluminio
  - 2.3.0.0 ATRIBUTOS A DETERMINAR EN LAS MUESTRAS SOMETIDAS A ESTUDIOS DE ESTABILIDAD
  - 2.4.0.0 FRECUENCIA DE EVALUACIÓN
  - 2.5.0.0 MUESTREO
- 3.0.0.0 RESULTADOS PARCIALES DE ESTUDIOS DE ESTABILIDAD NATURAL Y ACELERADA
  - 3.1.0.0 RESULTADOS DE ESTUDIOS PARA EL LOTE 6572
    - 3.1.1.0 Resultados en blister de aluminio-PVC
    - 3.1.2.0 Resultados en blister de aluminio-PVDC
    - 3.1.3.0 Resultados en blister de aluminio-aluminio
  - 3.2.0.0 RESULTADOS DE ESTUDIOS PARA EL LOTE 6817
    - 3.2.1.0 Estabilidad natural
    - 3.2.2.0 Estabilidad acelerada
  - 3.3.0.0 RESULTADOS DE ESTUDIOS PARA EL LOTE 6818
    - 3.3.1.0 Estabilidad natural
    - 3.3.2.0 Estabilidad acelerada
  - 3.4.0.0 RESULTADOS DE ESTUDIOS DE ESTABILIDAD COMPARATIVOS PARA LOS TRES LOTES PILOTOS EN ENVASE ALU-ALU.  $f_2$
  - 3.5.0.0 ANÁLISIS DE LOS POSIBLES ORIGENES DE LOS

APARTAMIENTOS OBSERVADOS EN LOS ESTUDIOS DE  
ESTABILIDA ACELERADA

3.5.1.0 Procesos de fabricación

3.5.2.0 Materias primas

4.0.0.0 ESTUDIOS DE ESTABILIDAD EN CAMARA DE CALOR SECO

5.0.0.0 ESTUDIOS DE ESTABILIDAD INTERMEDIA

5.1.0.0 INTRODUCCION

5.2.0.0 PUESTA EN MARCHA

5.3.0.0 DETERMINACION DE ATRIBUTOS A  $t = 0$

5.4.0.0. FRECUENCIA DE EVALUACION

5.5.0.0 RESULTADOS

5.6.0.0 ESTIMACION DEL TIEMPO DE VIDA UTIL DEL  
PRODUCTO

6.0.0.0 ESTUDIOS DE ESTABILIDAD NATURAL

6.1.0.0. INTRODUCCION

6.2.0.0. RESULTADIOS EXPERIMENTALES

6.2.1.0 Estudio de la Potencia

6.2.2.0 Estudio del  $f_2$

6.3.0.0 CONCLUSIONES

7.0.0.0 CONFIRMACION DE ATRIBUTOS PARA EL PRODUCTO TERMINADO

8.0.0.0 ESTUDIOS DE ESTABILIDAD EN FRASCOS DE POLIETILENO DE  
ALTA DENSIDAD

8.1.0.0 INTRODUCCION

8.2.0.0 PUESTA EN MARCHA

8.3.0.0 DETERMINACION DE ATRIBUTOS A  $t = 0$

8.4.0.0 FECUENCIA DE EVALUACION

8.5.0.0 RESULTADOS

9.0.0.0 BIBLIOGRAFIA

#### 1.0.0.0 INTRODUCCION

El objetivo de los estudios de estabilidad es la determinación del período de vida útil del producto así como también determinar las condiciones ambientales en las que el mismo deberá mantenerse, datos que constarán en la rotulación para asegurar la estabilidad en el citado período. Los estudios de estabilidad acelerada someten al producto a condiciones forzadas de almacenamiento, provocando alteraciones químicas, físico-químicas y físicas cuyo seguimiento permite monitorear a corto plazo posibles cambios que puedan darse en el producto a largo plazo en condiciones de almacenamiento normales.

#### 1.1.0.0 TIPO DE ESTUDIOS DE ESTABILIDAD A REALIZAR.

Los estudios de estabilidad se plantean tomando como base fundamentalmente la Guía de la ICH (International Conference on Harmonization) Q1A (R2)<sup>1</sup>.

##### 1.1.1.0 Estudios para lotes individuales.

Se realizaron estudios de estabilidad natural a 25 °C de temperatura y 60% de humedad relativa y de estabilidad acelerada a 40 °C de Temperatura y 75 % de humedad relativa.

La característica más destacada a preservar en los comprimidos matriciales es la permanencia de su estructura física y de su comportamiento en sistemas acuosos, lo cual se traducirá en el mantenimiento de los perfiles de disolución. Estos, a lo largo del tiempo deberán presentar valores de similitud  $f_2$  entre 50 y 100 respecto al tiempo cero.

##### 1.1.2.0 Estudios comparativos para tres lotes pilotos.

Se realizó el estudio comparativo del perfil de disolución entre tres lotes pilotos en función del tiempo en condiciones de estabilidad acelerada y natural.

El objetivo fue obtener información que permitiera inferir adecuada reproducibilidad y robustez de la formulación de modo que para cada tiempo, el perfil de disolución se mantenga semejante para todos los lotes pilotos. Por tanto, tomando pares de lotes elegidos entre los tres, los factores de similitud  $f_2$  a determinar deberán tomar valores entre 50 y 100.

Esta prueba complementó la prueba citada en 1.1.1.0 referida al seguimiento de los lotes individuales mediante el factor  $f_2$  porque podría darse el caso de perfiles que se mantuvieran muy bien a lo largo del tiempo para lotes individuales pero que desde el inicio o en tiempos posteriores manifestaran importantes diferencias entre sí.

Para cada lote se determinaron las curvas de disolución a tiempos cero, un mes, etc.

Para cada tiempo, se calcularon los  $f_2$  para combinaciones de tres lotes tomadas de a dos.

#### 1.2.0.0 ZONAS CLIMATICAS

El producto en desarrollo se va a comercializar en Uruguay por lo cual las condiciones del estudio de estabilidad natural deberán ajustarse a la llamada zona climática II:

“Subtropical con posible humedad elevada” a la cual le corresponde una temperatura de 25° C y 60% de humedad relativa. Los estudios de estabilidad en la citadas condiciones – si resultaran exitosos - serían válidos también para la comercialización en la zona climática I: “Templada”, en la cual las condiciones de almacenamiento son 21° C y 45% de humedad relativa<sup>2</sup>.

### 1.3.0.0 CONDICIONES DE ALMACENAMIENTO.

Los envases primarios de tipo blister fueron acondicionados en envases secundarios de cartulina en caso de los blisters de aluminio-PVC y aluminio-PVDC. Los envases blister aluminio-aluminio no pudieron ser acondicionados en estuches de cartulina por no disponerse de estuches de tamaño adecuado. Es reconocido que los envases primarios de Alu-Alu son notoriamente más grandes que los blister comunes con PVC o PVDC. Por lo tanto los blisters de alu-alu fueron acondicionados a granel en cajas de cartón sin tapa debidamente rotuladas.

Se emplearon cámaras especiales para estudios de estabilidad de marca BINDER. Los estudios de estabilidad natural se realizaron en cámara de 720 litros y los de estabilidad acelerada en cámara de 240 litros cuyos modelos son respectivamente KBF-720 y KBF-240. Ambos equipos son de clase 3.1, controlados por microprocesador, con lectura digital de temperatura y humedad. Control de humedad basado en microprocesador entre 10 y 90 % HR +/-1,5 % HR. Uniformidad de temperatura: +/- 0,4 °C a 10°C y 37°C.

### 1.4.0.0 FECHAS DE INICIO Y FINALIZACION DE LOS ESTUDIOS.

La Tabla 1 muestra para los tres lotes pilotos sometidos a estudios de estabilidad, las fechas de fabricación, de envasado primario, de comienzo de estudios de estabilidad natural y acelerada y de finalización de los mismos.

Número de lote piloto	Fecha de fabricación	Fecha envasado primario	Fecha comienzo estudio	Fecha final de estudio
6572	11 / 07	04 / 08	04/08	Nat. 04 / 10
				Ace. 10 / 08
6817	05 / 08	06 / 08	07 / 08	Nat. 07 / 10
				Ace. 01 / 09
6818	05 / 08	06 / 08	07 / 08	Nat. 07 / 10
				Ace. 01 / 09

Tabla 1

## 2.0.0.0 PROTOCOLO DE ESTABILIDAD

### 2.1.0.0 LOTES DE ESTUDIO

Se fabricó un primer lote piloto para estudio de estabilidad al cual le correspondió el número 6572 de acuerdo a la nomenclatura de Laboratorio Athena para numerar los lotes de su producción. El tamaño del lote fue de 20.000 comprimidos.

Existió un período considerable de tiempo entre la fabricación del citado lote y los dos nuevos lotes pilotos para el estudio de estabilidad. Las razones de tal separación en el tiempo fueron de orden productiva y por falta de materia prima.

Al segundo lote piloto le correspondió el número 6817 y su tamaño fue también de 20.000 comprimidos. Al tercer lote piloto le correspondió el número 6818 y su tamaño fue de 12.000 comprimidos debido a falta de materia prima.

En la Guía Q1A(R2)<sup>1</sup> inciso 2.2.3 precisamente se plantea la posibilidad de que uno de los tres lotes pilotos sea más pequeño siempre que se justifique, tal como se da en este caso. La trazabilidad de las materias primas empleadas en la fabricación de los tres lotes pilotos, se determina fácilmente dado que los números de lotes correspondientes figuran en las órdenes de producción de acuerdo al formato de las mismas de Laboratorio Athena.

#### 2.2.0.0 ENVASES PRIMARIOS QUE SE PROBARAN EN LOS ESTUDIOS.

En la literatura se encuentran buenas descripciones de los polímeros más empleados en la fabricación de envases tipo “blisters”<sup>3,4</sup>

En primera instancia se envasaron comprimidos en blister de aluminio acompañado de dos diferentes materiales plásticos - PVC y PVDC - así como también en blister constituidos por dos láminas de aluminio adicionadas de películas de materiales poliméricos orgánicos.

##### 2.2.1.0 Envase de aluminio y PVC.

El PVC - Cloruro de Polivinilo -se obtiene por polimerización del cloruro de vinilo: - ( -CH<sub>2</sub> – CH(Cl) - ) -. Es el material más corrientemente empleado por tener propiedades de moldeo ideales, pero su permeabilidad al vapor de agua es muy alta. Por otra parte el mencionado polímero es muy cuestionado desde el punto de vista ecológico por dar origen a dioxinas y ácido clorhídrico por combustión.

##### 2.2.2.0 Envase de aluminio y PVDC

El PVDC – Cloruro de Polivinilideno – se obtiene por polimerización del dicloruro de vinilo:

- ( -CH<sub>2</sub> – C(Cl)<sub>2</sub> - ) -.este polímero tiene la notable ventaja frente al PVC de ser mucho más impermeable al vapor de agua.

##### 2.2.3.0 Envase de doble película de Aluminio<sup>5</sup>

Este envase está formado por dos laminados conteniendo aluminio.

a) El primero de ellos es el que va a ser sometido al moldeo en frío. Está constituido por tres capas básicas unidas por adhesivo. Ellas son.

Una capa de Poliamida orientada (OPA) de 25 micrones

Una capa de Aluminio de 45 micrones

Una capa de PVC de 60 micrones.

La primer capa sostiene el proceso de formado en frío asegurando rasgos profundos en el moldeo. La segunda resulta una sobrada barrera para la humedad dado que ya a partir de un espesor de 20 micrones el aluminio se considera totalmente libre de microporos.

Por último la capa de PVC provee las características necesarias para que el laminado se pueda sellar a otra película que cerrará el blister.

b) La “tapa” del futuro blister estará constituida por una película de aluminio de por lo menos 20 micrones de espesor provista de una laca que sea apta para sellar para PVC, característica de fundamental importancia.

#### 2.3.0.0 ATRIBUTOS A DETERMINAR EN LAS MUESTRAS SOMETIDAS A ESTUDIOS DE ESTABILIDAD.

Tal como lo dice la Guía ICH Q1A (R2) en 2.2.5: “Especificaciones”, se medirán los atributos que se entiendan susceptibles de cambiar durante el almacenamiento y que incidirán sobre la calidad, seguridad y eficacia del producto.

En el presente caso se determinarán atributos químicos, físicos y físico-químicos los cuales aparecen en la Tabla 2:

Atributo	Especificación	Procedimiento	Referencia
Aspecto	Capsulines blancos, ranurados	--	--
Largo (mm)	21.3 -- 21.7	Medida con calibre	--
Ancho(mm)	8,7 -- 8,9	“	--
Altura(mm)	7,2 -- 7,4	“	--
Dureza(fuerza de ruptura) kp	= ó > 14	Durómetro Eberlein WTP-3	USP 31 <1217>
Peso promedio (mg)	1030 +/- 2 % 1009 -- 1051	Balanza analítica	USP 31 <1251>
Pesos individuales (mg)	1030 +/- 5% 979 -- 1082	Balanza analítica	“
Identidad del principio activo	Positivo	Cromatografía HPLC	Anexo 17 del Capítulo 2
Contenido Acido Valproico(mg)	500 +/- 10% 450 -- 550	Cromatografía HPLC	Anexo 17 del Capítulo 2
Disolución: Factor de similitud f <sub>2</sub> referido a t = 0	50 -- 100	Aplicación de fórmula	--

Tabla 2

Dadas las características del producto – elevado contenido de hidroxipropilmetilcelulosa muy afín por la humedad - todos los atributos mencionados son críticos, particularmente el último, dado que el resultado mostrará claramente la performance de la unidad posológica, es decir la liberación controlada a lo largo del tiempo de acuerdo a un modelo preestablecido.

#### 2.4.0.0 FRECUENCIA DE LAS EVALUACIONES

El análisis de las muestras se realizará:

a) Para el estudio de estabilidad acelerada, a los meses 0, 1, 2, 3 y 6, tal como aconseja el Ministerio de Salud Pública de nuestro país<sup>2</sup>.

ICH aconseja analizar a los 0,3 y 6 meses y eventualmente una medida más a un tiempo intermedio.

Se entiende más adecuado adaptarse a las exigencias del MSP.



b) Para el estudio de estabilidad natural, a los meses 0, 3, 6, 9, 12, 18, 24, cumpliendo con las indicaciones de ICH que en este caso son mas exigentes que lo que indica el MSP (0, 6, 12, 24).

En el Anexo 1 se muestra un cuadro que representa un cronograma con la indicación de los meses en que deben efectuarse las evaluaciones de los lotes pilotos en estudio de estabilidad.

#### 2.5.0.0 MUESTREO.

En l Tabla 3 se indican las pruebas a efectuar a los comprimidos recubiertos en cada uno de los tiempos mencionados más arriba así como también el número de unidades posológicas necesarias para su realización. Algunas se plantean por duplicado previendo que resulten fallidas en una primera instancia.

Prueba	Primera instancia	Segunda instancia	Total
Dimensiones	6	6	12
Dureza	6	6	12
Peso	20	-	20
Ident. y Cont. A.V.	20	-	20
Curva de disolución	12	-	12
Total	64	12	76

Tabla 3

Teniendo en cuenta que el estudio de estabilidad acelerada incluye cinco instancias de control, fue necesario para llevarlo a la práctica la cantidad de  $76 \times 5 = 380$ , aprox. 400 comprimidos recubiertos, los cuales fueron colocados ya en su envase primario y secundario - cuando corresponda- en la cámara de estabilidad acelerada.

A su vez, como la estabilidad natural incluye siete instancias de control, fue necesario para su estudio la cantidad de  $76 \times 7 = 532$ , aprox. 550 comprimidos recubiertos, los cuales fueron colocados ya en su envase primario y secundario - cuando corresponda - en la cámara de estabilidad natural.

La selección de los blisters muestreados para los estudios fue hecha al azar dentro del granel.

### 3.0.0.0 RESULTADOS PARCIALES DE ESTUDIOS DE ESTABILIDAD NATURAL Y ACELERADA.

#### 3.1.0.0 RESULTADOS DE LOS ESTUDIOS PARA EL LOTE 6572.

El lote 6572 fue el único blisteado en tres envases primarios diferentes.

En la medida que el PVC y el PVDC demostraron ser materiales plásticos no adecuados en vista de los resultados obtenidos, se empleó como alternativa el blister llamado Alu-Alu.

#### 3.1.1.0 Resultados en blisters de aluminio-PVC

a) Estabilidad Natural.

Al transcurrir tan solo un mes del envasado, ya se encuentran tendencias a apartamientos de las dimensiones, pesos promedio e individuales y particularmente durezas, que indican una alteración incipiente de los comprimidos recubiertos. (Ver Anexo 2)

b) Estabilidad Acelerada.

En este caso los apartamientos encontrados respecto a las especificaciones son muy notorios, los comprimidos no cumplen siquiera con el aspecto, dado que se ven hinchados, apretados contra las paredes de PVC y blandos. (Ver Anexo 2)

Por tanto se descarta la posibilidad del empleo del PVC como material plástico para los blisters.

3.1.2.0 Resultados en blisters de aluminio-PVDC.

a) Estabilidad Natural.

Al transcurrir un mes de envasado, podría decirse que los comprimidos se encuentran estables a no ser por la insinuación de la disminución de la dureza. (Ver Anexo 3)

b) Estabilidad Acelerada.

Transcurrido un mes, se observaron notables cambios, particularmente en dimensiones y dureza. Evidentemente tampoco parece ser el PVDC un material idóneo para acompañar al aluminio en blister para el producto en desarrollo.

3.1.3.0 Resultados en blisters de aluminio-aluminio.

a) Estabilidad Natural.

El Anexo 4 muestra la tabla de resultados del estudio de estabilidad natural durante doce meses y se puede decir que no se han presentado resultados fuera de especificaciones.

b) Estabilidad Acelerada.

Este estudio ha sido concluido exitosamente y puede decirse que prácticamente no han habido cambios importantes en los atributos de los comprimidos. Ver el Anexo 4 citado anteriormente.

El  $f_2$  se ha alejado más sensiblemente a los seis meses que lo que se aleja en el estudio de estabilidad natural, pero manteniéndose en valores muy aceptables. Es altamente probable que la matriz “sufra” mucho más en altas temperaturas y humedades.

3.2.0.0 RESULTADOS DE ESTUDIOS PARA EL LOTE 6817.

Al momento de la fabricación de este lote piloto y asimismo del lote 6818, ya habían transcurrido dos meses del estudio de estabilidad del lote 6572 envasado en Alu-Alu, por lo cual – y en vista de los primeros resultados exitosos del mismo – se optó naturalmente por el mismo envase primario en estos últimos lotes pilotos.

3.2.1.0 Estabilidad Natural.

Los resultados obtenidos al presente – luego de nueve meses de estudio - muestran datos dentro de especificaciones. El Anexo 5 muestra la tabla de resultados de estabilidad Natural y Acelerada de este lote.

3.2.2.0 Estabilidad Acelerada.

A diferencia de lo sucedido en el lote 6572, el estudio de estabilidad acelerada del lote 6817 muestra resultados algo alarmantes ya con tres meses de desarrollo. Concretamente, la dureza ha bajado sensiblemente respecto al mínimo de la especificación y el factor  $f_2$  cae en el extremo de lo permitido, es decir justamente 50.

En base a esos resultados, en ese momento se comenzó un estudio de estabilidad intermedia<sup>1</sup>, previendo que a los seis meses, los apartamientos de las especificaciones fueran de tal magnitud como para - de acuerdo a lo que indican las Guías ICH Q1(R2) y Q1E<sup>6</sup> - hacer inevitable un estudio en condiciones intermedias entre la Natural y la Acelerada. (Ver 5.0.0.0).

Tal como se pensó, a los seis meses del estudio, el producto no cumple con los atributos de aspecto porque presenta grietas en la película de recubrimiento, la dureza bajó algo mas y el  $f_2$  a su vez cayó a 46, resultado que se escapa de especificaciones aunque no en forma muy marcada.

También se observa un aumento sensible de las dimensiones de los comprimidos y se aprecia que los mismos flotan en el medio de disolución en los primeros minutos del ensayo, lo que indicaría una disminución de la densidad de los mismos ya que los pesos medios no han sufrido variación significativa.

Por último se observa en un 80 % de los blisters aproximadamente que la película del OPA, plástico que recubre al aluminio moldeado por fuera, se separa del aluminio hasta distancias de varios milímetros hacia afuera de los alvéolos. Esto no había sido observado en los blisters de seis meses de estabilidad acelerada del primer lote piloto.

Los cambios observados se encuadran dentro de los que la Guía ICH Q1A(R2) llama “cambios significativos” en el capítulo 2.2.7.1., particularmente el referido a las fallas del cumplimiento de la disolución.

#### 3.3.0.0 RESULTADOS DE ESTUDIOS PARA EL LOTE 6818.

Este lote es semejante al lote 6817 en lo que respecta a los lotes de las materias primas y a que fueron elaborados uno tras otro en la misma jornada. Sí difieren en su tamaño por razones oportunamente explicadas.

##### 3.3.1.0 Estabilidad Natural.

Resultados perfectamente dentro de especificaciones en los nueve meses de transcurso del estudio. Ver el Anexo 6.

##### 3.3.2.0 Estabilidad Acelerada.

Los resultados son en todo semejantes a los obtenidos en el lote 6817, apreciándose también acá la tendencia al no cumplimiento a los tres meses de transcurrido el estudio, incluso en este caso con no cumplimiento del aspecto (película parcialmente rajada).

#### 3.4.0.0 RESULTADOS DE ESTUDIOS DE ESTABILIDAD COMPARATIVOS PARA LOS TRES LOTES PILOTOS EN ENVASE ALU-ALU. $f_2$ .

El Anexo 7 presenta resultados completos de la estabilidad acelerada (6 meses) así como también de nueve meses de avance de la estabilidad natural.

El mismo muestra dos tablas - una referida a estabilidades naturales y otra referida a aceleradas - donde se aprecian las variaciones del  $f_2$  intra-lote para cada lote a medida que pasa el tiempo, así como también las variaciones inter-lote del mismo atributo para todos los tiempos. El Anexo 8 muestra las curvas de disolución encontradas hasta el presente para los estudios de estabilidad natural y acelerada para los tres lotes pilotos.

En el Anexo 9 se presentan curvas de disolución comparativas para los tres lotes pilotos a diferentes tiempos tanto para la estabilidad natural como para la acelerada.

### 3.5.0.0 ANALISIS DE LOS POSIBLES ORÍGENES DE LOS APARTAMIENTOS OBSERVADOS EN LOS TRES LOTES PILOTOS EN ESTUDIO DE ESTABILIDAD ACELERADA.

Se analizaron concienzudamente todos los procesos involucrados en las fabricaciones, la calidad de las materias primas empleadas y también los procedimientos analíticos usados.

#### 3.5.1.0 Procesos de fabricación.

En cuanto a los procesos de fabricación de los núcleos y su recubrimiento, las técnicas empleadas fueron exactamente las mismas. Se siguió la misma guía de fabricación diseñada oportunamente para el lote 6572. Las condiciones ambientales de los locales de trabajo fueron en los tres casos bien semejantes dado que el Laboratorio cuenta con equipos centrales de acondicionamiento de humedad y temperatura. Los operarios especializados responsables del trabajo en las tres oportunidades y en cada una de las etapas de la producción fueron también los mismos.

La influencia del tamaño menor del último lote no pudo ser relevante precisamente porque los comprimidos obtenidos en los dos últimos lotes resultaron muy parecidos entre sí y a su vez diferentes al primero.

Se pensó entonces que pudieron existir diferencias en los procesos de acondicionamiento primario en blister de Alu-Alu lo cual pudo redundar en diferentes grados de hermeticidad en los mismos.

Entendemos que la matriz es sensible a la humedad y su mantenimiento en un entorno demasiado húmedo podría generar cambios físicos en ella como para dar lugar a cambios en los perfiles de disolución respecto al esperado.

El envasado fue realizado para los tres lotes en la misma empresa especializada en tales procesos.

Se utilizó la misma maquinaria en las tres oportunidades así como también se empleó el mismo tipo de material comprado al mismo proveedor alemán.

Se verificó nuevamente que los blisters de los tres lotes cumplen la prueba de hermeticidad al vacío cuando se sumergen en solución de azul de metileno (prueba ya realizada antes como control de proceso durante el blisteado).

Cabe consignar que la empresa envasadora no cuenta con detectores de microporos en la película gruesa de aluminio que sufre el moldeado en frío a presión. Los microporos son eventualmente generados en aquellas zonas de la película moldeable donde la misma ha sufrido mayor deformación al moldear.

Tales detectores se colocan en la línea de envasado inmediatamente antes de cargar los alvéolos con los comprimidos para verificar posible existencia de microporos.

