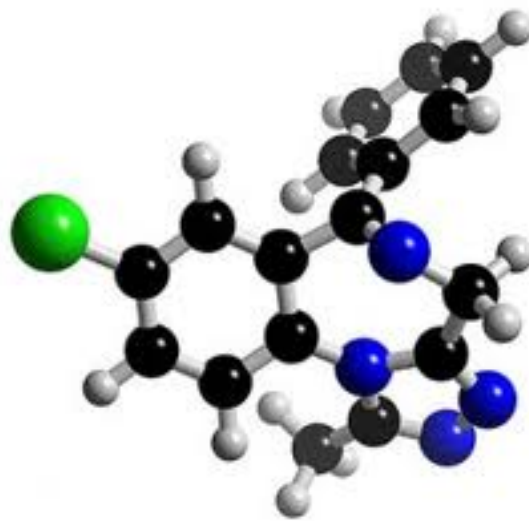


ELABORACIÓ, CONTROL, CARACTERITZACIÓ I APLICACIONS DE COMPRIMITS D'ALPRAZOLAM VIA ORAL



Cristina Rusiñol Antoñanzas

Treball de fi de grau 2012

Segona Convocatòria

Àmbit principal: Tecnologia Farmacèutica

Àmbits secundaris: Biofarmàcia, Història Legislació

Facultat de Farmàcia

Universitat de Barcelona



INDEX:

Summary	1
Resum.....	2
1. Introducció	3
2. Objectius	5
3. Disseny del treball	5
4. Desenvolupament del treball	6
4.1. Justificació farmacocinètica de la posologia	6
4.2. Justificació farmacològica	10
4.3 Medicaments similars i/o equivalents, actualment en el mercat espanyol. Elecció d'un d'ells per al treball	15
4.4 Excipients dels comprimits d'alprazolam	16
4.5. Proposta de controls a realitzar en el producte acabat	21
4.6. Disseny d'un estoig creatiu	24
5. Discussió i Conclusions	30
6. Bibliografia	31
7. Agraïments	32
8. Àmbits	32

PRODUCTION, CONTROL, DESCRIPTION AND USES OF ALPRAZOLAM ORAL TABLETS.

Summary

Alprazolam, a triazolobenzodiazepine, is an anti-anxiety drug and one of the most widely prescribed benzodiazepines used in the treatment of anxiety and panic disorders.

Like the rest of benzodiazepines, alprazolam is known to mimic GABA's effects, a neurotransmitter with inhibitory effects. Therefore the main pharmacological effects are: an anxiety and aggression reduction, sedation and sleep induction, muscle tone reduction and coordination, anterograde amnesia and anticonvulsive effect. Moreover, alprazolam is the only kind of benzodiazepines that also has an antidepressant effect.

Alprazolam is available for oral administration in compressed tablets and in extended release formulations. Both of them have a fast onset, but the effect is longer in extended release tablets than in tablets. Due to its metabolism properties, alprazolam is contraindicated with certain drugs. And it is very important that the duration of the treatment is as short as possible.

Nowadays, there are more than 50 marketed generics of alprazolam at different doses. For this study one of them has been chosen in order to describe the alprazolam tablets.

Resum

Com la resta de benzodiazepines, l'alprazolam mimetitzava els efectes del GABA, neurotransmissor amb efectes inhibitoris. Per tant, els principals efectes farmacològics són: ansietat i reducció de l'agressivitat, sedació, reducció del to muscular i coordinació, amnèsia anterògrada i efecte anticonvulsiu.

A més, l'alprazolam és l'única de les benzodiazepines que té també efecte antidepressiu.

L'alprazolam està comercialitzat per la via oral en comprimits i en comprimits d'alliberació perllongada. Totes dues tenen un inici d'acció molt ràpida, però els comprimits d'alliberació perllongada tenen una duració de l'efecte més llarg que els comprimits. Degut a les característiques del metabolisme, l'alprazolam està contraindicat amb alguns fàrmacs i és molt important que la duració del tractament sigui el més curt possible.

Avui en dia hi ha més de 50 genèrics d'alprazolam comercialitzats a diferents dosis. Per aquest estudi, ha estat escollit un d'ells per poder descriure els comprimits d'alprazolam.

1. Introducció

Les benzodiazepines són principis actius psicòtrops que actuen al sistema nerviós central. Té efectes sedants, hipnòtics, ansiolítics, anticonvulsius, amnèsics i miorelaxants. En general, quan s'utilitzen a dosis baixes tenen efectes ansiolítics, quan s'augmenta la dosi tenen efectes hipnòtics i a dosis elevades tenen efecte anticonvulsiu.

La primera benzodiazepina que es va sintetitzar, la clordiazepòxid, va ser per casualitat l'any 1961, amb l'obtenció d'un anell de 7 membres com a resultat d'una reacció no planificada als laboratoris *Hoffman La Roche*. La seva inesperada activitat farmacològica es va descobrir en una prova de detecció sistemàtica i ben aviat aquest grup de fàrmacs es van convertir en els fàrmacs més prescrits de tota la farmacopea.

Les benzodiazepines són substàncies lipòfiles que es caracteritzen per tenir una estructura química bàsica basada en un anell de set membres unit a un anell aromàtic amb quatre grups fonamentals, en aquest anell és on es fan substitucions sense pèrdua d'activitat, per l'obtenció de les diferents benzodiazepines, entre elles l'alprazolam, classificada dins del grup de les triazolbenzodiazepines [1]. L'any 1963 es va introduir el diazepam, que va constituir un èxit ja que incrementava el marge d'especificitat ansiolítica, la eficàcia i la seguretat de les substàncies utilitzades fins aleshores [2].

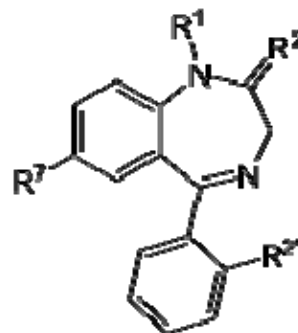
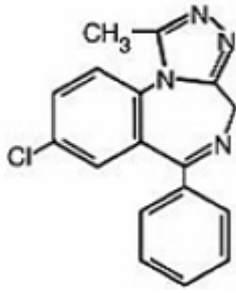


Fig. 1. Representació estructural de les benzodiazepines.

L'alprazolam va ser sintetitzat pels laboratoris *Pfizer* i va ser comercialitzat l'any 1980. En un principi el fàrmac va ser indicat per casos de crisis d'angoixa però posteriorment es va aprovar també per l'ansietat.

L'alprazolam és una pólvora cristal·lina, soluble en metanol i etanol però insoluble en aigua a pH fisiològic.



El seu nom químic és 8-cloro-1-metil-6-fenil-4H-s-triazol [4,3- α][1,4]benzodiazepina i la fórmula empírica $C_{17}H_{13}ClN_4$ [3].

Fig. 2. Representació estructural de l'alprazolam.

Classificació de les benzodiazepines:

Les benzodiazepines es poden classificar dependent de la vida mitja del fàrmac original. Les que tenen una vida mitja més petita s'eliminen abans i per tant, la seva duració de l'acció és curta. Mentre que les benzodiazepines amb una vida mitja més llarga com és el cas de l'alprazolam (6-12 hores) tenen una durada de l'acció més llarga. A la taula 1 es pot veure la relació entre el temps de vida mitja i la durada de l'acció de les diferents benzodiazepines, els metabòlits actius i la vida mitja d'aquests i les aplicacions terapèutiques més importants [1].

Drug(s)	Half-life of parent compound (h)	Active metabolite	Half-life of metabolite (h)	Overall duration of action	Main use(s)
Triazolam, ^a midazolam	2-4	Hydroxylated derivative	2	Ultrashort (< 6 h)	Hypnotic Midazolam used as intravenous anaesthetic
Zolpidem ^b	2	No	-	Ultrashort (~ 4 h)	Hypnotic
Lorazepam, oxazepam, temazepam, lormetazepam	8-12	No	-	Short (12-18 h)	Anxiolytic, hypnotic
Alprazolam	6-12	Hydroxylated derivative	6	Medium (24 h)	Anxiolytic, antidepressant
Nitrazepam	16-40	No	-	Medium	Hypnotic, anxiolytic
Diazepam, chlordiazepoxide	20-40	Nordazepam	60	Long (24-48 h)	Anxiolytic, muscle relaxant Diazepam used intravenously as anticonvulsant
Flurazepam	1	Desmethyl-flurazepam	60	Long	Anxiolytic
Clonazepam	50	No	-	Long	Anticonvulsant, anxiolytic (especially mania)

^aTriazolam has been withdrawn from use in the UK on account of side effects.