Su empleo se ha generalizado desde que los blisters de Alu-Alu, que se creían 100% herméticos, comenzaron a presentar problemas de hermeticidad al popularizarse su uso.

Se basan en el uso de radiación infrarroja que en caso de atravesar el material a través de los poros, impacta en un detector específico. El sistema revisa el 100% de la producción y rechaza automáticamente los blisters fallidos<sup>7,8</sup>.

Se intentó verificar la presencia de microporos en los blisters para lo cual se vaciaron separándoles la película plana convencional de aluminio pero no fue posible adaptarlos a la línea de empaque de una laboratorio que - poseyendo línea de blisteado Alu-Alu y detector de microporos - brindó la posibilidad de hacerlo como para detectar posibles problemas.

También se entregaron muestras de blisters a la empresa representante en Uruguay de los materiales empleados, la cual no encontró fallos en las películas ni en el sellado como para comprometer la hermeticidad del envase.

#### 3.5.2.0 Materias primas.

En cuanto a las materias primas empleadas, dado el transcurso de tres meses entre la fabricación del primer lote piloto y los dos últimos, obviamente los lotes de las mismas cambiaron.

De todos modos vale la pena destacar que tanto las empleadas en la fabricación del primer lote piloto como las empleadas en la fabricación de los dos últimos obviamente cumplieron con las especificaciones del Laboratorio Athena y de la USP. Cabe consignar que el Laboratorio tiene amplia experiencia en el uso de las citadas materias primas a excepción del Dióxido de Silicio de marca “Syloid”.

Durante las fabricaciones no se hicieron controles de proceso de los granulados para comprimir ni de los comprimidos ya revestidos en lo que respecta a contenido de humedad.

Las razones fueron:

- a) tratándose de un proceso de compresión directa, no hay solvente alguno involucrado,
- b) ninguno de los componentes de la formulación eran higroscópicos,
- c) ninguno de los componentes tenía humedad fuera de especificaciones.

Es posible que el conocimiento del contenido de humedad del producto en tales etapas hubiera ayudado a interpretar el diferente comportamiento de los lotes terminados.

Teniendo en cuenta precisamente que el contenido de humedad de los comprimidos pudo ser el origen de las diferencias, se compararon las humedades de todas las materias primas componentes del producto, para los tres lotes lo cual se aprecia en la Tabla 4:

Como se aprecia en la Tabla 4, todas las materias primas empleadas en las fabricaciones tienen tenores de humedad dentro de las especificaciones.

En base a la formulación cualicuantitativa de los comprimidos y los tenores de humedad consignados en la tabla precedente, se hizo un cálculo aproximado de la humedad que los comprimidos podrían tener una vez elaborados.

La misma resultó de 1,12 % para el primer lote y de 1,03 % para los dos últimos lotes. No parece entonces que las humedades de origen de los tres lotes fueran muy diferentes como para que debido a eso los mismos se diferenciaron muy notablemente.

Dada la gran tendencia de la Hidroxipropilmetilcelulosa a absorber agua, podría ser que en los tres meses de tiempo que pasaron entre la fabricación del primer lote piloto y la de los dos segundos, esta materia prima se hubiera humedecido.

En tal caso, tal fenómeno no podría haber sido detectado ni en la materia prima ni en los productos terminados.

Tal circunstancia pudo darse por exposición de la materia prima a humedades indebidamente elevadas o por haber mantenido el envase mal cerrado. Ambas posibilidades son muy remotas e improbables dada la idoneidad del personal que maneja las materias primas en cuanto a su capacidad y compromiso con el mantenimiento de la integridad y estabilidad de las mismas, conducta que se refleja también en los productos en proceso y productos terminados.

Ingrediente	Especificación USP	Especificación Handbook de Excipientes	Lote piloto 6572	Lote piloto 6817	Lote piloto 6818
Divalproex sódico	< 1 %	-----	1/3 lote 5018, H = 0,24 % 2/3 lote 5257, H = 0,11 %	lote 5257, H = 0,11 %	lote 5257, H = 0,11 %
H P M C (Methocel K 100 Premium LV)	< 5 %	Sin dato (Absorbe humedad en función del ambiente)	Lote 5027 H = 1,9 %	Lote 5027 H = 1,9 %	Lote 5027 H = 1,9 %
Lactosa monohidrato autocomp.	< 1 %	< 5% (agua de cristalización)	Lote 5247 H = 0,5 %	Lote 5397 H = 0,3 %	Lote 5397 H = 0,3 %
Celulosa microcristalina (Vivapur PH 200)	< 7 %	< 5 %	Lote 5227 H = 4,5 %	Lote 5336 H = 4,0 %	Lote 5336 H = 4,0 %
Estearato de Magnesio	< 6 %	< 6 %	Lote 5245 H = 3,1 %	Lote 5328 H = 3,14 %	Lote 5328 H = 3,14 %
Dióxido de Silicio (Syloid 244FP)	< 5 %	< 5 %	Lote 5249 H = ?	Lote 5407 H = 3,3 %	Lote 5407 H = 3,3 %

Tabla 4

También se ha pensado que el mantenimiento de los comprimidos en condiciones de estabilidad acelerada, pudo modificar la *actividad* del agua en los mismos. Es decir que, aun manteniendo la cantidad de humedad de origen en caso de que los envasados hayan resultado absolutamente herméticos, el agua pudo variar en su actividad, es decir pudo hacerse menos o más disponible. En este último caso quizá pudo en cierta medida dar lugar a un sutil “aflojamiento” de las matrices de HPMC, lo cual daría lugar a disoluciones más rápidas de lo esperado en condiciones de estabilidad acelerada.

Por lo tanto se realizaron medidas de la actividad del agua en muestras de :

a) Comprimidos mantenidos a granel de los tres lotes, acondicionados en doble bolsa de polietileno de alto micronaje y barrica de plástico hermética, los cuales se encuentran en excelentes condiciones porque sus disoluciones dieron notable concordancia con las disoluciones del  $t = 0$ .

b) Comprimidos blisteados mantenidos en el Laboratorio BIOTEFA, en estante, los cuales también demostraron una notable estabilidad lo que se dedujo de sus disoluciones que manifestaron una definida concordancia con las de  $t = 0$ .

c) Comprimidos extraídos de las cámaras de estabilidad acelerada, los del lote 6572 llevaban 8 meses en las mismas – dos meses “pasados” de los seis teóricos - y los de los lotes 6817 y 6818 llevaban cinco meses en las mencionadas condiciones, es decir que faltaba un mes para que cumplieran los seis de estabilidad acelerada.

Las medidas fueron realizadas por el Prof. Jorge Chiriffe, experto argentino en temas relacionados a la actividad de agua en alimentos y medicamentos, contando con equipos de última generación que al momento aún no existían en Uruguay.

Los resultados (Ver anexo 10) pueden resumirse en la Tabla 5:

	Granel	Blisteadado en estante del Lab. BIOTEFA	En Cámara de estabilidad Acelerada
Lote 6572	0,344	0,325	0,357 ( 8 meses)
Lote 6817	0,391	0,393	0,420 ( 5 meses)
Lote 6818	0,398	0,392	0,421 ( 5 meses)

Tabla 5

Como primera conclusión se puede destacar que en todos los casos la actividad del agua en el primer lote piloto es menor que la misma de los dos últimos lotes los cuales dan resultados muy semejantes tal como era de esperarse. Eso posiblemente esté ligado con el hecho de que los dos últimos lotes pudieron estar más húmedos al liberarse.

Como segunda conclusión, aparece que no existe diferencia notoria entre los comprimidos guardados a granel y los blisteados mantenidos en estante. Por lo tanto aparentemente la actividad del agua original no cambia cuando se guardan los comprimidos en condiciones de temperatura ambiente.

Como tercera conclusión puede observarse que la actividad del agua es algo superior en los comprimidos mantenidos en estabilidad acelerada en relación a los mantenidos a granel o blisteados y estibados en estante. La elevación de la temperatura puede eventualmente disminuir o elevar la actividad del agua en diferentes matrices. Evidentemente - si el envase es adecuadamente hermético - se podría suponer que la temperatura es el factor más deletéreo en los estudios de estabilidad acelerada.

No parece poco razonable establecer un máximo de actividad de agua en los comprimidos al liberar del orden de 0,35. Con valores del orden de 0,40 se obtendrían lotes que no pasarían el estudio de estabilidad acelerada de ICH.

Como quiera que sea, a pesar de que no se ha cumplido con la estabilidad acelerada, esto no significa en absoluto que el producto no pueda pasar airoosamente las pruebas de estabilidad intermedia y natural, lo cual podría ser eventualmente comprobado en meses posteriores

#### 4.0.0.0 ESTUDIOS DE ESTABILIDAD EN CAMARA DE CALOR SECO.

Oportunamente se ha manifestado que los posibles factores responsables del apartamiento de las especificaciones en los estudios de estabilidad acelerada serían la temperatura y la humedad relativa.

Teniendo en cuenta el bajo punto de fusión del ingrediente activo divalproex sódico y su elevada participación porcentual en peso en el producto terminado, podría inferirse que la elevación de la temperatura por encima de ciertos límites generaría alteraciones lo suficientemente importantes en las características físico-químicas del comprimido como para afectar negativamente el atributo de la disolución, clave en este tipo de productos.

Por tal razón se entendió positivo realizar un estudio puntual de comprimidos del lote 6818, sometiéndolos a condiciones de temperatura de 40° en una cámara de calor seco en condiciones de humedad no controlada – pero siempre << 75% - durante un período de cuatro meses.

El Anexo 11 muestra la comparación de los atributos de los mencionados comprimidos en la citada prueba en relación a las especificaciones originales. Se observa que las dimensiones están prácticamente fuera de especificaciones, lo mismo la dureza y el  $f_2$  exactamente en el borde permitido.

El anexo 12 muestra las curvas de disolución de los diferentes tiempos del estudio de estabilidad acelerada del lote 6818 intercalando la curva de disolución de la prueba a 40° C por cuatro meses en calor seco. Como se puede apreciar la curva de los cuatro meses a 40° se ubica entre las curvas de estabilidad acelerada de tres y seis meses. De este resultado se puede inferir que el efecto de la temperatura podría ser en muy buena parte el responsable del deterioro en los estudios de estabilidad acelerada siendo la humedad ambiente eventualmente un factor de perjuicio de menor importancia.

Si la presencia de altas humedades en el entorno donde se mantiene el producto fuera muy perjudicial para el mismo eso se hubiera notado en la curva de calor seco, la cual debería haber resultado mucho más aceptable que la que resultó.

Queda claro que la poca incidencia de la humedad se debe sin duda a que el envase resultó adecuadamente hermético.

En cuanto a las diferencias entre el primer lote piloto y los dos últimos, se deben sin duda a que pudo jugar un papel importante la humedad que contenían los núcleos recién liberados. Pudo ser mayor en los dos segundos lo que derivó a largo plazo en que la actividad del agua cambiara y eventualmente *llegara a niveles* que afectaran el comportamiento de la matriz.

¿Porqué el primer lote resistió los seis meses de estabilidad acelerada? Porque la actividad de agua fue menor y a pesar de estar todo ese tiempo a 40 ° C no se alteraron mayormente porque el efecto deletéreo lo harían la *combinación de los 40 ° C y un cierto nivel de actividad de agua.*

#### 5.0.0.0. ESTUDIOS DE ESTABILIDAD INTERMEDIA

##### 5.1.0.0 INTRODUCCION

Si bien el resultado de la estabilidad acelerada del primer lote fue aceptable, los resultados de los otros dos lotes fueron insatisfactorios ya a los tres meses por lo cual se decidió comenzar estudios de estabilidad intermedia.



Como se manifestó anteriormente, se han seguido en general los lineamientos de la Guía ICH Q1A(R2) y Q1E referidas a estudios de estabilidad y tratamiento de los datos de los mismos.

Cuando se producen apartamientos significativos en atributos claves en la unidad posológica en los seis meses de la estabilidad acelerada, puede inferirse que el producto podrá tener problemas en su mantenimiento en condiciones naturales durante un período estimado de tiempo propuesto como vida útil, aunque también es probable que eso no suceda.

Como quiera que sea, en las citadas circunstancias, la ICH aconseja realizar estudios de estabilidad llamados en “condiciones intermedias”, es decir manteniendo el producto a 30°C y 65% de humedad relativa, condiciones más agresivas que las de estabilidad natural pero no tan drásticas como las de estabilidad acelerada.

Lamentablemente no se dispone de cámaras de estabilidad donde se encuentren fijados los citados parámetros intermedios.

Sí se dispone de cámaras donde la temperatura se ha fijado en 30 °C y la humedad relativa en 70%. Estas condiciones se pueden considerar en cierta medida englobadas en el “rango” aconsejado actualmente para estudios de estabilidad *natural* para países de la llamada Zona IV.

Actualmente la tendencia mundial que sugiere la WHO es la de dividir los países de Zona IV tal como se muestra en la Tabla 6<sup>9</sup>:

ZONA	Condiciones de estabilidad natural
IV a	30 °C y 65% HR
IV b	30 °C y 75% HR

Tabla 6

Actualmente no se han fijado estrictamente las condiciones de humedad relativa en un único valor para los estudios sino que se deja libertad para que cada país fije sus parámetros de acuerdo a su geografía e “historia” climática.

Por lo tanto podría decirse que se someterá al producto a condiciones algo más exigentes que las que indica la ICH para estudios de estabilidad intermedia para países de Zona II. En caso de ser los resultados satisfactorios indicarán que la formulación es más robusta que lo necesario, además de aportar datos interesantes sobre la estabilidad del producto en condiciones naturales para la zona IVa durante doce meses.

A pesar de que las condiciones planteadas son de hecho diferentes que las indicadas por ICH para estudios intermedios, de ahora en adelante y por razones de simplificación, se llamarán igualmente condiciones de “estabilidad intermedia”.

#### 5.2.0.0 PUESTA EN MARCHA

Los comprimidos envasados a ser sometidos a estudios de estabilidad intermedia deberían ser idénticos a los recién liberados. Como quiera que sea las existencias actuales para los tres lotes comprenden:

a) los graneles que sobraron del proceso del blisteadado original (dado que por razones de practicidad los mismos no habían sido blisteadados en su totalidad) los cuales se han

mantenido guardados en doble bolsa de polietileno de alto micronaje y barricas de plástico herméticas en depósito de Laboratorio Athena y...

b) los graneles de blisters que no fueron colocados en cámaras de estabilidad natural ni acelerada, los cuales se han mantenido en Laboratorio BIOTEFA, ambiente que se mantiene durante todo el año en condiciones de temperatura y humedad controladas como para confort de los laboratoristas.

Habían transcurrido 7 meses desde que se puso en cámaras el lote 6572 y 4 meses desde que se pusieron en cámaras los lotes 6817 y 6818, al momento de tomar esta iniciativa..

En primera instancia se pensó en blistear comprimidos de los graneles – previo análisis de los mismos – pero tal posibilidad se deshechó por las marcadas dificultades y esperas de tiempo de blisteadado en la empresa tercerista, particularmente cuando se trata de cantidades pequeñas de comprimidos.

Por lo tanto se decidió analizar los comprimidos de los blisters guardados a granel, en condiciones que llamaremos “de estante” y hacer corresponder los resultados obtenidos a un nuevo “tiempo cero”.

En cuanto a la opción de seguir trabajando con blisters de los mismos lotes de blisteadado que fueron sometidos desde el origen a estudios de estabilidad natural y acelerada, podría permitir determinar que - si los resultados de este estudio fueran positivos – las supuestas carencias de la hermeticidad no fueron el origen del no cumplimiento de la estabilidad acelerada en el segundo y tercer lote.

#### 5.3.0.0 DETERMINACION DE ATRIBUTOS A $t = 0$

Los atributos medidos para los tres lotes en Noviembre de 2008, fecha de comienzo de los estudios intermedios – han resultado dentro de especificaciones definidas oportunamente (ver Capítulo 4). Los resultados se muestran en el Anexo 13, donde como se puede apreciar, no figuran los atributos de identificación y cuantificación del principio activo. En el cuadro que mostrará el progreso de los atributos a lo largo del tiempo, se tomarán para el tiempo cero los resultados de identificación y cuantificación de los tiempos de un mes inmediatamente anteriores de los estudios de estabilidad natural para los correspondientes lotes. Tal simplificación se considera válida dadas las notables concordancias encontradas entre los comprimidos mantenidos en estabilidad natural y en estante.

A su vez el Anexo 14 muestra las curvas de disolución obtenidas para los lotes mantenidos en estante en comparación con las curvas del tiempo cero original y también con las curvas de tiempos semejantes del estudio de estabilidad natural. Se aprecia que notoriamente las curvas obtenidas luego de varios meses de “estante” se asemejan *bastante más* que las de estabilidad natural a tiempos semejantes, a las obtenidas en el tiempo de inicio de los estudios de estabilidad natural y acelerada.

#### 5.4.0.0 FRECUENCIA DE EVALUACION

La ICH Q1A(R) en el punto 2.2.6. indica extender el período de estudio de la estabilidad intermedia a doce meses, aconsejando un mínimo de cuatro puntos de análisis incluyendo el tiempo cero y el final de doce meses dando el siguiente esquema como ejemplo: 0, 6, 9 y 12 meses.

Sin embargo en nuestro caso se entendió mejor elegir los tiempos: 0, 3, 6 y 12 meses, dado que a los tres meses los resultados del estudio de estabilidad acelerada ya eran algo alarmantes por lo cual puede ser interesante apreciar en estos estudios intermedios en que

estado se encuentran las muestras a tal tiempo. El Anexo 15 muestra un nuevo cronograma donde se incluye además los tiempos de la estabilidad intermedia.

#### 5.5.0.0 RESULTADOS

El estudio de estabilidad intermedia se llevó al práctica de acuerdo a la propuesta de la Guía Q1A (R2) de la ICH, durante 12 meses con el objetivo de poder estimar a su finalización cual podría ser el período de vida útil del producto de acuerdo a las sugerencias de la Guía ICH Q 1E (Evaluation for Stability Data).

El Anexo 16 muestra las planillas del estudio de estabilidad intermedia para los tres lotes.

El Anexo 17 – resumen del 16 - muestra los resultados de los atributos de los tres lotes en tiempo cero y tiempo 12 meses para el estudio de estabilidad intermedia.

Los atributos que merecen ser comentados por su importancia y por las desviaciones observadas son la potencia, la dureza y el  $f_2$ . Todos los otros que aparecen en las tablas prácticamente no han sufrido cambios a lo largo del estudio.

En primer lugar se aprecia que la potencia se ha mantenido dentro de especificaciones y si bien se cuenta con muy pocos datos, podría decirse que no ha sufrido cambios significativos.

La dureza – otro atributo de cierta importancia – se mantiene bien dentro de especificaciones en el primer lote de la serie, se aparta de especificaciones sutilmente en el lote 6818 y algo más marcadamente en el lote 6817. Posiblemente esto demuestre que en el último lote citado se dio cierta mínima alteración de la estructura de la matriz hidrofílica la cual no ha sido crítica como para alterar la performance de la misma tal como lo muestra el  $f_2$  como se ve más adelante. Por otro lado – desde el punto de vista farmacotécnico – una dureza del orden de 13 kp es altamente satisfactoria en cuanto a la posible manipulación futura por parte del paciente.

En cuanto al factor  $f_2$  también se ha mantenido dentro de especificaciones a pesar de notarse un decrecimiento.

Los Anexos 18 y 19 muestran respectivamente las curvas de disolución individuales obtenidas para los tres lotes en estudio y las curvas de disolución comparativas entre ellos.

Como conclusión se podría decir que los estudios de estabilidad intermedia, a pesar de haber sido llevados a la práctica en condiciones algo más exigentes que lo que indica la ICH (misma temperatura de 30° pero 70% HR y no 65% HR como indica la ICH), no dieron lugar a apartamientos significativos en los atributos críticos de los productos en estudio durante un período de 12 meses. De acuerdo a lo que indica la ICH estas conclusiones llevan a la necesidad de continuar con el estudio de estabilidad natural, existiendo una importante probabilidad de que los resultados del mismo sean favorables.

En cuanto a la posibilidad de validar el estudio de estabilidad intermedia tal como fue realizado como estudio de estabilidad natural para la Zona IV “a” vale la pena enumerar nuevamente los atributos críticos. En cuanto a la potencia puede decirse que no ha tenido cambios significativos. En lo que respecta a la dureza, puede estimarse que la continuación del estudio a 24 meses – período normal para estabilidad natural en la citada zona – podría llevar a resultados fuera de especificaciones. Por último en cuanto al  $f_2$ , si bien se han mantenido dentro de especificaciones, se observa una clara pendiente negativa en función del tiempo.

Moore y Flanner<sup>10</sup>, creadores del  $f_2$ , entienden que el mencionado factor puede ser un importante atributo a determinar en los estudios de estabilidad.

A modo de aproximación no muy rigurosa, dado que no se toman en consideración las curvas de intervalos de confianza del 95%, que se trabaja con un período de tiempo de solo 12 meses y suponiendo una recta de regresión lineal aritmética, se supone que el  $f_2$  variaría en función del tiempo de la manera que lo expresa la siguiente ecuación:

$$f_2 = at + b$$

Donde “a” es la pendiente de la recta del gráfico  $f_2$  vs tiempo (en meses) y “b” es el corte en el origen de la recta obtenida.

En la Tabla 7 se aprecia para los tres lotes en estudio, los valores encontrados para b, a, los coeficientes de correlación y el tiempo que correspondería al límite de especificación de  $f_2 = 50$ .

Nº de Lote	b = corte en el origen	a = pendiente	coeficiente de correlación	tiempo para $f_2 = 50$ (m)
6572	97	- 2,53	0,9887	19
6817	89	-1,43	0,7562	27
6818	89	-2,32	0,9610	17

(Cálculos realizados con calculadora científica convencional)

Tabla 7

El estudio estadístico que permitiría saber si los resultados de los tres lotes son promediables resultaría muy complejo particularmente porque serían muy difíciles de evaluar las dispersiones de los valores de  $f_2$  cuyo origen son las dispersiones de los porcentajes de disolución para los diferentes tiempos tanto para la referencia como para el producto ( $R_t$  y  $T_t$  en la fórmula del  $f_2$ ):

$$f_2 = 50 \log \{ [ 1 + (1/n) \sum_{i=1 \rightarrow n} (R_t - T_t)^2 ]^{-0,5} \times 100 \}$$

Las mencionadas dispersiones son las que permiten – mediante cálculos estadísticos -- saber si los tres lotes son promediables y además permiten establecer las líneas de 95% de confianza. Aun así y solo con el propósito de obtener un resultado aproximativo, se promediaron los  $f_2$  de los tres lotes lo cual se aprecia en la Tabla 8.

Tiempo meses	$f_2$
0	92
3	88
6	77
12	68

Tabla 8

Se obtiene la ecuación:

$$f_2 = - 2,01 t + 92$$

Sustituyendo  $f_2$  por 50, valor para el tiempo de vida útil, se llega a la cifra de 20,1 meses.

Posiblemente estos resultados no reflejen demasiado la realidad pero de todos modos sugieren que un estudio completo (24 meses) de estabilidad natural de Zona IVa podría tener resultados exitosos teniendo en cuenta que en este caso se trabajó en condiciones sensiblemente más exigentes que las estipuladas por ICH.

### 5.6.0.0 ESTIMACION DEL TIEMPO DE VIDA UTIL DEL PRODUCTO

Habiendo concluido el estudio de estabilidad intermedia se procedió a analizar los resultados a la luz de la información que brinda el Arbol de Decisiones – Apéndice A –de la ya citada Guía ICH Q 1 E.

El Anexo 20 muestra el citado árbol donde se indica el recorrido que se ha dado en el caso del presente proyecto. Se puede apreciar que - como no hubo cambios significativos en los productos en el estudio de estabilidad intermedia – deberá establecerse si los resultados que se han obtenido hasta ese momento del estudio de estabilidad natural son susceptibles de un análisis estadístico.

El Anexo 21 muestra un archivo de Excell donde se estudia la posibilidad de determinar si los datos de potencia encontrados hasta los doce meses en estabilidad natural son susceptibles de ser sometidos a un análisis estadístico. (Los valores correspondientes son extraídos del cuadro de potencia que se ve en el Anexo 22 que corresponde al estudio completo de 24 meses). En el punto 6.2.1.0 se detallan someramente las partes que componen este tipo de archivo incluyendo la conclusión de “combinabilidad” de los lotes.

A pesar de que trata de pocos datos, se concluyó que los resultados son susceptibles de un análisis estadístico dado que el análisis demuestra que son combinables.

Por lo tanto – de acuerdo a lo que podemos apreciar en el Arbol citado anteriormente, la ICH propone un período de vida útil “estimado” de:

$$Y = X + 6 \text{ meses} \quad \text{donde:}$$

Y = tiempo de vida útil estimado

X = tiempo transcurrido de estudio de estabilidad natural al confirmar el resultado de la estabilidad intermedia.

La Tabla 9 muestra los resultados de los tiempos de vida útil estimados para los tres lotes de acuerdo a la propuesta de ICH. Nótese que los tiempos calculados son diferentes debido al desfase entre el primer lote y los otros dos.

Número de lote	X= Tiempo de estudio de Estabilidad Natural	Y= Período de Vida Util estimado
6572	18	24
6817	15	21
6818	15	21

Tabla 9

Los resultados fueron aceptables e indicaron que es muy probable que los estudios de estabilidad natural llegarán a buen fin y por lo menos se logre el período de vida útil propuesto originalmente de 24 meses. Cabe destacar que el Anexo contiene una Hoja donde se encuentra la supuesta vida útil del producto estimada con los datos disponibles de estabilidad natural, al culminar el estudio de estabilidad intermedia. Dado que a esa altura eran muy pocos datos de que disponía, el intervalo de 95% de confianza es relativamente amplio pero aún así resulta un dato interesante. Como quiera que sea fue mucho más

valiosa la estimación de los tiempos de vida útil una vez que se dispuso de los datos de los 24 meses para la estabilidad natural.

#### 6.0.0.0 ESTUDIOS DE ESTABILIDAD NATURAL

##### 6.1.0.0 INTRODUCCION

Tal como expresa la ICH, siempre que se pueda se deberán emplear métodos estadísticos para analizar los resultados de un estudio de estabilidad natural. El objetivo es obtener con el mayor grado de confianza el período de vida útil o vencimiento durante el cual los atributos del producto deberán mantenerse dentro de especificaciones. Este período regirá para todos los futuros lotes fabricados de modo idéntico a los lotes pilotos a los cuales se les realizó el estudio de estabilidad natural, habida cuenta de que cada unidad del producto terminado sea almacenada de similar manera a la que se almacenó durante el citado estudio. El análisis de regresión es una aproximación apropiada para evaluar la estabilidad en base a la evolución de atributos cuantificables a lo largo del estudio de estabilidad natural. La relación entre atributo y tiempo podrá ser una función lineal o no en escala aritmética o logarítmica.

Se podrán evaluar los tiempos de vida útil mediante el corte de las curvas límites de 95% de confianza respecto a la media con el criterio de aceptación adoptado para el atributo en cuestión.

El estudio de regresión implicará la combinación de los datos de los tres lotes en estudio siempre que se demuestre que son combinables.

Se entiende que la propuesta de un tiempo de vida útil de dos años es adecuadamente razonable teniendo en cuenta el posible futuro movimiento comercial del producto y la legislación vigente. Una vez que se estimen los tiempos en base a los estudios de regresión, se compararán con la mencionada propuesta y se podrá apreciar que tan razonable era.

##### 6.2.0.0 RESULTADOS EXPERIMENTALES

El Anexo 22 muestra las planillas correspondientes al estudio de estabilidad natural. El Anexo 23 muestra las curvas de disolución para los tres lotes individualmente a lo largo del tiempo del estudio de estabilidad natural. El Anexo 24 muestra lo mismo pero combinando los lotes para diferentes tiempos.

Cabe acá destacar que se ha incluido un nuevo atributo al estudio de la estabilidad natural que no se había considerado en etapas anteriores. Se trata de la concentración de impurezas totales, que incluye básicamente impurezas originales del activo y productos de degradación. En los comienzos del desarrollo del producto en estudio – año 2005 -- este atributo no se tuvo en cuenta en parte debido a que no se encontraban disponibles técnicas analíticas que fueran idóneas como para determinar impurezas y productos relacionados al Acido Valproico ni en las farmacopeas oficiales en nuestro país ni en el estado del arte. Además, en ese entonces, las autoridades sanitarias no tenían las exigencias del presente en cuanto al seguimiento de las impurezas totales en los estudios de estabilidad de medicamentos.

Finalmente en la Edición N° 31 de 2008 de la USP aparece por primera vez la monografía del principio activo Divalproex Sódico, donde figura un procedimiento por HPLC para la determinación del principio activo Acido Valproico. El mismo permite separar adecuadamente al Acido Valproico del “Compuesto Relacionado A del Acido Valproico”

que corresponde al Acido Dialil-Valproico, así como también de los Acidos Valérico y Butírico.

La citada técnica analítica fue adaptada para la determinación de impurezas totales en nuestro desarrollo, entregada al Laboratorio Athena oportunamente y empleada para la determinación de las impurezas totales en las últimas etapas del estudio de estabilidad natural.

La especificación de las impurezas totales fue fijada por Laboratorio Athena en  $< 2\%$  cifra que corresponde al porcentaje del área total de todos los picos ajenos al ácido valproico en relación a la del área del citado principio activo. Posiblemente parte de las impurezas que aparecen al final del estudio ya estuvieran presentes como impurezas de síntesis o compuestos relacionados en el principio activo de partida. Es de suponerse que la cantidad de impurezas totales debió aumentar a lo largo de estudio pero dado que no fueron determinados los niveles iniciales es lógico pensar que el mismo se mantuvo siempre por debajo de las cifras determinadas al final del estudio. Como quiera que sea, dado que los resultados no han superado la especificación fijada, se entiende que este atributo se ha mantenido dentro de especificaciones durante todo el estudio.

ICH aconseja estudiar los atributos individualmente y a su vez, para cada uno de ellos, hacer los análisis de regresión individuales para al final compararlos. En nuestro caso en particular y en relación a los atributos que serían susceptibles de un análisis de regresión, solo parece interesante analizar los resultados de la potencia y el  $f_2$  dado que todos los otros atributos estudiados no han tenido prácticamente cambios a lo largo de los dos años transcurridos del estudio de estabilidad natural.

#### 6.2.1.0 Estudio de la potencia

Como se puede observar en la planilla citada precedentemente los valores de potencia se han mantenido muy bien dentro de especificaciones durante todo el estudio de donde se deduce que el producto se ha mantenido estable en condiciones naturales.

En cuanto a los análisis de regresión de la potencia, fueron realizados teniendo en cuenta que cada valor de la misma a lo largo del estudio fue obtenido por el promedio de dos determinaciones por HPLC del producto activo. Se generan así dos datos por cada valor de potencia para todos los tiempos analizados en el estudio. Esta dispersión de cada valor permitirá elaborar las curvas de intervalo de confianza del 95%.

Para cada lote individualmente y luego para los tres lotes conjuntamente se hizo el estudio de regresión, análisis de la varianza, fórmula de la recta de regresión, gráficos de residuales y curva de regresión ajustada. Luego se hizo una prueba de combinación de los tres lotes la cual resultó positiva: el valor z resultó menor que el valor crítico de donde se deduce que los lotes con combinables.

El Anexo 25 de Excell contiene:

En la Hoja 1: “Lote 1” se ven los datos experimentales que corresponden a este lote así como también las estadísticas de regresión, el análisis de varianza con los parámetros de la recta de regresión y los análisis de residuos. También se ven los gráficos de los residuales y la curva de regresión ajustada.

En las Hojas 2 y 3 se ve algo semejante a lo anterior pero correspondiente a los lotes segundo y tercero del estudio.

Puede apreciarse que la curva de regresión de los dos primeros lotes presentan –como era de esperarse - pendientes negativas, mientras que las del tercer lote es levemente positiva. Dado que las potencias no han mostrado una disminución notoria es evidente que los

tiempos de vida útil que se estimarán serán bastante mayores que el propuesto originalmente de 24 meses. ICH propone estimar los tiempos de vida útil individualmente para cada lote y si todos fueran superiores al propuesto no habría necesidad de plantear la combinabilidad de los mismos. Como en nuestro caso no se puede calcular el tiempo de vida útil de uno los lotes se entendió que debe hacerse el estudio de combinabilidad.

En la Hoja “Combinada” se presentan los mismos cálculos que se hicieron en los lotes separados pero considerando la integración de los datos experimentales de los tres lotes. Ya no se trata de 14 datos experimentales de potencia sino 42. Una vez que se integran todos los datos, se efectúa una prueba cuyo objetivo es confirmar que los tres lotes son efectivamente combinables, la cual resulta positiva (ver Prueba de Combinación en Anexo 25).

Se desprende del Anexo correspondiente que la recta de regresión obtenida respondería a la siguiente ecuación:

$$\text{Potencia} = -0,19 t + 503,74$$

En la última hoja del Anexo 25 se aprecia el tiempo de vida útil calculado por el programa para el producto: 89,4 meses equivalente a aproximadamente 7,5 años, valor bastante superior al estimado oportunamente de dos años, cuando finalizó el estudio de estabilidad intermedia.

#### 6.2.2.0 Estudio del $f_2$

Los valores de  $f_2$  se han mantenido dentro de especificaciones con una leve tendencia a la disminución. Tomando el valor de 100 para el  $f_2$  en el tiempo cero, el corte en el origen y la pendiente de la recta de regresión resultaron razonables y también comparable la vida útil en relación a la obtenida mediante el estudio de la potencia en función del tiempo.

Debe tenerse en cuenta que el valor de  $f_2$  es único para cada tiempo dado que se realizó siempre una única prueba de disolución por cada lote y en cada tiempo, no se tiene idea de la dispersión natural que este atributo puede tener. Sí se sabe que los  $f_2$  se calculan en base una serie de valores de porcentajes de disolución tanto de la referencia como de la prueba en estudio. Esos valores tienen una dispersión natural por tratarse de los promedios de seis vasos en el aparato de disolución. Como quiera que sea se descartó la posibilidad de trasladar los “errores” de las determinaciones operativas – lo cual implicaría un proceso demasiado engorroso y muy complejo- de los porcentajes de disolución al  $f_2$ . Por lo tanto no se trabajará en este caso con intervalos de confianza del 95%.

Es así que se decide promediar los datos originales de los tres lotes y en base a ello encontrar una recta promedio con su corte en el origen y su correspondiente pendiente.

El Anexo 26 muestra los resultados del estudio de regresión de los datos de  $f_2$ . La Hoja 1 muestra los datos sin contar el tiempo cero y la Hoja 1(2) muestra los resultados teniendo en cuenta el tiempo cero. Ambas muestran los datos experimentales, su promedio, al análisis de varianza, el análisis de los residuales, los gráficos de residuales, la curva de regresión ajustada y el período de vida útil calculado empleando la curva de regresión obtenida en la cual se introduce el valor de  $f_2 = 50$ .

Teniendo en cuenta que se ha tomado en consideración el tiempo cero, se llega a la siguiente ecuación:

$$f_2 = -0,524 t + 87,39$$

Sustituyendo 50 en  $f_2$  lo cual correspondería al límite de cumplimiento para el factor, se llega a un valor de  $t = 71,36$  meses lo que equivale a 5,97 años, prácticamente 6 años.



Esta cifra resulta notoriamente superior al período estimado cuando finalizó el estudio de estabilidad intermedia.

#### 6.3.0.0 CONCLUSIONES

Resulta evidente que el tiempo de vida útil para el producto supera cómodamente el propuesto originalmente de 24 meses. Dado que se ha realizado el estudio de los atributos potencia y  $f_2$  independientemente precisamente para encontrar posibles diferencias en los períodos de vida útil encontrados como estimados, puede concluirse que será más conservador pensar que el dato encontrado para el  $f_2$  será el que deberá tomarse como resultado del estudio (6 años en comparación con 7,5 años para la potencia). De todos modos la cifra de 6 años parece exagerada e los tiempos que corren. Parece necesario entonces realizar un nuevo estudio de estabilidad natural en uno de los primeros lotes que se fabriquen para comercialización, una vez aprobada la comercialización por parte de la autoridad sanitaria. En dicho estudio debería hacerse hincapié en el atributo “impurezas totales” el cual podría llegar a incidir sensiblemente en la determinación del tiempo de vida útil.

#### 7.0.0.0 CONFIRMACION DE ATRIBUTOS PARA EL PRODUCTO TERMINADO.

En lo que refiere a la disolución, uno de los atributos más importantes del producto, se han mantenido las especificaciones tal como aparecían en el Capítulo 4, salvo que el último rango de “65-85%” a las diez horas de comenzado el ensayo se ha sustituido por “no menor de 80%” a las doce horas. El producto cumplirá con la especificación siempre que las cantidades porcentuales de activo disueltas en relación a lo declarado se ajusten a la Tabla de Aceptación 2 de la Monografía <711> de la USP 31, para los tres tiempos estipulados del muestreo.

Además del cumplimiento de los rangos de disolución planteados en el párrafo anterior, otra manera de verificar el cumplimiento de la disolución por parte de futuros lotes a fabricar, será la determinación del factor de similitud  $f_2$  respecto a los lotes pilotos industriales. El Anexo 27 de Excell muestra un cuadro que permite la determinación del factor  $f_2$  en base a los resultados de disolución de tiempo cero respecto al declarado con eventuales resultados de disolución de cualquier lote futuro. En la columna de referencia se deberán incluir los promedios de los porcentajes de disolución respecto a lo declarado para los tres lotes de desarrollo a tiempo cero, valores que se presentan en la Tabla 10:

Tiempo en horas	% de disolución promedio
1	18,8
2	28,5
4	42,4
6	53,5
8	64,3
10	75,2
12	86,9

Tabla 10

También se incluirán los porcentajes de disolución a los largo del tiempo de cualquier lote a controlar y el programa hará el cálculo del  $f_2$  automáticamente pudiendo apreciarse su variación a lo largo de la corrida.

Por lo tanto en cuanto a lo que Control de Calidad se refiere, la disolución se verificará comparando los intervalos de disolución en los tres puntos indicados oportunamente así como también por el valor del  $f_2$  correspondiente.

Sin embargo no se debe dejar de considerar un nuevo criterio. En la Guía de la FDA referida a producto de liberación prolongada<sup>11</sup> se plantea una opción – ya sea que se haya logrado una Correlación In Vitro / In Vivo o no – basada en la velocidad de liberación del principio activo a partir de la unidad posológica. Si puede suponerse que la liberación sigue una cinética de orden cero y que por cierto tiempo considerable la misma responde a una función lineal con una pendiente definida, se puede hablar de una velocidad de liberación constante, la cual sería considerada como un atributo a tener en cuenta en la evaluación del producto. Tan es así, que la FDA manifiesta que esa velocidad sumada a la especificación de – en nuestro caso -- no menos de 80% liberado al tiempo de 12 horas, sería suficiente como especificación para la disolución del producto.

El Anexo 28 muestra un archivo de Excell donde se presenta las curva de disolución promedio de los tres lotes pilotos a tiempo cero. La FDA plantea la posibilidad de la linealidad en un intervalo de 8 horas. En este caso se han realizado los cálculos de regresión en el intervalo de tiempo de 2 a 12 horas el cual evidencia visualmente comportamiento lineal. También se han hecho las regresiones para los intervalos de 2 a 10 horas y de 4 a 12 horas, evidenciándose que el de 4 a 12 horas es el mejor rango lo cual se desprende de los coeficientes de correlación encontrados. La velocidad de liberación resulta ser 5,535 % / hora. Además se han supuesto posibles márgenes para esa recta partiendo de la base de un error del 10 % en la pendiente, habiéndose encontrado dos nuevas rectas las cuales se supuso tendrían el mismo corte en el origen. A su vez con esas rectas se encontraron los valores ficticios de porcentajes de disolución - cortes en las ordenadas – y con esos valores se calcularon los  $f_2$  correspondientes –por lógica iguales – que resultaron valer 69. Puede apreciarse que aún con un apartamiento de la pendiente en un 10% el resultado se mantendría dentro de especificaciones.

Por último se ha comparado la recta obtenida en el intervalo de 4 a 12 horas a tiempo cero con la obtenida con valores del mismo intervalo pero a tiempo 24 meses. Se ha calculado el  $f_2$  obteniéndose el valor 77. Esto indica que a pendiente como atributo se ha mantenido dentro de especificaciones a pesar de haber aumentado un 14%.

El Anexo 29 muestra el cuadro de atributos definitivos del producto desarrollado.

#### 8.0.0.0 ESTUDIOS DE ESTABILIDAD EN FRASCOS DE POLIETILENO DE ALTA DENSIDAD.

##### 8.1.0.0. INTRODUCCION.

En base a que en cierto momento del desarrollo se planteó la posibilidad de que el blister de Alu-Alu no hubiera sido la mejor elección como envase primario - dada la sospecha de falta de hermeticidad - se pensó en la posibilidad de emplear frascos como envases primarios.

El uso de frascos de vidrio se descartó por varias razones, entre ellas su costo, las dificultades del manejo debidas a su peso, fragilidad y peligrosidad y finalmente por las

dificultades notorias de adaptar las bocas de los frascos a la tapa provista de los componentes para efectuar el cierre llamado “por inducción”<sup>12</sup>.

Es sabido que los frascos de vidrio requieren un tratamiento especial en sus bocas para recibir cabalmente las llamadas tapas de cierre por inducción. Ese tratamiento lo hace solamente Rigolleaux en Argentina lo que en primera instancia plantea problemas importantes a resolver, desde el aprovisionamiento hasta un inevitable gran incremento de precio del envase en relación a los frascos fabricados con material plástico en nuestro país. Los frascos de vidrio presentan sin duda una gran impermeabilidad pero si el cierre que se logra al tapar no es absolutamente hermético, el envase primario será tan defectuoso como cualquier laminado constituido por películas más o menos permeables o mal selladas.

Con los materiales plásticos sucede la misma cosa y se ha decidido emplearlos con conciencia de que el cierre es un punto crítico que debe ser adecuadamente resuelto.

Po lo pronto los fabricantes aseguran que los cierres por inducción funcionan bien en bocas de frascos de plástico sin tratamientos especiales.

En el trabajo de Allinson, Dansereau y Sakr<sup>13</sup> se estudia la hermeticidad de los envases en base a la degradación que sufre un producto químico sensible a la humedad especialmente sintetizado para estos fines.

Se encuentra que las hermeticidades de los envases mantenidos en condiciones de estabilidad acelerada para los siguientes materiales: blister de PVC, blister de olefina cíclica, blister de Aclar, blister de Alu-Alu y frasco de polietileno de alta densidad con tapa de cierre de inducción resultaron ser 84% , 91% , 97% , 100% y 99% respectivamente.

El citado trabajo refrenda lo que es unánimemente reconocido al presente en cuanto a las opciones de envases primarios herméticos y en base a lo antedicho se seleccionó como envase de alternativa al blister de Alu-Alu, el frasco de POE de alta densidad con tapa de cierre por inducción.

En cuanto a otras opciones de envases plásticos, se ha descartado el polietileno de baja densidad y el PET por considerarse que no garantizan el nivel de impermeabilidad frente al vapor de agua que requiere el producto en desarrollo.

#### 8.2.0.0 PUESTA EN MARCHA.

El envase a usar es un frasco de polietileno de alta densidad fabricado por la Empresa Ferreti S.A. comercializado como “x 30 mL” pero que se verificó que contiene 40 mL. Como quiera que sea, se envasarán veinte comprimidos recubiertos los cuales se ubican comodamente en él.

Fue importante verificarlo por si en el futuro estos envases llegaran a ser adoptados dado que la presentación x 20 unidades posológicas parece muy probable.

A su vez, la tapa a usar fue una tapa para cierre por inducción provista por la Empresa Indupack la cual tiene diámetro número 28 – acorde con la boca del frasco de Ferreti – y está dentro del grupo de tapas “Farma” que la citada empresa importa.

Se pensó en la posibilidad de incluir bolsitas de sílica gel conjuntamente con los comprimidos en el envase pero finalmente se desechó porque complicaba no poco el envase primario, aunque podría ser una prueba útil a realizar en el futuro.

Los comprimidos fueron envasados y las tapas cerradas manualmente luego de lo cual se realizó el cierre por inducción. El mismo se efectuó con una máquina SUPER SEAL junior de Enercon, cedida gentilmente por la Empresa Técnica del Plata, representante en Uruguay de la Compañía ENERCON, líder mundial en equipos para cierre por inducción.

Se seleccionó la potencia máxima y se probaron diferentes tiempos con frascos vacíos: 0,5 ; 0,75 y 1 segundo. El mayor tiempo resultó excesivo lo cual se constató por olor a quemado, presencia de humo y por observación de la contratapa amarrada al separarla del frasco. Los dos tiempos inferiores parecieron aceptables y se prefirió elegir el de 0,75 segundos para mayor seguridad.

#### 8.3.0.0 DETERMINACION DE ATRIBUTOS a t = 0.

Los comprimidos envasados correspondieron a los graneles de los tres lotes pilotos que se encuentran en Laboratorio Athena guardados con doble bolsa de polietileno de alto micronaje y en barricas herméticas de material plástico.

El Anexo 30 muestra los resultados analíticos de los comprimidos empleados y las especificaciones originales de los mismos. Como se puede apreciar los tres lotes se encontraron bien dentro de especificaciones. De todos modos, al momento de comenzar el estudio el primer lote piloto llevaba 10 meses de liberado mientras que el segundo y tercero llevaban 7 meses de liberados.

Se promediaron los resultados de los tres lotes, obteniéndose resultados prácticamente iguales a las especificaciones originales, por lo tanto se tomarán las mismas como atributos de tiempo cero.

#### 8.4.0.0 FRECUENCIA DE EVALUACIÓN. (Ver 2.4.0.0)

Para la estabilidad acelerada se realizaron análisis a los tiempos de tres y seis meses. La ICH aconseja un tiempo más pero debió descartarse dada la pequeña cantidad de unidades que se pudo destinar al estudio, problema originado en la exigua cantidad de frascos que pudo obtenerse como muestra.

Para la estabilidad natural sin embargo, se procederá de acuerdo a lo que sugiere el MSP, que en este caso es menos exigente que la ICH, es decir se analizarán muestras a los 6, 12 y 24 meses.

#### 8.5.0.0 RESULTADOS

EL Anexo 31 muestra las planillas de estudio de estabilidad acelerada y natural en frasco de polietileno para los tres lotes. El Anexo 32 muestra las curvas de disolución para los tres lotes a lo largo del tiempo. Puede apreciarse que no se han completado exitosamente los estudios de estabilidad acelerada dado que en los dos últimos dos lotes los valores de  $f_2$  están por debajo de 50, no siendo así en el caso del primer lote. Este resultado es bien semejante al que se dio en el estudio de las estabilidades aceleradas en los envases de Alu-Alu. En base a los resultados obtenidos, no se continuó el estudio de estabilidad acelerada. Dado que se contaba con una exigua cantidad de frascos para cada lote resultó imposible encarar estudios de estabilidad intermedia. Sin embargo sí se continuó con los estudios de estabilidad natural.

Por razones de fuerza mayor solo se analizó el primer lote al cumplirse los 6 meses del estudio y ninguno de los tres lotes pudo ser analizado a los 12 meses del estudio. Sí fueron analizados los tres lotes a los 18 y 24 meses del estudio.

No fueron realizadas determinaciones de impurezas totales por las mismas razones por las cuales no se realizaron en los estudios estabilidad en envase Alu-Alu.

Al cumplirse los 24 meses de los estudios de estabilidad natural, se pudo constatar un ligerísimo aumento del tamaño de los comprimidos en los tres lotes. Todos los otros atributos del lote 6572 se encuentran dentro de especificaciones, incluso un valor de  $f_2$  interesante.

Por otro lado en el segundo y tercer lotes pilotos, se observan pequeñas grietas en la superficie de los comprimidos, se advierte una disminución de la dureza la cual escapa de especificaciones aun manteniendo valores adecuado desde el punto de vista farmacotécnico. Por último los  $f_2$  – aunque aceptables – se hallan muy cerca de 50.

En base a los resultados obtenidos puede pensarse que el frasco de polietileno de alta densidad sería aparentemente una alternativa adecuada de envase primario del producto que se ha desarrollado. De todos modos, antes de encarar la opción del uso de frasco de polietileno, para confirmar los resultados, se deberían realizar nuevos estudios de estabilidad natural sobre uno o más lotes industriales antes de lanzarlo al mercado. Demás está decir que en caso de realizarse estudios más completos se podrían hacer análisis de regresión de los atributos, lo cual fue imposible con los estudios preparatorios realizados, dada la exigua cantidad de datos disponible.

En base a los resultados obtenidos con los envases que se han utilizado se decide categóricamente el empleo del envase Alu-Alu como mejor opción.