^bZolpidem is not a benzodiazepine but acts at the same site. Zopiclone is similar.

Taula 1. Classificació de les benzodiazepines (segons Rang & Dale Farmacologia)

Segons dades de la *Generalitat de Catalunya*, "Enquesta de salut a la població institucionalitzada de Catalunya" de 2006, l'ansietat i depressió condiciona, com el dolor i el malestar, la percepció de la qualitat de vida relacionada amb la salut. El 54,8% de la població de 65 anys manifesta que té ansietat o que està deprimida; d'aquests el 41,4 % està moderadament ansiós o deprimat i el 13,4 % n'està molt.

Algunes enquestes de salut han identificat que al voltant d'un 10 % de la població ha pres una benzodiazepina en el mes anterior a l'enquesta (segons "Enquesta de salut de Canàries", 2004).

2. Objectius

Els objectius del treball són:

- Consulta de fonts bibliogràfiques primàries, secundàries i terciàries.
- Maneig i consulta de documents científics.
- Elaborar una memòria científica en base a la recerca bibliogràfica.
- Anàlisi de les característiques farmacocinètiques, farmacològiques i galèniques dels comprimits d'alprazolam.
- Anàlisi de la informació legislativa en quant a l'acondicionament dels comprimits.
- Dissenyar de forma innovadora i creativa un estoig de comprimits d'alprazolam.

3. Disseny del treball

El treball s'ha estructurat en diferents parts:

- Explicació sobre l'origen de l'alprazolam i la resta de benzodiazepines per tal d'introduir el temari.
- Farmacocinètica de l'alprazolam per la justificació de les dosis terapèutiques d'alprazolam, que hi ha avui presents al mercat farmacèutic.
- Farmacologia i mecanisme d'acció de l'alprazolam i la resta de benzodiazepines.

- Medicament similars d'alprazolam al mercat farmacèutic.
- Anàlisi galènic dels comprimits d'alprazolam, estudi dels diferents excipients i proposta de possibles controls de producte acabat.
- Legislació de l'acondicionament primari i secundari dels comprimits d'alprazolam.

4. Desenvolupament del treball

Pel desenvolupament d'aquest treball es creu convenient descriure les indicacions terapèutiques, justificar farmacocinètica i farmacològicament la posologia, descriure les preparacions farmacèutiques d'alprazolam comercialitzades, descriure els excipients utilitzats per la fabricació dels comprimits d'alprazolam, fer una proposta dels controls a realitzar del producte acabat i, finalment, fer un disseny d'un estoig creatiu de comprimits d'alprazolam.

4.1. Justificació farmacocinètica de la posologia

Donat que totes les benzodiazepines tenen les mateixes accions farmacodinàmiques, es diferencien les unes de les altres per les seves característiques farmacocinètiques.

L'alprazolam és absorbit per via oral amb una biodisponibilitat del 80 % assolida a les 1-2 h. Les concentracions a l'estat d'equilibri són de 18.3 a 100 ng/ mL amb les dosis de 1.5 a 10 mg/ dia.

Existeixen dues formes farmacèutiques, els comprimits d'alliberació perllongada i els comprimits d'alliberació immediata. L'inici de l'acció és igual per les dues formes farmacèutiques, 1 h; mentre que la durada d'acció és diferent, per les d'alliberació immediata és de 4-7 h i per l'alliberació retard és de 7-15 hores. Després d'una dosi d'alprazolam, els nivells en plasma són proporcionals a la dosi administrada, per tant, segueix una farmacocinètica lineal fins a la dosi de 10 mg.