-----

#### 9.0.0.0 BIBLIOGRAFIA

- 1) International Conference on Harmonization Q 1 A (R2)
- 2) MERCOSUR/ gmc / res53/96 “Estabilidad de productos Farmacéuticos”
- 3) “Blisterpackaging Materials for Pharmaceutical” de la Compañía SEPHA (<http://www.sepha.com/material.htm>)
- 4) Pentaplast [www.cpfilms.com](http://www.cpfilms.com)
- 5) Hueck Foils Pharmaceutical and Specialty Food Packaging [www.hueckfoils.com](http://www.hueckfoils.com)
- 6) International Conference on Harmonization Q1E
- 7) FRISCH SA [www.frisch.com.mx](http://www.frisch.com.mx)
- 8) LIXIS Lima 1368 Buenos Aires, Argentina [www.lixis.com](http://www.lixis.com)
- 9) WHO EXPERT COMITEE ON SPECIFICATION FOR PHARMACEUTICAL PREPARATIONS - Fortieth report (Geneva 2006) 10.Quality Assurance-Stability ; 10.1. Stability Testing Condition
- 10) Moore J and Flanner H: “Mathematical Comparison in Dissolution Profiles” Pharmaceutical Technology Jun 1996, 64-74
- 11) FDA: “Extended Release Oral Dosage Forms Developpment, Evaluation and Application of In Vitro - In Vivo Correlations. Cap.VII B “Determinación de especificaciones de disolución”
- 12) ENERCON INDUSTRIES CORP. W 140 N9572 Fountain Blvd. Menomonee Falls, WI 53052-0773; [www.enerconind.com](http://www.enerconind.com)
- 13) Allinson, Dansereau and Sakr: “The effects of packaging on the stability of a moisture sensitive compound”, International Journal of Pkarmaceutics 221 (2001) 49-56



## CAPITULO Nº 6

### ESTUDIO DE BIODISPONIBILIDAD

#### INDICE

- 1.0.0.0 INTRODUCCION Y FUNDAMENTACION TEORICA
  - 1.1.0.0 FARMACODINAMIA DE ACIDO VALPROICO E INDICACIONES DE USO
  - 1.2.0.0 FARMACOCINETICA DE ACIDO VALPROICO
  - 1.3.0.0 MERCADO FARMACEUTICO DE DIVALPROATO DE SODIO Y POSOLOGIAS RECOMENDADAS
  - 1.4.0.0 JUSTIFICACION DE UN PRODUCTO DE LIBERACION PROLONGADA ALTERNATIVO DE DIVALPROATO DE SODIO
  
- 2.0.0.0 FUNDAMENTACION TEORICA DEL PROTOCOLO DE INVESTIGACION LLEVADO A ACABO
  
- 3.0.0.0 CONTROL DE LA VARIABILIDAD DEL ENSAYO Y CRITERIO UTILIZADO PARA DETERMINAR LA INEQUIVALENCIA BIOFARMACEUTICA
  
- 4.0.0.0 PROTOCOLO EXPERIMENTAL
  - 4.1.0.0 OBJETIVO
  - 4.2.0.0 FASE CLINICA
    - 4.2.1.0 Voluntarios
      - 4.2.1.1 Enrolamiento de voluntarios
      - 4.2.1.2 Criterios de inclusión
      - 4.2.1.3 Criterios de exclusión
      - 4.2.1.4 Confidencialidad
      - 4.2.1.5 Listado de eventos
      - 4.2.1.6 Deserción del estudio
    - 4.2.2.0 Diseño experimental
      - 4.2.2.1 Forma de administración
      - 4.2.2.2 Numero de sujetos
      - 4.2.2.3 Dosis
      - 4.2.2.4 Alimentación
      - 4.2.2.5 Muestreo
      - 4.2.2.6 Internación
      - 4.2.2.7 responsabilidades
  - 4.3.0.0 FASE ANALITICA Y ESTADISTICA
    - 4.3.1.0 Determinación de concentraciones plasmáticas de acido valproico
    - 4.3.2.0 Tratamiento de datos
      - 4.3.2.1 Análisis farmacocinético
      - 4.3.2.2 Análisis estadístico
  
- 5.0.0.0 RESULTADOS



6.0.0.0 DISCUSION

7.0.0.0 CONCLUSIONES

8.0.0.0 BIBLIOGRAFIA

#### 1.0.0.0. INTRODUCCION Y FUNDAMENTACION TEORICA

El presente Capítulo fue desarrollado bajo la supervisión académica del Prof. Dr. Pietro Fagiolino en carácter de Investigador Principal. Contó con el apoyo de la Prof. Dra. Marta Vázquez como supervisora Analítica, la Dra. Mónica Vega como Supervisora Clínica, la Dra. Silvia Ruiz como Investigadora Médica y el tesista Quím. Farm. Omar Martín como responsable del desarrollo farmacotécnico.

#### 1.1.0.0 FARMACODINAMIA DE ACIDO VALPROICO E INDICACIONES DE USO <sup>[1]</sup>

El ácido valproico está indicado en el tratamiento de las crisis convulsivas parciales complejas, aisladas o asociadas a otras formas de epilepsia. También es utilizado en la terapéutica de las crisis de ausencias simples y complejas. Otras indicaciones de esta sustancia son: tratamiento preventivo de la migraña y tratamiento de la manía con desorden bipolar.

Su amplio espectro de acción puede atribuirse a múltiples mecanismos. Por un lado está el aumento de las concentraciones del neurotransmisor ácido gama-aminobutírico (GABA) en la sinapsis interneuronal, debido a la activación de su biosíntesis o a la inhibición de su metabolismo por el ácido valproico. Por otro lado, la inhibición de los canales de sodio y bloqueo de los canales de calcio a nivel talámico, complementan el perfil farmacodinámico

No obstante los beneficios que este fármaco produce, presenta serios efectos adversos, principalmente a nivel hepático, gastrointestinal y sanguíneo. Trombocitopenia y pancreatitis hemorrágica han sido episodios graves descritos en la bibliografía. También se agregan como efectos secundarios, aquellos derivados de su acción a nivel del sistema nervioso: somnolencia, mareos, diplopía, etc.

Un hecho relevante que pautó el objetivo de desarrollar un producto de liberación prolongada es que tanto los efectos terapéuticos como adversos guardan relación con la dosis, o dicho de otra forma, con las concentraciones que alcanza el fármaco en los diferentes sitios de acción. Por esta razón fue esencial promover la modulación del perfil de exposición al fármaco a lo largo del tiempo, evitando que se alcanzaran altas o bajas concentraciones que pudieran originar toxicidad o ineficacia, respectivamente. En este sentido, la reseña farmacocinética que sigue es de gran importancia para comprender el desarrollo tecnológico propuesto.

#### 1.2.0.0 FARMACOCINÉTICA DE ÁCIDO VALPROICO <sup>[2]</sup>

La administración intravenosa en dosis única de ácido valproico permite asumir un modelo bicompartimental para la disposición del fármaco en el ser humano. Una semivida de eliminación estimada en 13 horas y una semivida de disposición rápida de aproximadamente 1 hora, explican el decaimiento biexponencial de las concentraciones plasmáticas del fármaco.

Un volumen de distribución cercano a los 9 litros y una unión a proteínas plasmáticas de 90%, completan los datos más importantes que refieren a su distribución desde el plasma sanguíneo. El fármaco es principalmente eliminado por metabolización hepática, y su excreción renal es insignificante (cerca del 2% de la dosis administrada). La inconstante tasa de unión con la albúmina, observada en el rango de concentraciones terapéuticas, hace que la depuración sea variable durante la administración crónica.

La administración oral de las sales derivadas del ácido valproico presentan una biodisponibilidad alta (cerca al 100%), y una velocidad de absorción variable que depende de la forma farmacéutica utilizada. Formas líquidas o comprimidos no recubiertos (liberación inmediata: LI) alcanzan el máximo de concentración plasmática próximo a la hora de administrados. Comprimidos con recubrimiento entérico (liberación retardada: LR) presentan un máximo de concentración entre las 3 y 7 horas post-dosis, principalmente debido a un variable vaciamiento gástrico, y por tanto variable latencia para observar niveles sanguíneos del fármaco.

Los medicamentos que liberan el principio activo de manera prolongada (LP) exhiben una pérdida de biodisponibilidad y un lento proceso de absorción. Se retrasa el tiempo en alcanzar la máxima concentración plasmática, pero sobre todo se reduce sensiblemente dicha concentración.

Finalmente, resulta importante consignar que para el tratamiento de la epilepsia las concentraciones plasmáticas efectivas y seguras se comprenden entre 50 y 100 mg/L. Aún cuando está comprobado que cada paciente presenta su propio rango terapéutico, la distancia media entre un margen y otro hace que la utilización clínica de este principio activo muestre de moderado a alto riesgo sanitario si no se evita la importante oscilación de concentraciones durante la administración de formas farmacéuticas de liberación inmediata, o de liberación retardada.

#### 1.3.0.0 MERCADO FARMACEUTICO DE DIVALPROATO DE SODIO Y POSOLOGIAS RECOMENDADAS

El divalproato de sodio, también llamado divalproex sódico, constituye la materia prima más difundida en la actualidad como ingrediente activo de las formas farmacéuticas sólidas a base de ácido valproico. El Laboratorio Abbott comercializa a nivel mundial diferentes productos conteniendo dicho ingrediente: 1) Depakote (comprimidos LR, con recubrimiento gastrorresistente: *delayed release*); 2) Depakote Sprinkle (cápsulas con partículas recubiertas); 3) Depakote ER (comprimidos LP, *ER: extended release*).

En el mercado uruguayo los productos de Abbott se venden con la marca VALCOTE. Coexisten otros medicamentos conteniendo divalproato de sodio: 1) DI-DPA del Laboratorio Athena (comprimidos LI); 2) VALNAR del Laboratorio Ivax (comprimidos LR).

Según la literatura científica <sup>[3]</sup>, el producto LP de Abbott aporta el beneficio de permitir administrar dosis que se reiteran cada 24 horas, sin aumentar la oscilación pico-valle de concentraciones plasmáticas de valproico, incluso disminuye levemente en comparación con los tratamientos crónicos que utilizan formulaciones convencionales (LI o LR) cada 12 horas. La ventaja más promocionada es que el paciente mejora su adhesión al tratamiento, en virtud de que la administración de dosis una vez al día es más confortable y menos proclive al olvido de su ingesta.

Sin embargo, el producto LP administrado una vez al día produjo una pérdida de biodisponibilidad de 11 a 19 % respecto al producto LR administrado dos veces al día. Esta situación ha motivado un importante esfuerzo por parte de Abbott, en instruir a los médicos para que tomen la precaución de incrementar entre 8-20% la dosis diaria <sup>[2]</sup> cuando se cambia desde la posología cada 12 horas que viene llevando el paciente con el producto LR, a la posología cada 24 horas con el producto LP.

Un análisis más profundo <sup>[4]</sup>, en donde se toma en cuenta la saturación de la unión a la albúmina que presenta el ácido valproico, establecería una pérdida de biodisponibilidad oral aún más pronunciada, estimada en 25%.

#### 1.4.0.0 JUSTIFICACION DE UN PRODUCTO LP ALTERNATIVO DE DIVALPROATO DE SODIO

La hipótesis más plausible que explicaría la mencionada pérdida de biodisponibilidad en los productos LP, se presume que sea la inadecuada prolongación de la disolución del ingrediente activo en el tracto intestinal. Investigaciones de la propia Empresa establecen como meta un patrón de liberación que se prolongaría hasta las 22 horas <sup>[5]</sup>, con lo cual asegurarían un nivel mínimo de concentraciones plasmáticas luego de cesar la entrega de droga desde la forma farmacéutica, es decir 24 horas después de administrada la dosis, sin dar tiempo a un fuerte descenso de niveles y por tanto no distanciarse mucho de la concentración máxima.

Sin embargo, el correcto propósito perseguido no tuvo en cuenta que la velocidad de absorción de valproico es muy dependiente de su grado de ionización. Cuanto más se prolongue la liberación, más lejos en el tracto digestivo se producirán las últimas entregas de principio activo, en porciones de dosis que serán más ionizadas por el medio alcalino intestinal, y por lo tanto menos absorbibles.

Soporta esta hipótesis la observación de que el producto LP de Abbott incrementa su biodisponibilidad cuando se coadministra con comida <sup>[6]</sup>. El más lento tránsito gastrointestinal permite que la disolución de divalproato de sodio se cumplimente en zonas del intestino más aptas para la absorción sistémica.

A los efectos de subsanar estos problemas de biodisponibilidad y de dosis diaria, cuando se cambia de formulación, y dado que la administración de medicamentos dos veces al día no entraña un verdadero problema de adherencia en pacientes acostumbrados al tratamiento con las formulaciones convencionales, se ha desarrollado un producto LP (medicamento TEST) de divalproato de sodio cuyo objetivo tecnológico fue la liberación del ingrediente activo durante 12 horas a velocidad constante <sup>[7]</sup>.

La virtud del producto LP alternativo (TEST) consistiría en reducir sensiblemente la oscilación pico-valle de concentraciones plasmáticas del fármaco, sin perder biodisponibilidad, permitiendo de este modo aumentar el perfil de seguridad y eficacia de los tratamientos con valproico y facilitar el cambio de LR a LP en el paciente, durante la práctica clínica.

La Figura 1 ilustra el desempeño farmacocinético que se espera del producto TEST, en comparación con los perfiles ya conocidos de VALCOTE (liberación retardada) y VALCOTE ER (liberación prolongada) del Laboratorio Abbott, cuando son administrados en iguales dosis diaria durante tratamientos crónicos: VALCOTE 500 mg cada 12 horas, y VALCOTE ER 1000 mg cada 24 horas.

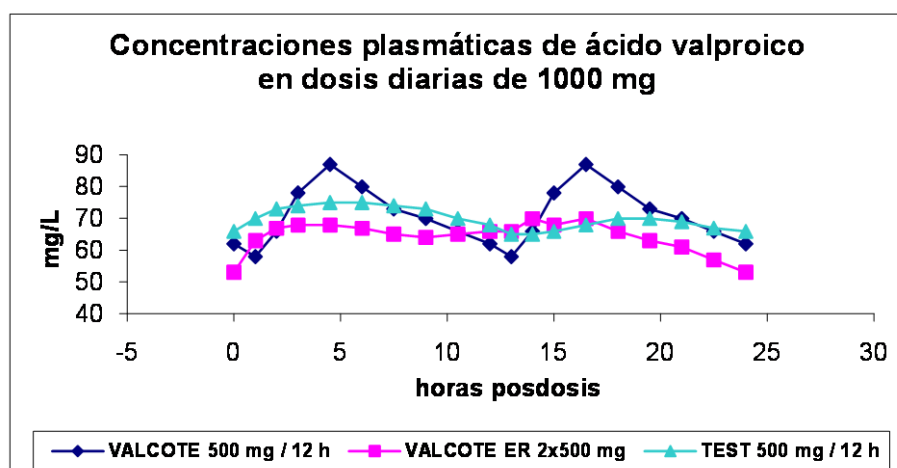


Figura 1

Puede advertirse de la figura 1, como el nivel plasmático de ácido valproico decae abruptamente a partir de las 16-18 horas post-dosis de VALCOTE ER, delatando una absorción interrumpida o fuertemente disminuida. Se espera en cambio, que el perfil del producto TEST muestre menos amplitud máximo-mínimo, además de niveles plasmáticos relativamente más altos que VALCOTE ER.

#### 2.0.0.0 FUNDAMENTACION TEORICA DEL PROTOCOLO DE INVESTIGACION LLEVADO A CABO

Los estudios de bioequivalencia tienen como objetivo demostrar la intercambiabilidad entre productos similares, es decir entre medicamentos equivalentes farmacéuticos (iguales formas farmacéuticas, conteniendo iguales dosis de iguales ingredientes activos) o entre alternativas farmacéuticas (dos medicamentos conteniendo similares dosis molares de la parte activa de sus respectivos ingredientes activos). Dicha intercambiabilidad significa que los productos bioequivalentes presentarán similares biodisponibilidades (equivalencia biofarmacéutica) tras la administración en idénticos planes posológicos (dosis única o dosis múltiple). El término similar sustituye al término igual, en tanto incorpora el concepto de apartamiento permitido entre ambos productos, expresado estadísticamente bajo la forma de intervalos de confianza.

La equivalencia biofarmacéutica presupone que los productos también serán equivalentes terapéuticos (similar farmacodinamia entre los productos), pero es más una aspiración que una conclusión derivada del estudio experimental que habitualmente se lleva a cabo. La investigación de bioequivalencia se basa en un procedimiento que mide concentraciones del fármaco en los fluidos corporales que reciben al ingrediente activo desde la unidad posológica, y que están a su vez en estrecho contacto con los sitios de acción.

La sangre, y en particular el plasma sanguíneo, por ser un fluido de conexión entre todos los órganos de la economía, ha sido un apto sitio donde medir las concentraciones de principio activo absorbido, y sistémicamente disponible. Siendo la biodisponibilidad el objeto de evaluación, tanto la cantidad como la velocidad de ingreso de fármaco al medio interno es lo que debe determinarse a partir de los perfiles plasmáticos de exposición al mismo.

No obstante, es preciso mencionar que el ensayo de bioequivalencia puede tener como meta demostrar la inequivalencia entre los productos. Por lo tanto el protocolo debe precisar este objetivo y establecer la forma en que será concluida dicha cualidad del producto Test, respecto al producto Referencia.

Tal fue el caso para el presente estudio, en donde se pretendió demostrar que el producto desarrollado (TEST) es un medicamento de liberación prolongada, teniendo como atributos: 1) la misma fracción de dosis absorbida que el producto convencional VALCOTE (REFERENCIA), y 2) una velocidad de absorción más lenta de ácido valproico.

El diseño experimental contempló administraciones de TEST y de REFERENCIA en dosis únicas bajo condiciones de ayuno. Con ello se pretendió evitar que los voluntarios estuviesen expuestos a altos niveles de fármaco durante un tiempo prolongado, como sería el caso de un diseño en dosis múltiple. Pero por otro lado también, y en virtud de que el ácido valproico presenta una depuración concentración dependiente debido a la saturación de su unión con la albúmina, se evitó que las altas concentraciones pudieran modificar el *clearance* de la droga, y así impedir la correcta evaluación de biodisponibilidad.

La ingesta de las dosis sin comida impidió la retención del producto TEST en las zonas más propicias para la absorción de ácido valproico, es decir en las primeras porciones del tracto digestivo. De esta forma se buscó que el resultado del estudio reflejase mejor las características de absorción del producto, sin que mediara otra circunstancia que no fuese la propia tecnología empleada en su fabricación.

No interesó en este estudio comparar el producto TEST contra el producto VALCOTE ER (o DEPAKOTE ER), dado que pretende salir al mercado no compartiendo los mismos atributos. La propuesta de uso para el medicamento TEST es administrar cada 12 horas (2 veces al día), en lugar de administrar cada 24 horas (1 vez al día) como lo pregona el medicamento VALCOTE ER. La mejora en cuanto a cantidad absorbida del producto TEST se pretendió demostrar por vía indirecta, dado que se usó la misma referencia que VALCOTE ER utilizara para salir al mercado (VALCOTE).

Desde el punto de vista de la seguridad para los voluntarios, no se corrió con ningún riesgo adicional al que ya presentaba la referencia VALCOTE, dado que el producto de liberación prolongada que se puso a prueba no contenía más cantidad de principio activo. Ambos, TEST y REFERENCIA, contienen 500 mg de fármaco. Una eventual falla del proceso lento de disolución *in vivo*, hubiera aparejado una liberación de ingrediente activo a lo sumo similar al producto REFERENCIA (tanto en cantidad disuelta como en velocidad de disolución). En el mercado uruguayo ya existe un medicamento conteniendo divalproato de sodio de liberación inmediata (DI-DPA, Laboratorio Athena), el cual presenta una disolución aún más rápida que VALCOTE, en el entendido de que no tiene recubrimiento entérico y por tanto el proceso de liberación ya comienza en el estómago. El producto DI-DPA cubre un buen sector del mercado antiepiléptico uruguayo sin reportar inconvenientes en este sentido.

El producto TEST que se sometió a ensayo contó con todas las garantías derivadas de las buenas prácticas de fabricación, ya que los lotes de estudio fueron fabricados en escala de comercialización, utilizando equipamiento, instalaciones y operarios, de una Industria Farmacéutica instalada y habilitada por el Ministerio de Salud Pública. Las materias primas, tanto de ingrediente activo como de excipientes, son las utilizadas habitualmente en la fabricación de medicamentos para seres humanos, siguiendo los controles propios de esta industria.

En suma, la investigación de bioequivalencia fue llevada a cabo administrando en voluntarios sanos divalproato de sodio, en dosis únicas equivalentes a 500 mg de ácido valproico de REFERENCIA LR y de TEST (supuestamente LP), en forma aleatoria, cruzada y compensada. El ensayo clínico no implicó ningún riesgo para los voluntarios, derivado tanto de los productos administrados, como de la dosis y forma de administración.

El resultado esperado tras finalizar este estudio se ilustra en la Figura 2, en donde se aprecia para el medicamento TEST un significativo retraso en obtener la concentración máxima (T<sub>max</sub>: tiempo de máxima concentración), un significativo descenso en dicha concentración máxima (C<sub>max</sub>), y aunque no sea inmediato de advertir de la figura, una similar área bajo la curva de concentraciones desde cero a infinito (AUC).

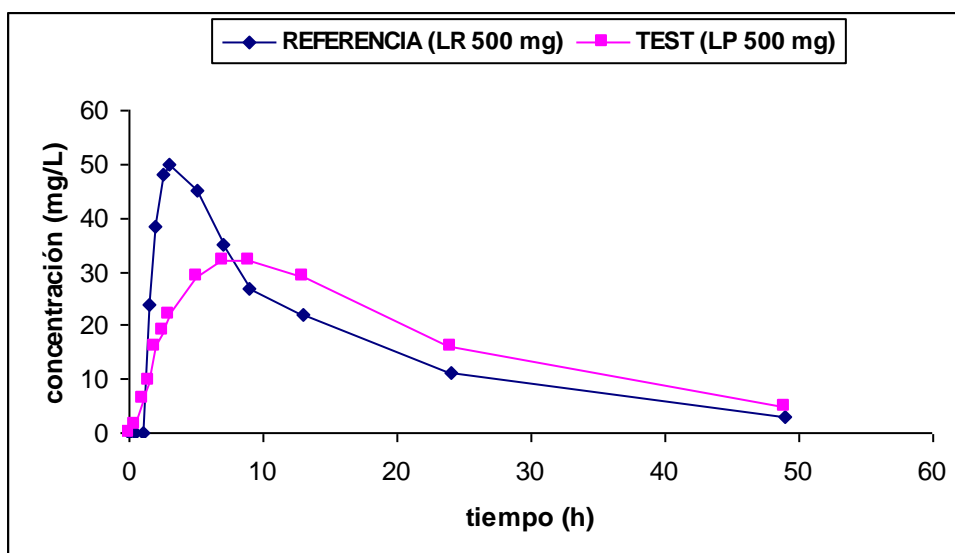


Figura 2

### 3.0.0.0 CONTROL DE LA VARIABILIDAD DEL ENSAYO Y CRITERIO UTILIZADO PARA DETERMINAR LA INEQUIVALENCIA BIOFARMACEUTICA

La variabilidad juega un rol muy importante en la toma de decisiones. Es crítico para concluir bioequivalencia, dado que con la varianza residual del ensayo (calculado por Análisis de la Varianza: ANOVA) se construyen los intervalos de confianza para el cociente T/R (test / referencia) de parámetros (C<sub>max</sub> o AUC) medios, y éstos deben ser incluidos en el intervalo de bioequivalencia [0,8-1,25]. Parece no ser tan crítico para la bioinequivalencia, dado que los intervalos que debieran incluir dicho cociente T/R serían mucho más amplios: [0-0,8] o [1,25-infinito]. Sin embargo deben tomarse algunos recaudos para evitar situaciones de indefinición.

En cualquiera de los casos, equivalencia o inequivalencia, la meta debe ser reducir lo más posible la variabilidad residual del ensayo. Contribuyentes habituales en el error residual son: 1) variabilidad analítica; 2) variabilidad aportada por el plan de muestro; 3) variabilidad proveniente del sistema individuo - producto Test; 4) variabilidad proveniente del sistema individuo - producto Referencia; 5) variabilidad interindividual en el discernimiento entre Test y Referencia; entre otras fuentes. Respecto a los contribuyentes 1 y 2, se tomaron las mayores precauciones al poner en práctica métodos analíticos y protocolos de muestreo apropiados.

Los puntos 3) y 4) resultan, en este caso, poco relevantes si tenemos en cuenta la cinética de disposición de ácido valproico. La variabilidad en la unión a proteínas plasmáticas no contribuye a expandir la dispersión de resultados. El inconveniente mencionado de posible ocultamiento de diferencias en biodisponibilidad quedó a resguardo trabajando en dosis única. Tampoco es de alto riesgo la variabilidad proveniente de diferentes tasas de metabolización que los sujetos presentasen sobre la droga, dado que el impacto estaría dado en la eliminación sistémica concentración-dependiente, que sería en todo caso difícil de observar en dosis única, y quizás compensable por la variable tasa de unión a la albúmina. Donde mayormente incide este aspecto de metabolización es en los casos de fármacos con baja biodisponibilidad por eliminaciones presistémicas, situación que no se verifica para valproico.

Por otro lado, los puntos 3) y 4) son parte del objetivo de evaluación, en la medida que la variabilidad sea un atributo de los medicamentos. Por consiguiente importa no ocultarla, sino estimarla despojada de contribuyentes aleatorios fruto de las condiciones experimentales no controladas.

La variabilidad que pudiera provenir del individuo, en tanto su capacidad para disolver al fármaco desde el medicamento y para mover el mismo a lo largo del tracto digestivo, podría ocasionar alguna contribución relevante y distintiva en el rendimiento de los productos. A los efectos de poder evaluar esta circunstancia favorable al estudio, y controlar su impacto negativo en el arribo de conclusiones, se reclutaron voluntarios de ambos sexos en número equilibrado.

El punto 5) es subsidiario de los dos anteriores. El diseño experimental comentado en el párrafo precedente abre perspectiva para un sistemático estudio considerando el género de los individuos como causa de esta variabilidad, que a su vez impacta en el centrado de los intervalos de confianza.

Los aspectos 3), 4) y 5) se proyectan a los parámetros evaluados, C<sub>max</sub> y AUC, de manera diferente. La variabilidad en AUC está determinada por el variable porcentaje de la dosis absorbida, en tanto que la variabilidad en C<sub>max</sub> está determinada a la vez por la variable dosis absorbida y por la variable velocidad de absorción. Es de presumir que C<sub>max</sub> contenga una varianza residual más grande que AUC por estas razones. Por lo tanto una alternativa fue evaluar el parámetro C<sub>max</sub>/AUC, el cual elimina la contribución de dosis absorbida, permitiendo así determinar la velocidad de absorción de manera menos variable.

No obstante lo dicho previamente, corresponde agregar que, por tratarse de un dato puntual, C<sub>max</sub> conlleva la variabilidad analítica a un extremo de eventual riesgo. Esto se debe a que las muestras fueron analizadas sin replicado, y por tanto la variabilidad es mayor que la reportada en el estudio de validación analítica (coeficiente de variación de 4% para una concentración de 24 mg/L), la cual refiere al valor medio de 6 mediciones. Con este argumento, pero principalmente con el objetivo de tener una mejor expresión del proceso de absorción, se trabajó otro parámetro de exposición como el área bajo la curva de concentraciones plasmáticas de ácido valproico *vs* tiempo, comprendida entre el tiempo de latencia (T<sub>0</sub>) y 6 horas posteriores (AUC<sub>T<sub>0</sub>-(T<sub>0</sub>+6)</sub>). De esta manera se tiene una mejor apreciación del ascenso de concentraciones, y no solamente del punto final a que se arriba con la absorción del fármaco (C<sub>max</sub>). El área parcial fue determinada por un conjunto de 6 puntos, haciendo que su cálculo reduzca sensiblemente la contribución analítica en la variabilidad del parámetro. A los efectos de quitar la variabilidad en la dosis absorbida, se utilizó el parámetro AUC<sub>T<sub>0</sub>-(T<sub>0</sub>+6)</sub>/AUC<sub>0-inf</sub> en analogía con C<sub>max</sub>/AUC<sub>0-inf</sub>. En suma, este cociente de áreas tiene un componente de variabilidad netamente condicionado por la cinética del proceso, evaluando así mejor la velocidad de absorción, y por consiguiente fue seleccionado en sustitución de C<sub>max</sub>/AUC<sub>0-inf</sub>.

Dado que el estudio tuvo como una de sus metas verificar similares dosis absorbidas de TEST y REFERENCIA, el criterio que se utilizó para demostrar este objetivo fue que el intervalo de confianza 90% para el cociente T/R de medias AUC se comprendiera en el intervalo [0,8-1,25].



Para concluir que el producto TEST presenta menor velocidad de absorción que el producto REFERENCIA, se utilizó el criterio de verificar que el intervalo de confianza 90% para el cociente T/R de medias ( $AUC_{T_0-(T_0+6)}/AUC_{0-inf}$ ) se ubicase totalmente por debajo de 0,8. Complementaron este criterio la observancia de diferencias significativas entre T y R para  $(T_{max}-T_0)$  y para  $T_0$ .

#### 4.0.0.0 PROTOCOLO EXPERIMENTAL

##### 4.1.0.0 OBJETIVO

El objetivo del estudio fue determinar si dos medicamentos conteniendo 500 mg de ácido valproico, bajo la forma de divalproato de sodio, son bioinequivalentes, es decir presentan disímiles biodisponibilidades cuando se administran por vía oral.

Los productos comparados fueron:

Forma A - TEST (LP): Comprimidos conteniendo divalproato de sodio en dosis equivalente a 500 mg de ácido valproico, desarrollados para liberar en forma prolongada el ingrediente activo, de manera que la absorción simule una cinética de orden cero. El análisis de contenido rindió 492 mg de ácido valproico.

Forma B - RERERENCIA (LR): Comprimidos con recubrimiento entérico conteniendo 500 mg de ácido valproico en comercializados por el Laboratorio Abbott con la marca VALCOTE. El análisis de contenido rindió 501 mg de ácido valproico.

Se evaluaron *in vivo* los perfiles plasmáticos de ácido valproico, determinándose la biodisponibilidad relativa entre ambos. Los resultados del ensayo pretenden catalogar al producto TEST como medicamento de liberación prolongada de ácido valproico.

#### 4.2.0.0 FASE CLINICA

##### 4.2.1.0 Voluntarios

###### 4.2.1.1 Enrolamiento de Voluntarios

Como indica el término, la inclusión del sujeto fue enteramente voluntaria, debiendo firmar un consentimiento informado (Anexo 1), luego de una adecuada explicación de las etapas del estudio, de los objetivos, de los posibles efectos secundarios y de la conducta que debía guardar durante su participación (Anexo 2). A los efectos de compensar pérdidas de jornales de trabajo y/o tiempo de su actividad privada, recibió un reembolso económico.

Los voluntarios fueron evaluados médicamente a los efectos de descartar las patologías mencionadas en los criterios de inclusión, y cualquier otra cualidad que pudiera hacer fracasar los objetivos del estudio (a decisión del Investigador Principal). Se les practicaron los exámenes bioquímicos que se mencionan en el Anexo 4 antes de ser aceptados como voluntarios sanos. Algunos de esos exámenes fueron reiterados al

finalizar sus participaciones en el estudio, con el objetivo de verificar que el ensayo no provocó alteraciones bioquímicas en los sujetos.

#### 4.2.1.2 Criterios de inclusión

- Haber firmado el Consentimiento Informado previa lectura y comprensión de este Protocolo.
- Haber presentado adecuadas pruebas de evaluación médica cardiológica y general y Laboratorio sin inconvenientes. Ver anexos 3 y 4.
- Poseer una edad entre 18 y 50 años.
- Ambos sexos.
- En el caso de mujeres, estar al momento del ensayo entre 7 y 15 días después de haberse presentado la menstruación.

#### 4.2.1.3 Criterios de exclusión

- Apartarse de los criterios de inclusión.
- Mujeres cursando embarazo.
- Recibir tratamiento medicamentoso (excepto anticonceptivos).
- Beber diariamente más de 250 mL de vino, más de 500 mL de cerveza, o equivalente en bebidas alcohólicas.
- Presentar alguna patología al momento del estudio.

#### 4.2.1.4 Confidencialidad

- Los nombres de las Empresas Farmacéuticas elaboradoras de las Formas Test y Referencia fueron desconocidos por el voluntario. Los resultados de los exámenes médicos y bioquímicos practicados a los sujetos fueron dados a conocer a los voluntarios, y serán guardados confidencialmente por el Investigador Principal del Estudio.

#### 4.2.1.5 Listado de eventos

- El voluntario dispuso de una planilla en la cual podía anotar los efectos que según su criterio sintiera y ameritara destacar, indicando hora de comienzo y duración. El Investigador Médico hizo constar las observaciones clínicas en cada voluntario.

#### 4.2.1.6 Deserción del estudio

- El voluntario que por razones personales decidiera retirarse del estudio gozaba de todo su derecho, debiendo anotar en su planilla, en lo posible, las causas que lo motivasen.
- No fue quitado del estudio ningún voluntario por presentar efectos no deseados derivados del medicamento administrado, o derivados de las condiciones operativas (ej. extracción de muestra).
- No fue quitado del estudio ningún voluntario por no cumplir con sus obligaciones según el diseño experimental.
- Ningún voluntario abandonó el estudio por padecer enfermedades o por recibir algún otro fármaco que atendiera esta situación.

#### 4.2.2.0 Diseño Experimental

##### 4.2.2.1 Forma de administración

El estudio de biodisponibilidad relativa se efectuó por administración en dosis única de ambas formas farmacéuticas (forma TEST y forma REFERENCIA) según un diseño aleatorio, cruzado y compensado. Cada voluntario recibió 2 dosis (una de cada producto) en horas de la mañana (entre 08:00 y 08:30), separadas 7 días. Las administraciones de las dosis se realizaron luego de 8 horas de ayuno.

##### 4.2.2.2 Número de Sujetos

El total de voluntarios fue de 14 sujetos. Se recabaron datos antropométricos de los mismos: edad, sexo, peso, altura; como así también hábito de fumar y otros, y uso de anticonceptivos orales.

##### 4.2.2.3 Dosis

Se administraron las formas TEST y REFERENCIA en la dosis de 500 mg con 200 mL de agua según la secuencia aleatoria adjudicada a cada voluntario en la primer semana (igual número de sujetos recibieron Test y Referencia). En la segunda etapa, los sujetos que habían recibido la forma Test recibieron la forma Referencia, y viceversa.

##### 4.2.2.4 Alimentación

Los voluntarios comparecieron el primer día del estudio, en cada semana del ensayo, con un ayuno no menor a 8 horas (en dicho lapso solo les fue permitido la ingesta de agua). Los voluntarios no desayunaron. Cuatro horas después de haberse administrado el fármaco, recibieron un almuerzo estándar consistente en 1 milanesa al pan, un postre lácteo o fruta y un vaso de agua. Cuatro horas después (8 horas post-dosis), una merienda consistente en 2 bizcochos, un vaso de leche o un yogurt y agua. A las 12 horas de administrada la dosis cenaron una porción de pasta con tuco o salsa, un postre lácteo o fruta y un vaso de agua. En el segundo día, luego de tomada la primer muestra (a las 24 horas post-dosis), el voluntario desayunó 2 bizcochos, un vaso de leche o yogurt y agua. Luego continuó de modo ambulatorio, presentándose a las 36 horas post-dosis habiendo respetado los horarios de las comidas mencionadas anteriormente (pero no necesariamente los contenidos de éstas). Para la última muestra (48 h post-dosis, tercer día) el voluntario volvió a concurrir en ayunas. Todas las comidas fueron iguales para todos los voluntarios, e iguales en las dos semanas del estudio.

No se permitió ingerir jugos de fruta en cualquiera de sus variantes, incluyendo bebidas gaseosas que los contuvieran. Se permitió beber agua a partir de las 2 horas post-dosis, según necesidad.

##### 4.2.2.5 Muestreo

Se tomaron muestras sanguíneas (no menores a 5 mL) de la vena antecubital mediante cánula intravenosa, a los siguientes tiempos: 0 – 1 – 2 – 3 – 4 – 5 – 6 – 7 – 8 – 10 – 12 – 16 horas post-dosis. Luego por punción venosa se tomaron muestras a las 24 – 36 y 48 horas post-dosis. La sangre se recogió en tubos con mínima cantidad de heparina. Se centrifugó la sangre y el plasma se guardó a -20°C, hasta el momento del análisis. Para la muestra a tiempo cero se extrajo 10 mL de sangre, ya que el plasma fue utilizado como matriz para la preparación de la curva de calibración del día que correspondía el análisis de las muestras del respectivo voluntario.

#### 4.2.2.6 Internación

El día de cada administración, los voluntarios permanecieron internados en el centro asistencial del Banco de Prótesis (Avenida Italia 5286, Montevideo). El lugar contaba con camas, con gabinetes higiénicos, además de privacidad y elementos que permitieron una confortable internación sin estrés. Se tuvo prevista una rápida intervención médica en caso de que fuese necesaria.

#### 4.2.2.7 Responsabilidades

El Supervisor de la Fase Clínica fue responsable de que el protocolo, tal cual es descrito en este documento, fuera implementado. Tuvo a su cargo la coordinación de todas las tareas involucradas en los subtítulos 4.2.1.0 (Voluntarios) y 4.2.2.0 (Diseño Experimental).

El Investigador Médico fue responsable por el estado sanitario de cada voluntario participante del estudio, a los cuales vigiló periódicamente durante el día de internación en cada semana del ensayo clínico, y en los momentos de obtención de muestras sanguíneas.

### 4.3.0.0 FASE ANALITICA Y ESTADISTICA

#### 4.3.1.0 Determinación de concentraciones plasmáticas de ácido valproico

La química analítica de concentraciones de ácido valproico se realizó mediante adaptación de la técnica descrita en el artículo publicado en: *Journal of Chromatography B*, 830: 368-371 (2006)<sup>[8]</sup>.

La validación del método y su correcta aplicación a las muestras obtenidas de los voluntarios ha sido responsabilidad del Supervisor Analítico del Estudio.

#### 4.3.2.0 Tratamiento de datos

##### 4.3.2.1 Análisis farmacocinético

Se determinaron a partir de las curvas experimentales de concentración plasmática de ácido valproico en función del tiempo, los siguientes parámetros farmacocinéticos:

C<sub>max</sub>: Concentración máxima.

T<sub>max</sub>: Tiempo de máxima concentración.

T<sub>0</sub>: Tiempo de latencia.

AUC[T<sub>0</sub>-(T<sub>0</sub>+6)]: Area bajo la curva desde T<sub>0</sub> hasta 6 h después.

AUC[0-48]: Area bajo la curva desde 0 hasta 48 h.

AUC[0-inf]: Area bajo la curva desde 0 hasta infinito.

Dichos parámetros fueron obtenidos en forma experimental. Se computaron C<sub>max</sub> y T<sub>max</sub> experimentales y las AUC se estimaron por el método de los trapecios, hasta las 6 horas posteriores al tiempo de latencia, y hasta 48 horas o el último tiempo de concentración cuantificable. La extrapolación hasta infinito se hizo mediante la ecuación monoexponencial de la fase de eliminación, utilizando para calcular el tramo extrapolado la concentración de 48 h interpolada de la recta de regresión final (Ln C vs t). A los efectos de este estudio, dicha ecuación monoexponencial se determinó con los datos obtenidos luego de 12 horas de administrados los comprimidos (16, 24, 36 y 48 h). El tiempo de latencia, T<sub>0</sub>, se computó como aquel tiempo experimental que precedió al primer punto con concentración cuantificable. T<sub>max</sub> fue corregido, restándole T<sub>0</sub>.

A los efectos de eliminar la contribución de la cantidad absorbida en los parámetros Cmax y AUC[To-(To+6)], se los dividió por AUC[0-inf].

#### 4.3.2.2 Análisis estadístico

Se analizó la distribución estadística de cada parámetro farmacocinético: Cmax, AUC[To-(To+6)], AUC[0-48], AUC[0-inf], Cmax/AUC[0-inf], AUC[To-(To+6)]/AUC[0-inf]. De obtenerse distribución normal se aplicó ANOVA a cada uno de ellos.

**ANOVA:** Análisis de la varianza, en dos vías, con tres fuentes de variación: Sujetos (incluyendo secuencias TR y RT), Tratamientos (TEST y REFERENCIA), Períodos (semanas I y II). Cálculo de varianza residual y coeficiente de variación (desviación estándar residual / media aritmética forma REFERENCIA).

**Intervalos de confianza:** Se aplicó el ANOVA sobre los mencionados parámetros transformados logarítmicamente, utilizando la varianza residual del ANOVA para calcular el intervalo de confianza del cociente T/R de medias geométricas de parámetros.

**T-Wilcoxon:** Es un test no paramétrico similar al test Student para series apareadas cuando la distribución es no normal. Se aplicó para evaluar (Tmax – T<sub>0</sub>) y T<sub>0</sub>.

Independientemente del análisis estadístico utilizado para concluir sobre la bioinequivalencia entre TEST y REFERENCIA, se estimaron las medias, desviaciones estándares y coeficientes de variación, para cada parámetro y forma farmacéutica ensayada.

#### 5.0.0.0 RESULTADOS

En las tablas 1 y 2 se muestran los datos antropométricos de los voluntarios, agrupados según el sexo, sus hábitos de fumar y de beber bebidas conteniendo xantinas, y las secuencias en que se administraron los medicamentos Test y Referencia (T y R).

Voluntario N°	1	2	3	4	5	6	7
Raza	Blanca	Blanca	Negra	Blanca	Blanca	Blanca	Blanca
Edad (años)	28	28	24	25	27	26	23
Peso (kg)	65	59	56	74	50	51	58
Altura (cm)	162	168	154	160	163	163	157
Xantinas	Mate Café	No	No	No	No	Café	no
Fumador	No	No	No	No	No	No	no
SECUENCIA	RT	TR	TR	TR	RT	TR	RT

Tabla 1: Datos de voluntarios de sexo FEMENINO

Voluntario N°	8	9	10	11	12	13	14
Raza	Blanca	Blanca	Blanca	Blanca	Blanca	Blanca	Blanca
Edad (años)	29	33	20	35	25	21	19
Peso (kg)	92	69	72	73	72	90	85
Altura (cm)	184	172	170	175	186	186	182
Xantinas	Mate	Bebidas Cola	Mate Café	No	Mate	No	Mate
Fumador	No	No	No	No	No	No	no
SECUENCIA	RT	RT	RT	TR	RT	TR	TR

Tabla 2: Datos de voluntarios de sexo MASCULINO

En el Anexo V (Excell) se muestran:

- 1) Los datos, concentración – tiempo, obtenidos individualmente en los 14 voluntarios.
- 2) Las curvas medias de concentraciones plasmáticas obtenidas en el conjunto de las 7 mujeres, en el conjunto de los 7 hombres, y en el total de sujetos. Tales curvas medias fueron construidas restando a cada tiempo experimental los tiempos de latencia registrados en cada voluntario tras cada medicamento recibido.
- 3) Las tablas 3 y 4 que resumen los parámetros farmacocinéticos obtenidos en mujeres y hombres. Las medias aritméticas y los coeficientes de variación (CV) fueron calculados para todos los parámetros, aún cuando no corresponda en los casos de  $T_0$ , y  $T_{max}-T_0$ , en virtud de que la distribución de sus valores está condicionada por el protocolo de muestreo.
- 4) Los análisis de la varianza aplicados a los logaritmos naturales de los siguientes parámetros:  $AUC[T_0-(T_0+6)]$ ,  $AUC[0-inf]$ ,  $AUC[T_0-(T_0+6)]/AUC[0-inf]$ ,  $AUC[0-48]$ ,  $C_{max}$ , y  $C_{max}/AUC[0-inf]$ .

#### 6.0.0.0 DISCUSION

Los resultados muestran una clara diferencia entre los medicamentos Test y Referencia, delatando que el producto Test comienza antes la absorción ( $T_0$ ) prosiguiendo de forma más lenta que el medicamento de Referencia y arriba a la máxima concentración más tardíamente ( $T_{max}-T_0$ ).

El análisis T-Wilcoxon revela que  $T_0$  y  $T_{max}-T_0$  son significativamente diferentes ( $p < 0,05$ ) en cada subgrupo, hombres y mujeres, y en el total de sujetos del ensayo ( $p < 0,01$ ).

El ANOVA aplicado a los diferentes parámetros determina que, tanto en hombres como en mujeres, la velocidad de absorción sea significativamente diferente y más lenta en el medicamento Test ( $AUC[T_0-(T_0+6)]/AUC[0-inf]$  con  $p < 0,001$  en mujeres y total de voluntarios, con  $p < 0,01$  en hombres;  $C_{max}/AUC[0-inf]$  con  $p < 0,01$  en mujeres, con  $p < 0,025$  en hombres, con  $p < 0,001$  en el total de sujetos). La mayor significación en el global de individuos es consecuencia simplemente del mayor número de datos. La mayor significación en mujeres que en hombres es ya indicativo de diferencias de género en discriminar el rendimiento biofarmacéutico de los productos.

También el ANOVA muestra que la cantidad absorbida, desde el Test y desde la Referencia, no difiere significativamente (AUC[0-inf], AUC[0-48]). La similitud es muy fuertemente marcada en mujeres (IC90%: [0,95-1,14]), y afirmada en el total de sujetos (IC90%: [0,91-1,03]). En hombres, si bien se cumple la meta perseguida de ubicar el intervalo de confianza 90% para el cociente de medias T/R entre 0,80 y 1,25, un corrimiento hacia la izquierda del intervalo de bioequivalencia (IC90%: [0,83-0,98]) revela una pérdida de biodisponibilidad cercana al 10% de la dosis.

La variabilidad residual (CV del ANOVA sin transformación logarítmica) obtenida remarca el adecuado control experimental llevado a cabo, como también las características poco variable que presentan la droga y los productos ensayados. No obstante, puede percibirse una mayor, aunque leve, variabilidad en los hombres respecto a las mujeres, cuando se registra la velocidad de absorción, tanto por medio de AUC[To-(To+6)]/AUC[0-inf] (12% vs 9%), como por medio de Cmax/AUC[0-inf] (9,4% vs 8%). Al parecer, existiría una mayor dispersión en la determinación del rendimiento relativo T/R en el grupo de hombres que en el grupo de mujeres.

La cantidad absorbida, en cambio, no muestra variabilidad residual condicionada por el sexo de los voluntarios. Decididamente las mujeres absorberían más cantidad de ácido valproico que los hombres a partir del producto Test, que a partir del producto Referencia.

La diferencia que los dos sexos manifiestan en cuanto al rendimiento relativo Test / Referencia es muy interesante, y respondería a la diferente fisiología del tracto digestivo que presentan hombres y mujeres. Los hombres tendrían mayor peristaltismo y más rápido tránsito gastrointestinal que las mujeres. Así lo revelan tanto la menor latencia en absorberse ácido valproico desde la Referencia (hombres: 1,57 h vs mujeres: 2,14 h), como el menor tiempo en arribar al máximo de concentraciones plasmáticas desde el Test (hombres: 4,43 h vs mujeres: 5,14 h).

El mayor tiempo de vaciamiento gástrico de las mujeres hace retener los productos, Test y Referencia, más prolongadamente en el estómago. Dado que el Test no presenta cubierta gastrorresistente, el ácido valproico comenzaría su disolución en el estómago y desde allí o desde el duodeno, ni bien pase solución al intestino, se absorbería al medio interno. En cambio la Referencia necesita irremediablemente pasar al duodeno como comprimido entero, hecho que aleatoriamente y retrasadamente sucedería, para comenzar a disolverse y consecuentemente a absorberse. Es así que los hombres y las mujeres no difieran prácticamente en arribar al máximo de concentraciones plasmáticas cuando reciben Referencia (hombres: 2,29 h vs mujeres: 2,14 h). La primera gran diferencia entre sexos está precisamente en el tiempo de vaciamiento gástrico, según se demuestra en este estudio por medio del T<sub>0</sub> registrado tras la administración de Referencia.

La mayor permanencia de los medicamentos en el estómago por parte de las mujeres permitiría al Test, en buena medida, sacar ventaja de biodisponibilidad frente a los hombres. Seguidamente, la mayor motilidad intestinal que presentarían los hombres - ampliamente referenciada en la bibliografía - haría progresar al producto Test hacia zonas digestivas inapropiadas para la absorción de ácido valproico, y por consiguiente se conduciría a la pequeña pérdida de biodisponibilidad registrada en el estudio. Al parecer no existen razones para pensar que habría aceleración de la disolución del Test en el hombre respecto a la mujer, y por eso el hombre no lograría recuperar la

desventaja que el corto tránsito le otorga para absorber toda la dosis. Que registre el hombre menor  $T_{max}-T_0$  no significa que más velozmente absorba la droga, sino que supondría una más corta estancia en la zona de absorción en relación con la mujer. Avalaría esta hipótesis el similar registro de  $AUC[T_0-(T_0+6)]/AUC[0-\infty]$  que presentó la mujer en relación al hombre (medias geométricas: 0,19 vs 0,22 para Test, 0,28 vs 0,29 para Referencia).