Té una elevada unió a proteïnes plasmàtiques (70-80 %) i en quant a l'eliminació, es metabolitza al fetge pel citocrom CYP3A4 donant lloc a un metabòlit amb escassa acció farmacològica anomenat alfa-hidroxiaprazolam i un altre metabòlit anomenat 4-hidroxiaprazolam. Tant l'alprazolam com els metabòlits són excretats per la orina.

Com la resta de benzodiazepines, l'alprazolam també travessa la placenta i s'excreta amb la llet materna, això farà que no es pugui administrar en dones embarassades o en període de lactància [4].

Els comprimits d'alprazolam s'han d'administrar immediatament després de desmuntar el comprimit, en cas que només s'hagi d'administrar la meitat del comprimit, la meitat sobrant s'haurà de descartar ja que pot ser que perdi la seva estabilitat. En el cas dels comprimits d'alliberació perllongada, aquests són administrats una vegada al dia, preferiblement al matí. En el cas que l'administració fos a la nit la concentració pic al plasma serà un 30 % major i s'arribarà una hora abans. A partir d'aquestes característiques farmacocinètiques es pot justificar quina és la posologia recomanada pels comprimits d'alprazolam [5].

L'alprazolam està comercialitzat en forma de genèric per diversos laboratoris farmacèutics a les dosis de 0.25, 0.5, 1 i 2 mg; i una marca comercial *Trankimazin*[®] dels laboratoris *Pfizer*, a les dosis de 0.25, 0.5, 1 i 2 mg; en forma de comprimits retard a 0.5, 1, 2 i 3 mg i en forma de gotes a 0.75 mg/ mL [4].

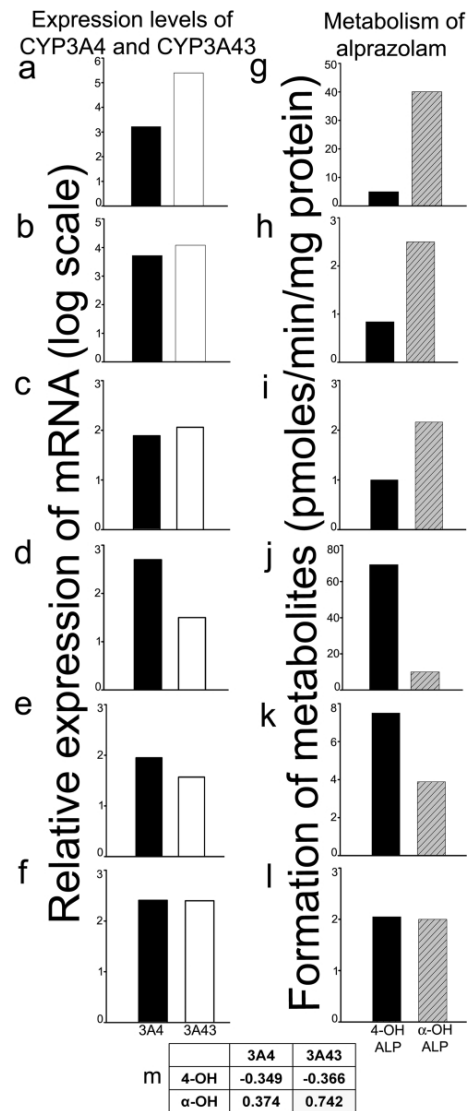
a) Importància del coneixement del metabolisme de l'alprazolam per determinar les accions farmacodinàmiques

El CYT P450 és una superfamília d'enzims metabolitzadors de fàrmacs. Aquests enzims tenen dos funcions principals; metabolitzar fàrmacs donant lloc a metabòlits inactius i per tant, facilitar la seva excreció i produir una biotransformació que dona lloc a metabòlits farmacològicament actius. Encara que aquests enzims actuen majoritàriament al fetge, també són presents en el cervell; en aquest cas on el fàrmac

actua, i per tant, poden modificar la resposta farmacològica de l'alprazolam. En el fetge, l'alprazolam és metabolitzat donant lloc a un metabòlit minoritari però farmacològicament actiu anomenat α -Hydroxy alprazolam (α -OHALP) i un altre metabòlit majoritari sense activitat farmacològica anomenat 4-hydroxy alprazolam (4-OHALP). També és metabolitzat pels microsomes del cervell, òrgan diana de l'alprazolam, donant lloc als dos metabòlits hidroxilats [5].