Si se analizan las diferencias observadas entre hombres y mujeres, no ya en la respuesta relativa T/R, sino en la respuesta que cada producto muestra aisladamente, se detectan resultados interesantes de discutir. Centrando la atención en el parámetro menos afectado de variabilidad, como es AUC, podemos destacar que para la Referencia el cociente hombre/mujer (H/M) resultó ser 0,58. Cociente que no se compensa por la diferencia de peso corporal y por la diferencia de semividas de eliminación registradas. Hechas las correspondientes correcciones por peso (79 kg y 59 kg para H y M) y por semivida (12,5 h y 14,4 h para H y M), se obtiene un cociente H/M de 0,90, lo cual delata otro contribuyente en la diferencia entre sexos. Si bien el peso no necesariamente equivale al volumen de distribución existirían buenas correspondencias entre ambos parámetros. Por lo tanto, la diferencia entre sexos estaría explicada por una mayor biodisponibilidad de la Referencia en la mujer. De ser así, debido a que el producto es gastroresistente, la biodisponibilidad estaría muy condicionada por la velocidad de disolución una vez que el producto se hallase en el duodeno, exigiendo para la completa absorción una muy rápida disolución. Siguiendo esta línea argumental, la biodisponibilidad de la Referencia sería menor en el hombre que en la mujer debido en primer lugar al más rápido peristaltismo intestinal lo que conduce a una mayor velocidad de tránsito de la unidad posológica, y en segundo lugar debido a una velocidad de disolución en el duodeno más lenta que la requerida.

Un detenido análisis de los datos reportados por Dutta y Reed (2007)<sup>[9]</sup>, muestran una progresiva pérdida de biodisponibilidad cuando se pasa de jarabes a cápsulas, de cápsulas a tabletas gastroresistentes, hasta llegar a tabletas LP. Estos datos estarían marcando una diferencia entre productos LI y LR, lo cual refuerza nuestra hipótesis para la diferencia de sexos.

Como consecuencia de estos supuestos, el producto Test tendría en el hombre aún menos biodisponibilidad oral que la reportada en la comparación Test / Referencia, dada la biodisponibilidad absoluta menor al 100% que tendría la propia Referencia. Sin embargo, en la mujer la biodisponibilidad estaría muy levemente incrementada, ya que en este subgrupo la Referencia registraría casi el 100% de biodisponibilidad, y por tanto lo que el Test alcanzaría, dada su discreta previa disolución en el estómago, sería completar el 100% de dosis absorbida.

Por lo discutido hasta aquí se concluye que enlentecer aún más la liberación del producto Test hubiera sido contraproducente. La curva media obtenida en hombres ilustra claramente que a partir de las 5 horas de administrado el producto Test habría una severa disminución del ritmo de absorción, en tanto en la curva media de las mujeres se aprecia que el proceso de absorción es más homogéneo, perdurando hasta las 7 horas post-dosis.

Un grado mayor de enlentecimiento podría ser alentado con el objetivo de aplanar más el perfil de concentraciones plasmáticas y llevar a que el pico de concentraciones se retrasara más allá de las 6 horas. Mantener la absorción por todo el tiempo que dura el intervalo de administración propuesto, es decir por 12 horas, sería ideal. Sin embargo, la forma de prolongar el proceso de absorción pasa fundamentalmente por retener al producto en la primera porción del tracto gastrointestinal, y desde allí liberar el



ingrediente lentamente. Enlentecer la disolución sin acompañarse de una efectiva retención en dicho tramo originaría pérdida de biodisponibilidad altamente inconveniente. La coadministración con comidas sería un recurso interesante para alcanzar dicho objetivo. En tal caso la biodisponibilidad en mujeres no se vería alterada pero sí mejorada en hombres con lo cual la biodisponibilidad en todos los sujetos rondaría bien cerca de 100%.

Tal como se tiene desarrollado el medicamento Test ofrece varias ventajas terapéuticas respecto a la Referencia.

1) Por un lado homogeniza el ascenso de concentraciones tras cada administración del medicamento en el paciente, en virtud de poseer una latencia de absorción nula que garantiza el ingreso del fármaco al organismo de manera previsible y reproducible. Situación que no acontece con la Referencia dada su muy variable latencia en arribar al duodeno, y por tanto en comenzar la entrega de fármaco.

2) Las Cmax obtenidas para el Test en relación a la Referencia son del orden de 20% menores para todos los sujetos en conjunto lo cual indica un claro beneficio dado que se los aleja de los niveles tóxicos del fármaco.

3) El producto Test circunscribe la caída de concentraciones desde el pico hasta el valle inmediato, en un lapso de casi 7 horas cuando se administra en ayunas, pudiendo reducirse más si la administración se hiciera con comida, debido a que se ampliaría la duración del proceso y por consiguiente se reduciría el tiempo para reponer la entrega con la siguiente dosis. En cambio la Referencia deja caer sus niveles desde el pico durante casi 10 horas, situación que no cambia en caso de administrarse con las comidas ya que sólo retrasaría el inicio de la absorción sin ampliación del lapso durante el cual se desarrollaría el proceso.

4) La biodisponibilidad del producto Test no sufre pérdida por el modo de liberación diseñado, por lo cual no se requiere cambiar la dosis diaria que el paciente pudiera estar recibiendo con el producto Referencia.

Los cuatro aspectos remarcados conducen a prever las concentraciones que se muestran en el gráfico del Anexo 5, como resultado de simulaciones hechas a partir de las curvas medias obtenidas en el presente estudio. Se puede apreciar, en cualquier caso (hombre o mujer), una concentración máxima de estado estacionario del medicamento Test menor que la del producto Referencia, y una concentración mínima mayor, lo cual mejora la seguridad y eficacia del tratamiento con divalproato de sodio a través de la administración del medicamento desarrollado.

#### 7.0.0.0 CONCLUSIONES

El medicamento Test ha demostrado poseer una liberación más prologada que el medicamento Referencia, estimada en 3 horas (hombres) y 4 horas (mujeres) más como valor promedio. El objetivo de evitar perder biodisponibilidad a costa de enlentecer la disolución se ha logrado convenientemente. La reproducibilidad farmacocinética del medicamento Test es mayor que la del producto de Referencia, en tanto no condiciona la absorción de fármaco a su presencia en el intestino, sino que ni bien arriba al estómago da inicio al proceso. El más rápido inicio de la absorción y la mayor duración de la misma es el atributo que destacaría su rendimiento clínico eficaz y seguro.

## 8.0.0.0 BIBLIOGRAFIA

- [1] Depakote ER package insert. Abbott Laboratories, revision January 2006.
- [2] Cloyd JC, Leppik IE. *Valproic acid. Therapeutic use and serum concentration monitoring*. In: Taylor WJ and Finn AL editors. *Individualizing Drug Therapy. Practical Applications of Drug Monitoring*. Vol. 2. New York, Gross, Tounsens, Frank, Inc. 1981, p. 87-108.
- [3] Dutta S, Reed RC. *Divalproex to divalproex extended release conversion*. Clin. Drug Invest. 2004; 24(9): 495-502.
- [4] Fagiolino P, Martín O, González N, Malanga A. *Actual bioavailability of divalproex sodium extended-release tablets and its clinical implications*. J. Epilepsy Clin. Neurophysiol. 2007; 13(2): 75-78.
- [5] Dutta S, Reed RC, Cavanaugh J. *Absolute bioavailability and absorption characteristics of divalproex sodium extended-release tablets in healthy volunteers*. J. Clin. Pharmacol. 2004; 44: 737-742.
- [6] Qiu Y, Bollinger D, Dutta S, Cheskin HS, Engh K, Puska R. United States Patent US 6511678 B2. January 28, 2003.
- [7] Convenio Específico entre la Fundación para el Progreso de la Química (FUNDAQUIM) y el Laboratorio Athena. Proyecto: *Investigación tendiente al desarrollo de un medicamento conteniendo ácido valproico o derivados de dicho ácido como principio activo, presentado en forma farmacéutica sólida de liberación prolongada para administración por vía oral*. Agosto 2006.
- [8] Amini H, Javan M, Ahmadiani A. *Development and validation of a sensitive assay of valproic acid in human plasma by high-performance liquid chromatography without prior derivatization*. J. Chromatography B 2006; 830: 368-371.
- [9] Dutta S, Reed RC. *Distinct absorption characteristics of oral formulations of valproic acid / divalproex available in the United States*. Epilepsy Res 2007; 73: 275-283.

ANEXO 3

EXAMEN MEDICO

EVALUACION DE APTITUD FISICA PARA SER VOLUNTARIO EN EL PROYECTO:

*“ESTUDIO DE BIODISPONIBILIDAD ORAL DE DIVALPROATO DE SODIO EN FORMULACION DE LIBERACION PROLONGADA”.*

NOMBRE Y APELLIDO

CEDULA DE IDENTIDAD

DOMICILIO

TELEFONO DOMICILIO

CELULAR

EDAD

PESO

MUTUALISTA y EM

1. ESTADO GENERAL

CONCIENCIA

PIEL Y MUCOSAS

BUCOFARÍNGEO

SISTEMA LINFÁTICO SUPERFICIAL

2. CARDIOVASCULAR:

ELECTROCARDIOGRAMA

PLEUROPULMONAR

ABDOMEN

FOSAS LUMBARES

3. NEUROLÓGICO:

SIGNOS MENÍNGEOS

PARES CRANEANOS

SECTOR ESPINAL

COORDINACION Y EQUILIBRIO

4. OBSERVACIONES :

FECHA

MEDICO :

FIRMA Y CONTRAFIRMA

## ANEXO 4

### EXAMENES DE LABORATORIO

EVALUACION DE APTITUD FISICA PARA SER VOLUNTARIO EN EL PROYECTO:

*“ESTUDIO DE BIODISPONIBILIDAD ORAL DE DIVALPROATO DE SODIO EN FORMULACION DE LIBERACION PROLONGADA”.*

NOMBRE Y APELLIDO

CEDULA DE IDENTIDAD

DOMICILIO

TELEFONO DOMICILIO

CELULAR

EDAD

PESO

MUTUALISTA y EM

#### ANTECEDENTES:

##### 1.1 Personales y familiares sobre las siguientes patologías:

Hepáticas:

Renales:

Pulmonares:

Gastrointestinales:

Hematológicas:

##### 1.2 Hábitos:

Fumador:

Bebedor:

Bebidas con xantinas:

##### 1.3 Medicación crónica:

Anticonceptivos:

Otros medicamentos recibidos en los últimos 15 días:

EXAMEN MÉDICO: Ver Anexo 3

ANÁLISIS EN SANGRE: (X) exámenes practicados antes y después del ensayo clínico.

Urea:

Ácido úrico:

Creatinina	Na <sup>+</sup>	K <sup>+</sup>	Ca <sup>2+</sup>	Cl <sup>-</sup>

Fosfatasa alcalina	GOT sérica	GPT sérica	Gamma GT
X	X	X	X

Bilirrubina total		Bilirrubina directa	
X		X	
Proteína total		Albúmina	
X			
Hematíes	Leucocitos		Plaquetas
X	X		X
Glucosa		Hematocrito	
		X	
VES		HIV	
FORMULA LEUCOCITARIA			
X			

ANALISIS EN ORINA:

Densidad:

pH:

proteínas:

glucosa:

cetonas:

estudio de sedimento:

test de embarazo:

FECHA:

MÉDICO:

Firma y Contrafirma



## ANEXO 2

### RECLUTAMIENTO DE VOLUNTARIOS PARA EL PROYECTO

#### *ESTUDIO DE BIODISPONIBILIDAD ORAL DE DIVALPROATO DE SODIO EN FORMULACIÓN DE LIBERACIÓN PROLONGADA*

1. Información Farmacológica y Toxicológica del Ácido Valproico
2. Información del Proyecto de Investigación
3. Planilla del voluntario

#### *Aclaración inicial:*

*El divalproato es la sal doble del ácido valproico, así como el valproato es la sal simple. El ácido valproico se encuentra en el organismo como valproato y es el valproato la molécula responsable de la acción farmacológica.*

*Las dos marcas que están involucradas en esta investigación (Marca A y Marca B) contienen ambas el equivalente a 500 mg de ácido valproico.*

*Las propiedades farmacológicas del ácido valproico fueron descubiertas aproximadamente en 1963 existiendo a la fecha información abundante sobre su utilización.*

#### 1. Información Farmacológica y Toxicológica del Ácido Valproico

El ácido valproico está indicado en el tratamiento de las crisis convulsivas parciales complejas, aisladas o asociadas a otras formas de epilepsia. También es utilizado en la terapéutica de las crisis de ausencias simples y complejas. Otras indicaciones de esta sustancia son: para la prevención de la migraña y para el tratamiento antimaníaco con desorden bipolar.

El efecto farmacológico parecería ser debido al aumento de las concentraciones del ácido gama-aminobutírico (GABA). El GABA es un neurotransmisor del sistema nervioso central que actúa inhibiendo las descargas pre y post-sinápticas. El aumento de niveles de GABA en el sistema nervioso central suprime la actividad de las neuronas epileptógenas. Recientemente se asocia a esta acción el bloqueo (a nivel del tálamo) de canales de sodio y de canales de calcio.

La dosis máxima recomendada es de 60 mg/kg/día. En adultos jóvenes se recomienda en la mayoría de los casos 500 mg al día; esta dosis es la que corresponde a esta investigación.

En tratamientos crónicos (que se mantienen en el tiempo) la dosis diaria puede estar dividida en varias tomas. El objetivo es que las concentraciones plasmáticas sean seguras y eficaces, y en la medida de lo posible, con fluctuaciones moderadas entre los niveles de concentración plasmática máxima y plasmática mínima a lo largo de las 24 horas.

La absorción del ácido valproico por vía oral es rápida. En la sangre circula unido altamente a las proteínas del plasma. Pero esta unión presenta gran variabilidad. La

eliminación es fundamentalmente por vía hepática y está influida por la funcionalidad hepática y la coadministración de otros fármacos

Por lo general los efectos adversos del ácido valproico están vinculados a tratamientos crónicos en la medida que se alcanzan concentraciones plasmáticas de ácido valproico superiores. Estos efectos adversos difieren en la frecuencia de aparición y en la severidad.

Entre los efectos adversos más comunes figuran las molestias gastrointestinales que incluyen: irritación gastrointestinal, anorexia, vómitos, diarrea, dolor abdominal. También pueden observarse sedación y somnolencia.

La hepatotoxicidad transcurre con elevación de las enzimas hepáticas y en la mayoría de los casos los niveles retornan a sus valores normales cuando se reduce la dosis de ácido valproico. Si bien la hepatotoxicidad es la reacción adversa más seria del ácido valproico es poco frecuente en los tratamientos de dosis múltiple. Por lo tanto se espera que en dosis única sea aún menos frecuente.

Otros efectos adversos raros son pancreatitis y trombocitopenia. Fundamentalmente se asocia la trombocitopenia al tratamiento conjunto con otros fármacos que también disminuyen la función plaquetaria.

El ácido valproico no deberá administrarse en pacientes con enfermedad hepática o disfunción hepática significativa. Está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad a la droga. Debido a que el ácido valproico puede resultar perjudicial para el feto, no debería ser utilizado en mujeres embarazadas.

## 2. Información del Proyecto de Investigación

Esta investigación tiene por objetivo determinar si la Marca A y la Marca B de divalproato de sodio presentan biodisponibilidades disímiles cuando se administran por vía oral.

Comprende dos etapas. Al inicio de la Etapa 1 el voluntario ingerirá en ayunas una de las marcas a estudiar, en una dosis única de 500 mg. Durante el Día 1 se le efectuarán extracciones de sangre en tiempos cada vez más espaciados. Durante el Día 2 las extracciones son a las 24 y 36 horas de la toma del comprimido. En el Día 3 hay una extracción única, en ayunas, a 48 horas de la administración.

Transcurrida una semana el voluntario regresa a realizar la Etapa 2 cuya única diferencia es la vinculación con la otra marca de divalproato de sodio.

Los voluntarios serán convocados conforme hayan cumplido los Criterios de del Protocolo: a) haber firmado el Consentimiento Informado previa lectura y comprensión de este Protocolo, b) haber presentado adecuadas pruebas de Laboratorio, y c) evaluación médica cardiológica y general sin inconvenientes. Deberán poseer una edad entre 18 y 50 años, varones y mujeres (en el caso de mujeres iniciar el estudio al séptimo día de haberse presentado la menstruación y no estar embarazada), no recibir tratamiento medicamentoso (excepto anticonceptivos), no beber diariamente más de 250 mL de vino, más de 500 mL de cerveza, o equivalente en bebidas alcohólicas, no ingerir



zumos de frutas 48 horas antes del inicio del estudio, no presentar patología alguna durante el estudio.

La inclusión de los sujetos es enteramente voluntaria debiendo firmar un consentimiento informado luego de una adecuada explicación de las etapas del estudio, de los objetivos, de los posibles efectos secundarios y de la conducta que debe guardar durante su participación.

A los efectos de compensar pérdidas de jornales de trabajo y/o tiempo de su actividad privada recibirán un reembolso económico.

Los voluntarios serán evaluados médicamente, a los efectos de descartar las patologías mencionadas en los criterios de inclusión, y cualquier otra cualidad que pueda hacer fracasar los objetivos del estudio (a decisión del Investigador Principal).

Los nombres de las Empresas Farmacéuticas elaboradoras de las Marca A y de la Marca B serán desconocidos por el voluntario.

Los resultados de los exámenes médicos y bioquímicos practicados a los sujetos serán dados a conocer a los voluntarios, y serán guardados confidencialmente por el Investigador Principal del Estudio.

El voluntario dispondrá de una planilla (incluida en la tercera sección de este anexo) en la cual anotará los efectos que sienta y amerite destacar, indicando hora de comienzo y duración. Asimismo, tomará nota en ella de toda otra situación que crea conveniente. El Investigador Médico hará constar en dicha planilla su observación.

Todos los casos de deserción serán evaluados por el Investigador Principal a los efectos de disponer si será pertinente o no realizar algún tipo de compensación por su parcial participación.

El voluntario que por razones personales decidiera retirarse del estudio gozará de todo su derecho, debiendo anotar en su planilla, en lo posible, las causas que lo motivaren.

Serán quitados del estudio aquellos voluntarios que presenten efectos no deseados derivados del medicamento administrado, o derivados de las condiciones operativas (ej. extracción de muestra).

Serán quitados del estudio aquellos voluntarios que no cumplieran estrictamente con sus obligaciones según el diseño experimental.

Motivarán el alejamiento del estudio, enfermedades padecidas por el voluntario durante el período del ensayo, o la necesidad de recibir algún otro fármaco por esta causa.

### 3. Planilla del Voluntario

FECHA

Hora Reloj	Observaciones del voluntario	i. <u>Observaciones Médicas</u>			
		PA	Temperatura	Otras	Firma

CAPITULO N° 7  
CORRELACION IN VITRO - IN VIVO

INDICE

1.0.0.0 INTRODUCCION

2.0.0.0 RESULTADOS DE ESTUDIOS IN VIVO

3.0.0.0 RESULTADOS DE LA CORRELACION

4.0.0.0 AJUSTE DEL ENSAYO DE DISOLUCION

5.0.0.0 ESTUDIO DE LA POSIBLE FUNCION DE CORRELACION

6.0.0.0 CONCLUSIONES

7.0.0.0 BIBLIOGRAFIA

### 1.0.0.0 INTRODUCCION

La Correlación in Vitro – In Vivo es definida por la FDA <sup>1</sup> como “un modelo matemático predictivo que describe la relación entre una propiedad “in vitro” de un medicamento de liberación modificada (usualmente la velocidad de disolución) y una respuesta relevante “in vivo” como por ejemplo la concentración plasmática del principio activo o la cantidad del mismo absorbido”.

De acuerdo a la Guía para la Industria de la FDA <sup>1</sup> referida al desarrollo de correlaciones In Vitro – In Vivo, la determinación de tal correlación entre los resultados de los porcentajes de absorción acumulados del principio activo y el perfil de disolución en el laboratorio permiten fundamentalmente:

- a) Fijar las condiciones del ensayo de disolución
- b) Evitar la realización de estudios de bioequivalencia en circunstancias futuras tales como por ejemplo demostración de bioequivalencia entre nuevos medicamentos y otros ya conocidos, cambios de formulación efectuados a fórmulas preexistentes, de proceso de elaboración o de sitio de elaboración.

De acuerdo a la aceptación generalizada de la clasificación biofarmacéutica de los productos activos farmacéuticos, varios autores han planteado las probabilidades de lograr alcanzar una correlación in vitro-in vivo de acuerdo a la citada clasificación, entre los que se encuentran Rettig <sup>2</sup> y Corrigan <sup>3</sup>.

Los citados autores plantean cuadros donde aparecen la clasificación biofarmacéutica con el agregado de los comentarios sobre la probabilidad de obtener una correlación in vitro - in vivo. Los mismos se han resumido en la tabla a continuación:

Clase	Solubilidad	Permeabilidad	Perspectivas sobre IVIV-C
1	Alta	Alta	Probable siempre que la velocidad de disolución sea baja y menor que el vaciamiento gástrico
2	Baja	Alta	Probable con velocidad de disolución semejante a la velocidad de absorción a menos que la dosis sea alta
3	Alta	Baja	Poco probable por velocidad de absorción limitante
4	Baja	Baja	Muy poco probable

El Acido Valproico ha sido considerado de alta solubilidad y alta permeabilidad por muchos autores de modo que podría esperarse el logro de una correlación in vitro in

vivo. De todos modos según Corrigan <sup>3</sup> en los medicamentos estructurados sobre formas farmacéuticas de liberación modificada, las características de la absorción del fármaco activo se encuentran alteradas y dependen en gran medida del mecanismo de liberación. Es decir, el sistema de liberación más bien que las propiedades del fármaco, define los perfiles de absorción.

Más aún, teniendo en cuenta que el Acido Valproico es un ácido débil, sus posibilidades de absorción por lógica varían a lo largo del tracto gastro intestinal (TGI) de acuerdo a los pH que se encuentran en los diversos tramos. Teniendo en cuenta la diferencia de comportamiento que se observa entre los compuestos activos ionizables y los no ionizables es que Corrigan ha llegado a plantear una nueva clasificación biofarmacéutica de los fármacos contenidos en productos de liberación prolongada donde aparecen tres clases: alta, baja y variable solubilidad en agua: clases 1, 2 y 5 respectivamente.

En ellas, sigue considerando a la solubilidad y permeabilidad como parámetros clave de los fármacos pero elimina las clases 3 y 4 -- ambas con baja permeabilidad -- partiendo de la base de que todos los fármacos vehiculizados en formas de liberación prolongada deberían ser de alta permeabilidad. A su vez, Corrigan sugiere la clase 5 para fármacos de solubilidad y permeabilidad variable.

Clase	Solubilidad	Permeabilidad
1a	Alta e independiente del sitio	Alta e independiente del sitio
1b	“	Dependiente del sitio. Ventana de absorción angosta
2a	Baja e independiente del sitio	Alta e independiente del sitio
2b	“	Dependiente del sitio. Ventana de absorción angosta
5a	Variable: Alta solubilidad en alto TGI y baja solubilidad en al bajo TGI (BASES)	Variable
5b	Variable: baja solubilidad en alto TGI y alta solubilidad en bajo TGI (ACIDOS)	Variable

De acuerdo a esta nueva clasificación el ácido valproico estaría en la Clase 5 b y Corrigan manifiesta que en tal caso sería improbable la obtención de una correlación de tipo A porque en realidad el producto -- si bien se solubiliza cada vez más a lo largo del TGI -- también es cierto que la permeabilidad es cada vez menor precisamente porque cada vez menos se encuentra como no ionizado -- mas absorbible -- y cada vez más se encuentra como ionizado.

Los diferentes niveles de correlación in vitro in vivo se definen como A, B, C y múltiple C y su nivel de seguridad y robustez disminuye desde la A a la múltiple C.<sup>1</sup> Es así que en caso de poder determinarse un nivel de correlación A se tendrá la máxima certeza de que los lotes fabricados en el futuro resulten similares a los de desarrollo en lo que respecta a comportamiento in vitro así como también en lo que respecta a su acción in vivo. Cabe destacar que los niveles de correlación A son los mayoritariamente vistos en las presentaciones a registro en EEUU y raramente se presentan los niveles B y múltiple C<sup>1</sup>. A su vez para los productos de liberación modificada, tal como es el presente caso, se considera ideal lograr una correlación de tipo A.

En la mayoría de los casos, las correlaciones de tipo A se traducen gráficamente en una función lineal cuando se ubican en ordenadas los valores de los porcentajes de absorción in vivo y en abscisas los porcentajes de liberación in vitro<sup>4, 5, 6, 7</sup>

$$Y = a + bX$$

Donde Y es el porcentaje de absorción in vivo y X es el porcentaje de liberación in vitro, siendo a y b constantes. El resultado es ideal si la constante a = 0.

Sin embargo las correlaciones también pueden responder a funciones diferentes tales como las siguientes:

$$Y = a + bX + cX^2 \quad \text{ó} \quad Y = a + bX + cX^2 + dX^3$$

#### 2.0.0.0 RESULTADOS DE ESTUDIOS IN VIVO

En nuestro caso particular fue realizado un estudio de biodisponibilidad con voluntarios sanos en el cual se emplearon muestras del primer lote piloto de desarrollo elegido al azar entre los tres lotes elaborados.

En el momento de la realización de los estudios de biodisponibilidad, el lote elegido lleva 18 meses de avance en el estudio de estabilidad natural por lo cual se usarán los resultados de la liberación a tal tiempo con el objeto de compararla con los resultados de porcentaje de absorción acumulativo en voluntarios sanos obtenidos a partir de las curvas promedio de concentración plasmática.

La obtención de la curva acumulativa de absorción en voluntarios se logra aplicando el llamado proceso por deconvolución que consiste en el procesamiento adecuado de los valores de las concentraciones plasmáticas los cuales se emplean para calcular las áreas bajo la curva en los diversos intervalos de extracción de muestras. Mediante el uso de los citados valores de las áreas acumulativas y el auxilio de la constante de velocidad de eliminación residual  $\beta$ , a través de formulaciones matemáticas específicas se obtiene el perfil de absorción del activo a lo largo del tiempo.

Para ello se parte de la base de que la molécula activa se ajusta a un modelo de disposición monocompartimental como aproximación a la realidad dado que en verdad el modelo de disposición del ácido valproico se ajusta a un modelo bicompartimental.

El problema es que para emplear las ecuaciones correspondientes a este modelo se requeriría haber realizado otro estudio de absorción in vivo con los mismos voluntarios sanos mediante la administración de un producto conteniendo la misma dosis en estudio de ácido valproico en solución ya sea oral o intravenoso, lo cual hubiera conducido a costos del proyecto muy superiores. Como quiera que sea, se entiende que la suposición de que sea un modelo monocompartimental podrá permitir llegar a resultados que en cierta medida se acerquen al objetivo que se persigue en esta investigación.

En el Anexo 1 se muestra un archivo de Excell con una hoja que presenta los resultados del estudio in vivo. En ella aparece un cuadro con diferentes variables. Téngase en cuenta que AUC es el área bajo la curva expresada en mg.h/L y  $\beta$  es la constante de velocidad de eliminación residual expresada en  $h^{-1}$ . El AUC  $0 \rightarrow \infty$  se obtuvo promediando los valores encontrados para la misma en sujetos masculinos y femeninos en el estudio de biodisponibilidad del producto efectuado oportunamente. En la citada hoja para resultados In Vivo encontramos:

Primera columna: Tiempo de extracción de sangre a los voluntarios expresado en horas

Segunda columna: Concentración plasmática promedio de los voluntarios expresada en mg/L

Tercera columna: Área del trapecio correspondiente al área bajo la curva en el intervalo expresada en mg.h/L

Cuarta columna: Área bajo la curva acumulativa de  $t = 0$  a  $t = t$  expresada en mg.h/L

Quinta columna:  $(AUC_{0-t} \times \beta)$  expresada en mg/L

Sexta columna:  $C_t + AUC_{0-t} \times \beta$  expresada en mg/L

Septima columna: Indica el porcentaje de absorción acumulativo a lo largo del tiempo y es una expresión obtenida mediante un desarrollo matemático que corresponde a un modelo monocompartimental :

$$(C_t + AUC_{0-t} \times \beta) \times 100 / (AUC_{0-\infty} \times \beta)$$

Graficando los porcentajes de absorción contra el tiempo se obtendrá entonces el perfil de absorción in vivo.

### 3.0.0.0 RESULTADOS DE LA CORRELACION

En el citado archivo de Excell se encuentra una hoja donde aparece las curva de ajuste de correlación in vivo in vitro entre los resultados obtenidos in vivo y los resultados in vitro de la disolución del producto en el momento de realizado el estudio con los voluntarios, empleando el procedimiento definido oportunamente para la disolución como atributo del producto terminado el cual fue por otra parte usado durante todos los estudios de estabilidad (ensayo estándar).

Puede observarse que en cierto intervalo de tiempo el porcentaje de absorción in vivo aumenta sensiblemente por encima de 100% lo cual resulta una deformación de la realidad basada en el hecho aproximativo de haber considerado un modelo monocompartmental para este producto.

Aun soslayando la deformación del gráfico mencionada, puede concluirse en que en primera instancia no existiría una relación lineal entre absorción in vivo y disolución in vitro en el intervalo de tiempo de 12 horas.

#### 4.0.0.0 AJUSTE DEL ENSAYO DE DISOLUCION

En el gráfico citado en el párrafo anterior aparecen además otros trazados de correlación referidos a disoluciones in vitro en condiciones diferentes al ensayo estándar. Se entendió que la realización de ciertos ajustes en el ensayo estándar podrían conducir a la obtención de una función más cercana a una relación lineal. La propia FDA en la cita 1:V. "Development and Evaluation of a Level A in vitro/in vivo correlation A.Developing the Correlation", sugiere el ajuste de las condiciones experimentales del ensayo de disolución.

Es importante aclarar que los comprimidos con los cuales se hicieron las pruebas que se desarrollan a continuación son del mismo lote de los que se utilizaron en los estudios de biodisponibilidad. Los mismos se han mantenido en condiciones de "estante" en el Laboratorio BIOTEFA. Al momento de hacer estas pruebas estos comprimidos llevan 2 años y ocho meses de fabricados. Dado el período de vida útil calculado para este producto mediante los cálculos de regresión de datos de estabilidad natural ( 6 años) y teniendo en cuenta que las condiciones de "estante" han sido claramente menos agresivas que las condiciones de estabilidad natural en BIOTEFA ( lo cual fue determinado en etapas previas de este estudio) puede decirse que las diferencias que puedan deberse al paso del tiempo siempre serán muy menores a las que se aprecien por los cambios de las condiciones en las pruebas de ajuste del ensayo de disolución.

Los ensayos de disolución realizados como se plantea a continuación fueron realizados solo con tres vasos con el objetivo de determinar a grandes rasgos si se podría llegar a ajustar la curva de disolución in vitro a la curva de absorción in vivo. Aun así las RSD de los diferentes porcentajes de disolución a lo largo del tiempo resultaron bastante aceptables estimándose que de realizarse las disoluciones con seis vasos mejorarían. En caso de llegar a resultados medianamente aceptables se verán las posibilidades de encontrar posibles funciones que relaciones disolución y absorción y por lo tanto plantear una correlación de tipo A.

En primer lugar se pensó que el aumento del pH del medio podría favorecer la solubilidad del ácido valproico dado su carácter de ácido débil, favoreciendo por tanto también la velocidad de disolución. Es así que el buffer de fosfatos usado como medio de disolución se llevó de pH 6,8 a 7,5. Los valores de disolución resultaron prácticamente idénticos a los del ensayo estándar de donde se concluyó que este cambio del pH no afectaría la disolución. En segundo lugar y también con el pH aumentado a



7,5 se elevó la velocidad de las paletas de 75 a 120 rpm, otra alternativa clásica para aumentar la velocidad de disolución. La USP <sup>7</sup> precisamente aconseja aumentar la velocidad cuando se busca la correlación in vitro-in vivo. En este caso el cambio en la disolución fue bastante notorio y sin duda debido al aumento de la velocidad de las paletas. En el citado archivo de Excell aparece también una hoja donde se presentan todas las curvas de disolución de todas las pruebas realizadas y en el mismo puede apreciarse que el cambio logrado todavía es insuficiente.

En este momento se consideró necesario volver a las condiciones de pH 6,8 con la idea de mantener en lo posible algunos parámetros incambiados en relación a las condiciones originales y teniendo en cuenta que el aumento de pH a 7,5 resultó infructuoso a velocidad 75 rpm.

En la prueba que sigue – pH 6,8 y velocidad 120 rpm – se obtienen resultados algo por debajo respecto a los de la prueba anterior con lo cual se verifica que la influencia del aumento del pH si bien en este caso es más notoria que a velocidad 75 rpm, de todos modos no es muy relevante.

Con el objetivo de mejorar la disolución se llevó la velocidad a 150 rpm, cifra máxima sugerida por la USP <sup>8</sup> antes de que puedan presentarse fenómenos de turbulencia. Los resultados de la prueba fueron aun más satisfactorios que los de la anterior, pero todavía insuficientes.

Luego se probó con el agregado de Lauril sulfato de sodio 75 mM (LSS), el cual actúa como humectante y mejorador de las disoluciones de productos activos más bien insolubles, caso que no es el presente pero de todos modos se pensó podría ayudar. En primera instancia se usó la velocidad de 120 rpm para evitar un probable aumento exagerado de la disolución pero no fue así. Como quiera que sea resultó un aumento interesante respecto al ensayo con 120 rpm sin LSS por lo cual se hizo una última prueba manteniendo el tensoactivo pero con velocidad 150 rpm. El resultado resultó más que aceptable dado que se logró mejorar aún más la velocidad de disolución.

#### 5.0.0.0 ESTUDIO DE LA POSIBLE FUNCION DE CORRELACION.

No se creyó pertinente continuar ajustando las condiciones del ensayo de disolución dado que se entendió que las mismas eran ya bastante extremas.

Se puede apreciar que el tiempo de llegada al 100 % de absorción in vivo es bastante menor que el de 100% de disolución in vitro. Por lo tanto los “intervalos” de ambos estudios son dispares. Sin embargo, si se cambia la escala del tiempo en el ensayo in vitro llevándola a la mitad se obtiene una correlación prácticamente lineal al graficar absorción contra disolución. Tal hecho se aprecia claramente en el Anexo 2. Téngase en cuenta que el cambio de escala está considerado como posible por la Guía de la FDA en el punto V.

Si bien el gráfico resultante comprende a solo cinco puntos, abarca efectivamente todo el intervalo de absorción in vivo lo cual es de significativa importancia en los estudios

de correlación in vivo - in vitro. Por otra parte, la relativa “linealidad” de los puntos tenidos en cuenta de la disolución in vitro – típica de una cinética de orden cero – parece avalar que no habría inconveniente en tomar menos puntos del total de los que componen la curva.

#### 6.0.0.0 CONCLUSIONES

Este estudio es en realidad una aproximación al estudio de una correlación in vitro – in vivo para el producto en desarrollo dado que la determinación de la misma en profundidad hubiera requerido - entre otras cosas – el desarrollo de otras formulaciones de comportamientos “premeditadamente” apartados de la principal, por ejemplo “más lentas” o más “rápidas” con el objetivo de desafiar la robustez de la formulación. Estos estudios hubieran aumentado notoriamente el costo del proyecto volviéndolo imposible de concretar. De todos modos se cree haber llegado a una fórmula adecuadamente robusta no avistándose en un futuro cercano desafíos tales como por ejemplo cambio de lugar de fabricación o de procesos – como para tener necesariamente de antemano el beneficio de una Correlación IV/IV establecida.

De todas maneras se ha llegado a resultados primarios que indican que podría existir una correlación de tipo “A” entre los fenómenos in vivo e in vitro.

-----

#### 7.0.0.0 BIBLIOGRAFÍA

- 1) Guidance for Industry: “Extended Release Oral Dosage Forms: Development, Evaluation & Application of In Vitro/ In Vivo Correlations” U. S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration (CDER) FDA September 1997.
- 2) H.Rettig “Methods and Applications in modified Release Product Development BIO-VISTA LLC, [www.ivivc.com](http://www.ivivc.com)
- 3) Owen I. Corrigan “The Biopharmaceutic Drug Classification and Drugs Administered in Extended Release (ER) Formulations” Young D, Vane J, Butler J, edi. In Vivo In Vitro Correlations, New York NY Plenum Press 1997,423-111-128
- 4) Gangadhar Sunkara and Dakshina Chilukuri: “An Important Tool in the Development of Drug Delivery Systems” IVIVC Applications, DRUG DELIVERY Technology Vol 3 N° 4 June 2003.
- 5) Jolly M. Sankalia, Mayur C. Sankalia, Rajashree C. Mashru: “Drug Release and swelling kinetics of directly compressed glipizide sustained-release matrices: Establishment of level A IVIVC” J.Control Release 129 (2008) 49-58.
- 6) Dunne A, O’Hara T, Devane J. “Level A in-vivo/in vitro correlation: nonlinear models and statistical methodology”. J Pharm Sci 1997; 86: 1245-1249
- 7) Marival Bermejo Ph D: “Dissolution Methodology and In Vitro-in Vivo Correlation” Depto. Farmacia y Tecnología Farmacéutica. Facultad de Farmacia. Universidad de Valencia, España.
- 8) USP 31: <1092> Procedimiento de Disolución: Desarrollo y Validación.

## CAPITULO N° 8

DETERMINACION DE POSIBLES MODELOS MATEMATICOS QUE DESCRIBAN LAS CURVAS DE DISOLUCION DEL PRODUCTO DESARROLLADO.

### INDICE

1.0.0.0 INTRODUCCION

2.0.0.0 COMPRIMIDOS COMO FORMA FARMACEUTICA DE LIBERACION  
MODIFICADA

3.0.0.0 COMPRIMIDOS MATRICIALES

4.0.0.0 MATRICES HIDROFILICAS

5.0.0.0 MODELOS MATEMATICOS TEORICOS Y SEMIEMPIRICOS

6.0.0.0 RESULTADOS EXPERIMENTALES

6.1.0.0 RESULTADOS PRIMARIOS

6.2.0.0 NUEVA CURVA DE DISOLUCION

7.0.0.0 CONCLUSIONES

8.0.0.0 BIBLIOGRAFIA

### 1.0.0.0 INTRODUCCION

El presente capítulo pretende analizar la curva de disolución típica de la matriz que se ha desarrollado en las condiciones de ensayo especificadas oportunamente.

La similitud de las curvas obtenidas a tiempo cero en los tres lotes fabricados industrialmente fue muy marcada así como también el mantenimiento de los perfiles de disolución durante el estudio de estabilidad natural al que fueron sometidas muestras de los tres lotes, todo lo cual se encuentra refrendado por los valores de  $f_2$  obtenidos. En la Figura 1 se muestran las curvas de disolución de los tres lotes pilotos desarrollados a tiempo cero.

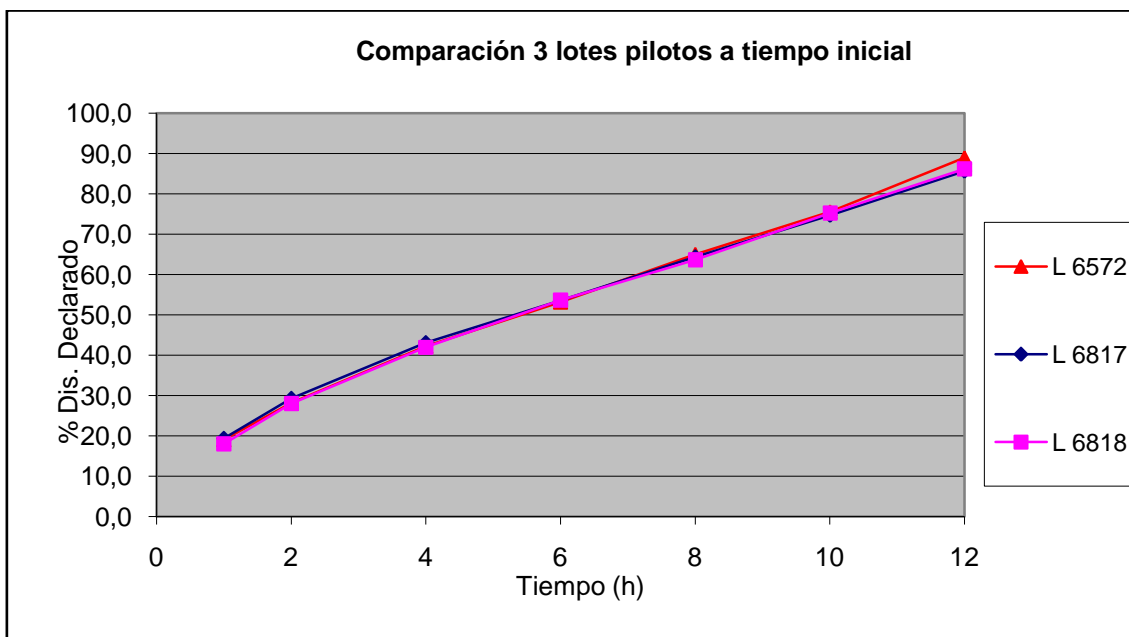


Figura 1

Como puede apreciarse, se estima que buena parte del transcurso de la disolución indica una cinética de liberación cercana a cero. En capítulos anteriores se planteó la posibilidad de usar tal criterio como atributo de control de calidad para futuros lotes.

Como quiera que será necesario incorporar nuevas determinaciones del activo a nuevos valores de la variable tiempo no considerados hasta ahora. A modo de ejemplo deberán hacerse más medidas antes de las 4 horas y también luego de las 12 horas. El objetivo será logra la mejor interpretación del comportamiento de la matriz.

### 2.0.0.0 COMPRIMIDOS COMO FORMA FARMACEUTICA DE LIBERACION

#### MODIFICADA

Los comprimidos son sin duda la forma farmacéutica preponderante en que se presentan los medicamentos de administración oral. Es así que se han logrado avances y progresos muy notables a diferencia a los que se pueden constatar en otras formas farmacéuticas. Así como también para otras formas farmacéuticas, dentro de los comprimidos cobran cada vez más importancia los llamados productos de liberación modificada o prolongada, preparados de tal manera que logran una liberación de los fármacos activos en sitios específicos del tracto gastro-

intestinal o con velocidades notoriamente menores a las velocidades de liberación que se presentan en los comprimidos llamados comúnmente de liberación inmediata.

En el caso de los comprimidos en estudio en el presente trabajo, se dice que se ha logrado una liberación modificada en el tiempo, es decir, se ha prolongado notablemente el TIEMPO de liberación a lo largo del tracto gastrointestinal. Por cierto que tal extensión en el tiempo hace que la liberación se vaya dando en diversos tramos del tracto gastro-intestinal pero como no se da particularmente en ningún tramo específico del mismo, no podemos hablar de una liberación modificada en el LUGAR de liberación.

Las formulaciones que dan lugar a los comprimidos de liberación modificada se caracterizan por contener ciertos componentes químicos y/o por ser sometidas a procesos físico-químicos particulares lo cual tiene como objetivo obtener cierto perfil de liberación que satisfaga determinadas necesidades terapéuticas. Es así como por ejemplo, se encuentran los comprimidos de liberación retardada cuyo objetivo es pasar incólumes a través del estómago y desintegrarse una vez que al llegar al duodeno. Este sería un caso de modificación de la liberación por recubierta PELICULAR, aunque existen muchos otros casos de recubrimientos peliculares cuyo objetivo es bien diferente a la protección de la unidad posológica del bajo pH estomacal. El otro mecanismo - y sin duda el más importante - mediante el cual se logran liberaciones modificadas es el de las MATRICES.

Las matrices son estructuras intrincadas en las cuales se ha logrado un íntimo contacto entre los principios activos y otros excipientes entre los cuales se destacan los llamados agentes matriciales. Estos son los responsables de la estructura matricial y dan lugar a diferentes mecanismos de liberación de los principios activos. A él lo acompañan otros excipientes de uso corriente en formas farmacéuticas sólidas tales como vehículos, agentes lubricantes, agentes deslizantes, etc. Por último encontramos los comprimidos que basan su liberación en un mecanismo osmótico. Son de elevado costo de fabricación pero como contrapartida tienen la ventaja de sistemáticamente liberar los principios activos mediante una cinética de orden cero lo cual resulta muy beneficioso en los casos en que se ha aplicado.

#### 3.0.0.0 COMPRIMIDOS MATRICIALES

Las matrices se clasifican en Insolubles, Hidrófilicas y Lipídicas y de acuerdo a su tipo se han desarrollado a lo largo de los años muchos modelos matemáticos que intentan describir el mecanismo de liberación. Las matrices insolubles son aquellas que no se disuelven y mantienen todo el tiempo su estructura física hasta que finalmente pierden todo el contenido activo transformándose en “fantasmas” vacíos que son finalmente excretados. Las matrices lipídicas son aquellas cuyos componentes matriciales son lipídicos. Ellas sufren desintegración parcial progresiva por erosión e incluso por ataque químico de sus componentes por parte de medios digestivos de pH extremos o por ataque enzimático. Por último en las matrices hidrofílicas, los agentes matriciales que las sustentan tienen afinidad por el agua dando lugar a sistemas gelificados y en última instancia soluciones coloidales de los polímeros constituyentes de las mismas.

#### 4.0.0.0 MATRICES HIDROFILICAS

Las matrices hidrofílicas han sido llamadas de muchas maneras desde sus comienzos: “matrices hidrogeles o poliméricas con frentes en movimiento”<sup>1</sup>, “matrices hidrocoloides”<sup>2</sup> hasta

“tabletas matriciales hinchables o dilatables”<sup>3</sup>. En este tipo de matrices se combinan dos mecanismos fundamentales de liberación: difusión y erosión.

La figura 2<sup>4</sup> muestra gráficamente los diversos “frentes” que se encuentran en una matriz en estado de hinchamiento. “A” representa el núcleo vítreo de la matriz,  $r_A$  representa el frente de hinchamiento de la matriz situado entre el núcleo vítreo de la misma y la capa de gel, “B” representa la capa de gel conteniendo fármaco sin disolver,  $r_B$  representa el frente de difusión, “C” es la capa de gel con fármaco disuelto,  $r_C$  representa el frente de erosión en contacto con “D” que representa el medio de disolución. Por último  $r_0$  representa la posición original de la superficie de la matriz. La figura 3<sup>3</sup> muestra algo parecido representado en un esquema de una matriz esférica.

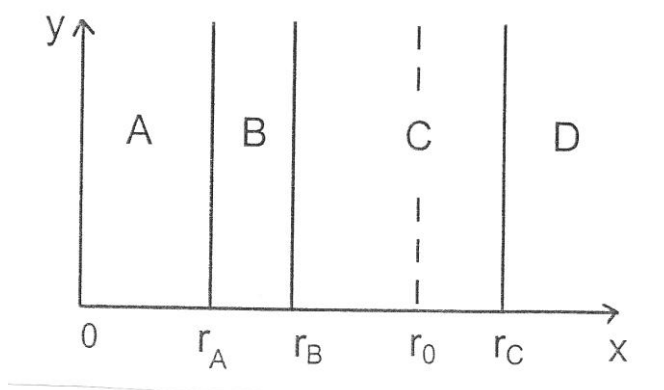


Figura 2

Una vez que la matriz se encuentra en un medio de disolución, comienza a ser penetrada por el agua generando una capa gelificada conteniendo gran cantidad de canaliculos acuosos a través de los cuales comienza a difundir hacia el exterior el fármaco activo previamente disuelto. La capa gelificada ha hecho aumentar sensiblemente el volumen de la matriz, las cadenas del polímero hidrofílico se han solvatado notablemente y han ganado movilidad, no mucho tiempo después las mismas han logrado tal independencia que logran desprenderse de la capa de gel disolviéndose por último en el medio de disolución. Evidentemente esto describe un claro fenómeno de erosión

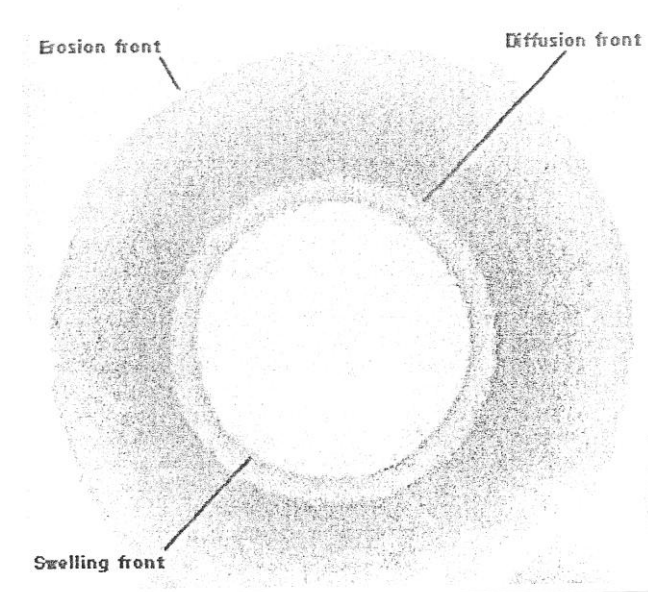


Figura 3

Peppas et al.<sup>3</sup> proponen - ver figura 4 - que existen tres fases en el espesor de la capa de gel. En primera instancia se produce un aumento progresivo y marcado del espesor de la citada capa dado por el relativamente fácil acceso del agua hacia el interior de la matriz y una inexistente erosión. En cierto momento comienza la erosión, la cual implica pérdida de masa y por ende espesor de la capa de gel, fenómenos superados por el avance lento aunque constante del agua por difusión hacia el núcleo vítreo. Cuando ambos fenómenos se compensan durante cierto tiempo la capa de gel permanece con un espesor constante. Por último, cuando el núcleo vítreo desaparece, todo lo que queda de la matriz se encuentra como gel y al darse el fenómeno de la erosión en forma continua, termina por desintegrarse completamente.

Entre los agentes matriciales hidrofílicos más generalmente empleados se encuentran: Hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC), Hidroxipropilcelulosa (HPC), Hidroxiethylcelulosa (HEC), Goma Xantam, Alginato de sodio, etc. A su vez el agente más ampliamente usado de los citados es la Hidroxipropilmetilcelulosa, que es el cual se ha empleado en el presente desarrollo.

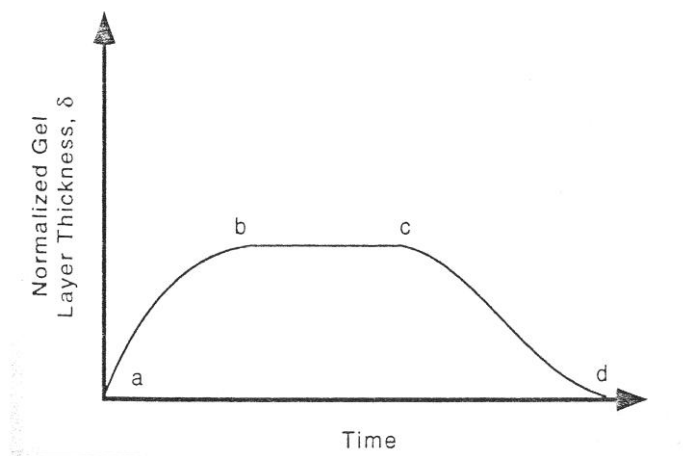


Figura 4



En la figura 4 el intervalo  $b \rightarrow c$  indica el tiempo en que la distancia entre el frente de hinchamiento y el frente de erosión se mantiene constante. Lee <sup>5</sup>, propone que en esta etapa de sincronización se da una liberación de orden cero, llamada Caso II en la nomenclatura corriente de la liberación matricial.

#### 5.0.0.0 MODELOS MATEMATICOS TEORICOS Y SEMIEMPIRICOS

Higuchi <sup>6,7</sup> fue quien por primera vez planteó una formulación en la cual se relaciona el porcentaje de disolución con el tiempo. Su clásica ecuación es:

$$M_t / A = \sqrt{D(2c_0 - c_s)c_s t} \quad \text{para } c_0 > c_s$$

Donde  $M_t$  es la cantidad absoluta de fármaco liberado al tiempo  $t$ ,  $A$  es el área de la unidad posológica expuesta al medio de disolución,  $D$  es la difusividad del fármaco en el polímero carrier y  $c_0$  y  $c_s$  son la concentración inicial de fármaco y la solubilidad del fármaco en el polímero. Tal como expresan Siepmann y Peppas<sup>11</sup> la ecuación puede expresarse también de esta otra manera:

$$M_t / M_\infty = k \sqrt{t}$$

Donde  $M_\infty$  es la cantidad absoluta de fármaco liberado a tiempo infinito (igual a la cantidad de fármaco en el sistema a tiempo cero) y  $k$  es una constante que refleja las variables de diseño del sistema. Como se puede apreciar presenta una proporcionalidad entre cantidad de fármaco disuelto y la raíz cuadrada del tiempo. De todas maneras, esta relación se cumple solo con ciertas restricciones, entre las cuales se encuentra que solo es válida en caso de matrices insolubles y particularmente que no presenten fenómenos de hinchamiento. Su fórmula deriva de los fenómenos de difusión gobernados por la ley de Fick y se dice que las matrices que liberan sus fármacos mediante este mecanismo lo hacen mediante un transporte “fickiano”. Este tipo de transporte se llama “Caso I” en el lenguaje corriente de los investigadores. A pesar de lo comentado casi todos los autores analizan el ajuste de sus curvas de disolución con la fórmula de Higuchi y así se hará también en el presente trabajo. La razón radica en que ocasionalmente una matriz puede comportarse de forma que indique transporte más bien fickiano y puede darse que cumpla con la ecuación de Higuchi pero sin embargo su verdadero comportamiento es combinado con erosión. La interpretación es que han intervenido otros factores ajenos a los básicos que se manejan corrientemente debido a las propiedades excepcionales de alguna matriz en particular.

En los sistemas matriciales donde los fenómenos de hinchamiento acompañan al transporte difusivo, como es en el caso de las matrices hidrofílicas de este trabajo, aparecen los polímeros como oponiéndose y frenando los fenómenos de difusión gobernados por la ley de Fick.

De los trabajos de Davidson y Peppas <sup>8</sup> y Ritger y Peppas <sup>9</sup> surge la ecuación propuesta para describir la cinética de liberación en matrices controladas por hinchamiento:

$$M_t / M_\infty = k t^n$$

Donde  $M_t$  es la cantidad de principio activo liberado en el tiempo  $t$ ,  $M_\infty$  es la cantidad de principio activo liberado a tiempo infinito,  $k$  es una constante que refleja las variables de diseño

del sistema y n es el llamado exponente difusional que refleja el mecanismo de liberación del principio activo.

La misma puede verse como una generalización de la ley de Higuchi de dependencia de la raíz cuadrada del tiempo en la cual además de explicarse el fenómeno típicamente fickiano, también quedan contemplados los casos donde el hinchamiento es el mecanismo fundamental de liberación. El exponente n depende del mecanismo particular de liberación de cada matriz, particularmente de la composición química de los polímeros que la componen y de la forma geométrica que se adjudique a la misma. Los valores de “n” van desde 0,43 a 1 de acuerdo a la geometría pero fundamentalmente desde la predominancia del mecanismo fickiano a la predominancia del mecanismo por hinchamiento llamado también de “relajación”. En este último caso el proceso de relajación de las macromoléculas luego de su imbibición es el paso controlador de la disolución.

La Tabla 1 muestra los valores a esperarse de “n” para diferentes estructuras físicas matriciales, entre ellas la estructura de lámina o disco la cual dada su simpleza fue una de las primeras estudiadas por muchos autores. El término “anómalo” se aplica al transporte determinado por una combinación de los mecanismos fickiano y por relajación y como se ve, los valores de “n” resultan intermedios entre los que corresponden a los fenómenos fickiano y por relajación por separado.

Lámina o disco	Cilindro	Esfera	Mecanismo
0,5	0,45	0,43	Caso I - Fickiano
>0,5	> 0,45	> 0,43	Anómalo
<1,0	< 0,89	< 0,85	Anómalo
1,0	0,89	0,85	Caso II ≈ Orden cero
>1,0	> 0,89	> 0,85	Supercaso II

Tabla 1

La ecuación planteada combina en un solo término los dos componentes de difusión y relajación, sin embargo, posteriormente a su postulación, Peppas y Sahlin <sup>10</sup> presentaron otra ecuación más interesante donde aparecen dos términos independientes relacionados uno al transporte fickiano y el otro al relajacional o por erosión.

$$M_t / M_\infty = k_1 t^m + k_2 t^{2m}$$

Es costumbre intentar ajustar <sup>11,12</sup> los datos experimentales obtenidos a los más importantes modelos-mecanismos que usualmente explican el comportamiento de las matrices hidrofílicas aunque es muy probable que en el caso particular de este trabajo debería responder a una cinética cercana a orden cero tal como se puede apreciar en capítulos anteriores (pendiente de un importante tramo de la curva in vitro de porcentaje de liberación contra tiempo, como atributo de control de calidad).

La Tabla 2 muestra las ecuaciones a las que se intentará ajustar los datos experimentales. Entre ellas se encuentran: la de cinética de orden cero, la de primer orden, la ecuación de Higuchi, la de Korsmeyer-Peppas y la de Hixson Crowell. También se presentan los parámetros a determinar que son característicos de los correspondientes modelos. Como quiera que sea se deberá elegir como modelo ideal aquel donde los coeficientes de correlación “ρ” se acerquen mas a 1.

MODELO	ECUACION	PARAMETROS A DETERMINAR
Orden Cero (llamado Caso II en lenguaje matricial)	$M_t / M_\infty = k + k't$	k k' ρ
Primer Orden	$M_t / M_\infty = 1 - e^{-kt}$ $\text{Ln}(1 - M_t/M_\infty) = -k t$	k ρ
Higuchi	$M_t / M_\infty = k \sqrt{t}$	k ρ
Korsmeyer - Peppas	$M_t / M_\infty = k t^n$	k ρ n
Hixson - Crowell	$\sqrt[3]{M_\infty} - \sqrt[3]{(M_\infty - M_t)} = k t$	k ρ

Tabla 2

## 6.0.0.0 RESULTADOS EXPERIMENTALES

### 6.1.0.0 RESULTADOS PRIMARIOS

A continuación se presentan los valores de las fracciones de liberación - obtenidas de los porcentajes de liberación divididos por 100 – a sus respectivos tiempos del ensayo in vitro. Estos valores corresponden a las curvas de liberación in vitro promedio de los tres lotes fabricados industrialmente para los estudios de estabilidad a tiempo cero. Tal como se ha dicho en capítulos anteriores las curvas individuales mostraron gran semejanza entre ellas plasmada en los excelentes valores de  $f_2$  encontrados tanto a tiempo cero como a lo largo de los estudios de estabilidad.

Tiempo	0	1	2	4	6	8	10	12
$M_t/M_\infty$	0	0,188	0,285	0,424	0,535	0,643	0,752	0,869

Estos valores fueron empleados para el cálculo de la pendiente que se planteó oportunamente como especificación del atributo disolución. Si bien para el objetivo mencionado se entendió que los datos eran adecuados, para analizar la curva de disolución a cabalidad deberán realizarse nuevas experiencias aumentando considerablemente el número de oportunidades en que se mide el porcentaje disuelto. Eso se debe a que antes de las cuatro horas de disolución es claro que la misma se aparta sensiblemente de una cinética de orden cero y por otra parte luego de las 12 horas no tenemos conocimiento de cómo continúa el proceso dado que en todos los estudios de disolución nunca se tuvieron en cuenta esos “últimos tiempos”.

### 6.2.0.0 NUEVA CURVA DE DISOLUCION

Se realizaron ensayos de disolución de comprimidos del lote 6572, primero industrial fabricado y empleado además en los estudios de biodisponibilidad. Los blisters del mismo se han mantenido durante 34 meses en estante en el Laboratorio BIOTEFA. Vale la pena recordar que fue demostrado oportunamente que los comprimidos mantenidos en condiciones de “estante” mantuvieron sus atributos de mejor manera aún que los mantenidos en cámaras de estabilidad natural incluida la disolución. Dicha comprobación se repitió en el caso presente dado que la determinación del valor de  $f_2$  de la nueva curva respecto al promedio del tiempo cero de los tres lotes pilotos arrojó un valor de 96, ampliamente satisfactorio.

La Tabla 3 y la Figura 4 muestran los datos de la disolución y la curva respectivamente. La Figura 5 es semejante a la 4 pero se ha sustituido % de disolución por  $M_t/M_\infty$  en el eje “y”.

Tiempo (hs)	% disuelto	Mt/M $\infty$	RSD
0	0	0	0
0,25	7,1	0,071	11,3
0,5	11,6	0,116	9,4
1	18,4	0,184	7,7
2	28,2	0,282	5,1
3	35,8	0,358	3,8
4	41,8	0,418	3,1
6	52,9	0,529	2,6
8	64,3	0,643	3,3
10	76,7	0,767	2,9
12	87,2	0,872	2,0
14	94,1	0,941	1,3
15,5	97,4	0,974	2,2

Tabla 3

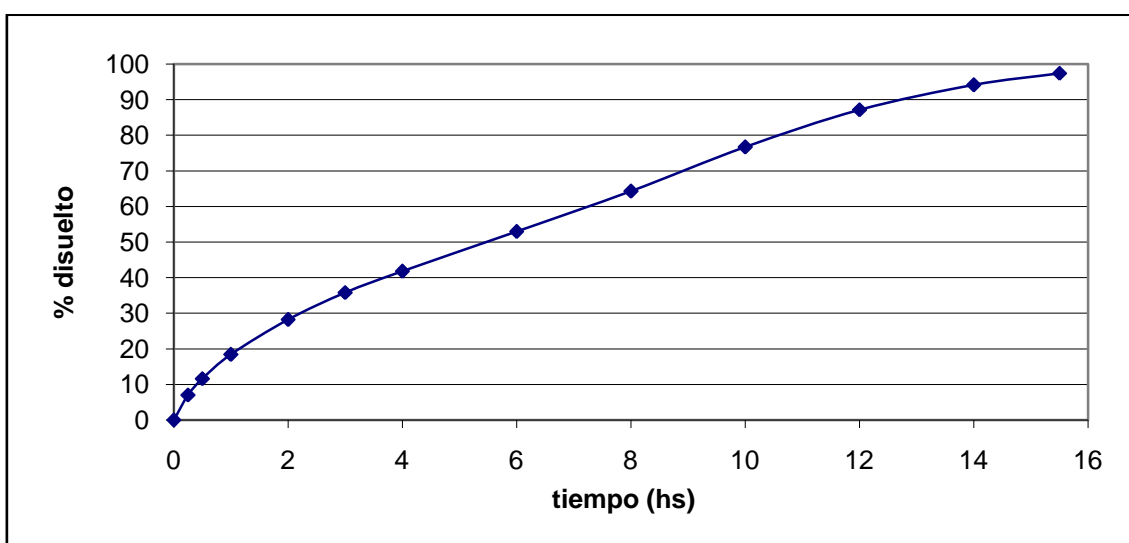


Figura 4

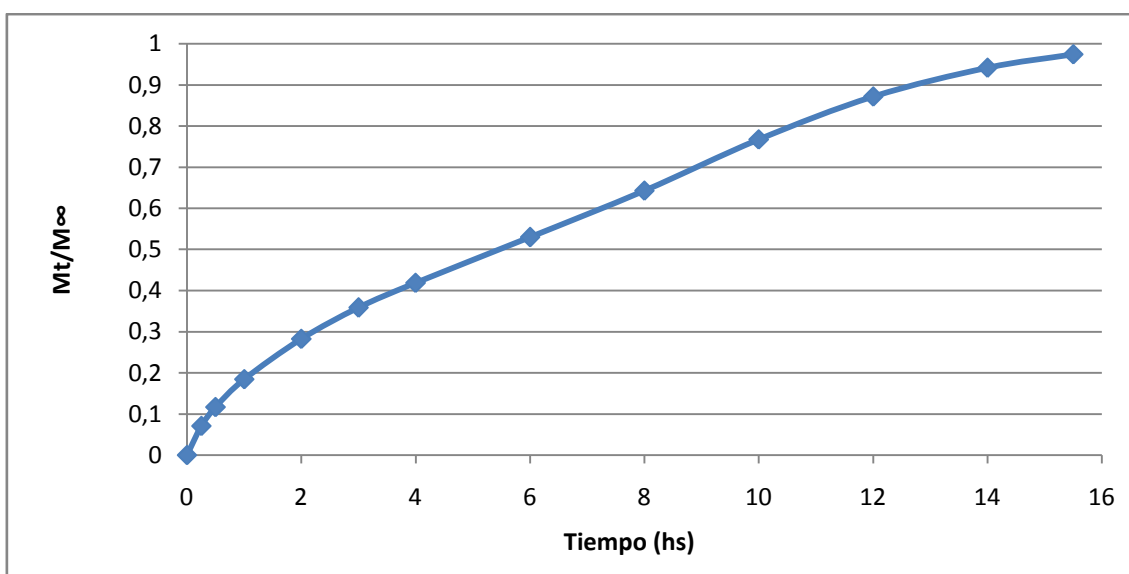


Figura 5

Si bien parece evidente que por un prolongado tiempo la matriz sigue un modelo de disolución de orden cero, puede reconocerse que en los períodos anterior y posterior al citado, la cinética es diferente. Por tal razón parece poco adecuado analizar la totalidad de la curva con el propósito de ajustarla a cualquiera de los modelos que se presentan en el punto 5.0.0.0. Por lo tanto se cree que el ideal sería estudiar los períodos independientemente.

El tramo de 4 a 12 horas se presenta aparentemente rectilíneo tal como se había advertido anteriormente. Responde a la ecuación:

$$\% \text{ Disolución} = 5,730 t + 18,74$$

La misma presentó un coeficiente de correlación de 0,9997. Cabe recordar que la mencionada pendiente tomaba el valor de 5,535 cuando se propuso como atributo al final del Capítulo 5 referido a estabilidad. La diferencia es de un 3,5 % lo cual se considera bien aceptable.

El otro tramo de la curva de disolución que puede merecer un análisis interesante es el comprendido entre 0 y 4 horas por lo cual se trató de correlacionar la curva del mismo con los modelos planteados anteriormente para ver su posible ajuste a alguno de ellos.

Se empleó un programa<sup>13</sup> de software adecuado para determinar qué tipo de función matemática se ajusta mejor a una curva hallada experimentalmente. En el Anexo 1 se pueden ver los resultados obtenidos separadamente para cada uno de los modelos planteados en 5.0.0.0 y en la Tabla 3 pueden verse agrupados los resultados para todos los modelos.

Se han hecho ciertos ajustes de nomenclatura respecto a la Tabla 2 para adecuarse a la del programa empleado. Así:

$$Y = M_t / M_\infty$$

X = tiempo

A y B son parámetro de las funciones estudiadas

Modelo	Ecuación	Parámetros	SD	Coefficiente de correlación
Orden Cero	$Y = AX + B$	A = 0,09963 B = 0,05114	0,0093 0,0194	0,9578
Primer Orden	$Y = 1 - \exp AX$	A = -- 0,1517	0,0098	0,9811
Higuchi	$Y = AX^{1/2}$	A = 0,2006	0,0058	0,9922
Korsmeyer - Peppas	$Y = AX^B$	A = 0,1811 B = 0,6122	0,0026 0,0130	0,9992
Hixson-Crowell	$Y = 1 - [1 - AX]^3$	A = 0,0465	0,0032	0,9746

Tabla 3

La ecuación de Hixson –Crowell puede transformarse desde la presentada en la Tabla 2 a la presentada en la Tabla 3 mediante sencillas operaciones matemáticas.

En la última Tabla citada puede apreciarse que el modelo que más se ajusta al tramo de la disolución en cuestión es el de Korsmeyer - Peppas, resultando la ecuación:

$$M_t / M_\infty = 0,1811 t^{0,61}$$

#### 7.0.0.0 CONCLUSIONES

##### Primera etapa de cuatro horas

Para evaluar el exponente 0,61 conviene observar la Tabla 1. Por otro lado, vale la pena detenerse en considerar la forma geométrica del comprimido, consideración que no ha sido mencionada hasta el momento. La misma, más que responder a una forma planar se asemeja a un cilindro: longitud  $\approx 21,5$  mm, ancho  $\approx 8,7$  mm y altura  $\approx 7,3$  mm. De esta manera se aprecia que el exponente que correspondería a un modelo fickiano es 0,45 y el que corresponde al orden cero resulta 0,89. Por tanto el resultado obtenido de 0,61 parece corresponder claramente a un intermedio entre ambos modelos. Es posible que en los comienzos de la disolución el modelo sea netamente fickiano, luego se entremezclaría con el orden cero y por fin, acercándose a las cuatro horas se transforma netamente en un proceso de orden cero. Dicho en otras palabras, al comienzo de la disolución se da muy predominantemente un fenómeno de liberación por difusión y durante las cuatro siguientes va predominando cada vez más la erosión. Esta etapa se indica en el tramo a  $\rightarrow$  b en la figura 4, que representa el crecimiento permanente del espesor de la capa de gel.

##### Segunda etapa de ocho horas

De acuerdo a los resultados presentados en el capítulo 5 de la presente Tesis y complementados en el presente capítulo, se deduce que el mecanismo de liberación en esta etapa corresponde netamente a una cinética de orden cero. Se indica en la figura 4 mediante el tramo b  $\rightarrow$  c, que representa el período en que el espesor de la capa de gel se mantiene constante.

##### Tercer tramo de tiempo estimado de cinco horas

Este tramo reviste menor importancia que los dos anteriores dado que ya queda relativamente muy poco principio activo por liberar. Por otra parte se poseen pocos valores en la curva como para justificar el estudio de ajuste a un modelo. Lo que se aprecia claramente es que desciende sensiblemente la velocidad de liberación en relación a la etapa previa de orden cero. Eso parece indicar que la fracción disuelta podría depender de una potencia del tiempo de exponente superior a uno, lo que aparece en la Tabla 1 como “Supercaso II”. Sobre las doce horas ya prácticamente no se aprecia el núcleo vítreo en las unidades posológicas sometidas a la disolución. La entidad ha devenido en una mínima estructura gelificada de pocos milímetros de longitud que ya no tiene el “motor” interno vítreo que le proveía permanentemente principio activo. Es altamente probable que esta estructura gelificada libere el principio activo que aún contiene a una velocidad más bien discreta que se traduce en el gráfico en una pendiente en caída permanente hasta el final.

#### 8.0.0.0 BIBLIOGRAFIA

- 1) Lee P.I. (1985) Kinetics of drug release from hydrogels matrices, *J Controlled Release*, 2, 277-288
- 2) Mockel J.E. and B.C. Lippold (1993) “Zero order drug release from hydrocolloid matrices” *Phrm. Res.* 10,1066-1070
- 3) Colombo P. Santi P. Bettini R. Brazel C. and Peppas N.A. “Drug Release from Swelling Controlled Systems: Handbook of Pharmaceutical Controlled Release Technology” ex. editor Donald Wise, Marcel Dekker 2000, Cap. 9 p.183 – 209
- 4) Ferrero Rodríguez C. Bruneau N. Barra J. Alfonso D. and Doelker E. “Hydrophillic Cellulose Derivatives as Drug Delivery Carriers: Influence of Substitution Type on the Properties of Compounded Matrix Tablets” *Hanbook of Pharmaceutical Controlled Release Technology* ex. editor Donald Wise, Marcel Dekker 2000, Cap 1 p. 1 – 30
- 5) Lee P.I. 1980 “Diffusional release of a solute from a polimeric matrix – approximate analytical solutions” *J Membrane Sci.* 7: 255 – 275
- 6) T. Higuchi “Rate of release of medicaments from ointment bases containing drugs in suspensions” *J. Pharm. Sci.* 50 (1961) 874 – 875
- 7) T. Higuchi “Mecanismos of sustained action medication. Theoretical analysis of rate of release of solid drugs dispersed in solid matrices” *J. Pharm. Sci.* 52 (1963) 1145 – 1149
- 8) Davidson G.W.R. III and Peppas N.A. (1986). Solute and penetrant diffusion in swellable polymers V. Relaxation controlled transport in P(HEMA-co-MMA)copolymers *J. Controlled Release* 3, 243 – 258
- 9) Ritger P.L. and Peppas N.A. (1987) A simple ecuation for description of solute release . II . Fickian and anomalous release from swellable devices *J. Controlled release* 5, 37 – 42
- 10) Peppas N.A. and Sahlin J.J. (1989) A simple ecuation for the description of solute release III Coupling of diffusion and relaxation. *Int. J. Pharm.* 57, 169 – 172
- 11) Siepmann J and Peppas N.A. “Modelling of drug release from delivery systems based on hydroxipropyl methyl cellulose (HPMC). *Advance Drug Delivery Reviews* 48 (2001) 139 – 157
- 12) Jolly M. Sankalia, Mayur G. Sankalia, Rajashree C. Mashru “Drug release and swelling kinetics of directly compressed glipizide sustained-release matrices: Establishment of level A IVIVC” *J. Controlled Release* 129 (2008) 49-58
- 13) Programa LAB Fit Curve Fitting Software V 7.2.43 - (1999-2008), Wilton Silva, Cleide P. Silva, DF/CCT/UFPB. Provisto por el Prof. Dr. Alvaro Mombrú quien procesó los datos con apoyo del tesista.

-----