S'ha observat que aquells individus que expressen nivells superiors de CYP3A43 al cervell metabolitzen l'alprazolam majoritàriament en α -OHALP mentre que aquells que expressen alts nivells de CYP3A4 generen més 4-OHALP. A més, els cervells que expressen la mateixa quantitat de CYP3A43 i CYP3A4 metabolitzen l'alprazolam donant lloc als dos metabòlits [6].

Fig. 4 Metabolisme in vitro de l'alprazolam a α -OHALP i 4-OHALP pel cervell humà.



Degut al metabolisme de l'alprazolam, l'administració concomitant amb inhibidors de la isoforma CYP3A pot produir una disminució del metabolisme de l'alprazolam i per tant, un augment de la concentració plasmàtica. L'administració d'alprazolam amb aquests inhibidors s'ha de tenir en compte per tal d'ajustar la dosi a administrar. L'ús

d'alprazolam amb itraconazol i ketoconazol està contraindicat ja que són potents inhibidors del metabolisme [5].

b) Posologia

La dosis a utilitzar ha de ser la dosis efectiva més baixa possible i individualitzada per tal d'evitar l'excés de sedació.

Pel tractament de l'ansietat en adults s'utilitza una dosis inicial de 0.25-0.5 mg cada 8 hores, aquesta dosis pot ser incrementada a raó de 1 mg cada 3-4 dies fins a un màxim de 4 mg/dia. En el cas d'ancians, pacients debilitats o amb insuficiència renal o hepàtica, la dosis inicial és de 0.25 mg cada 8-12 hores.

Pel tractament de l'angoixa amb o sense agarofòbia la dosis inicial és de 0,5-1 mg abans d'anar a dormir. En el cas que hi hagi un augment de la dosis, aquests increments mai poden ser superiors a 1 mg cada 3-4 dies. La dosis màxima és de 10 mg/dia [4].

Si s'utilitzen comprimits d'alliberació perllongada es comença el tractament a les dosis de 0,5-1 mg al dia, depenent de la resposta obtinguda pot ser necessari incrementar la dosi, en aquest cas s'ha d'incrementar la dosi en intervals de 3-4 dies i mai més de 1 mg al dia. La dosis màxima, al igual que en els comprimits, és de 10 mg/ dia.

S'ha de tenir especial control en persones geriàtriques, adults amb malalties del fetge i en aquelles persones més sensibles al fàrmac ja que els efectes adversos poden aparèixer a dosis inferiors [5].

4.2. Justificació farmacològica

Les benzodiazepines són els ansiolítics més prescrits avui en dia, això és degut a la seva eficàcia en el tractament de l'ansietat i altres trastorns. A més, les benzodiazepines ofereixen avantatges en front als barbitúrics i a altres fàrmacs. Aquestes inclouen, menor toxicitat aguda, menor toxicitat en cas de sobredosi i menys interaccions amb altres fàrmacs.

L'ansietat, que té una prevalença de 2,5 a 6,4 %, és normalment gradual i crònica però amb fluctuacions, amb períodes de relatives remissions. És igualment comuna en homes com en dones i normalment apareix als 20 anys.

Per tal de justificar la farmacologia de l'alprazolam a continuació es descriu el mecanisme d'acció, els efectes farmacològics, les indicacions terapèutiques, els efectes adversos i les precaucions i advertències.

a) Mecanisme d'acció de l'alprazolam

L'alprazolam, al igual que la resta de benzodiazepines, és caracteritzat per mimetitzar els efectes del GABA. Els receptors GABA poden ser de dos tipus, ionotràpics ($GABA_A$ i $GABA_C$) i metabotràpics ($GABA_B$). El receptor $GABA_A$ es troba associat a un canal de clor, és l'implicat en els processos d'ansietat i sobre el qual actuen les benzodiazepines.

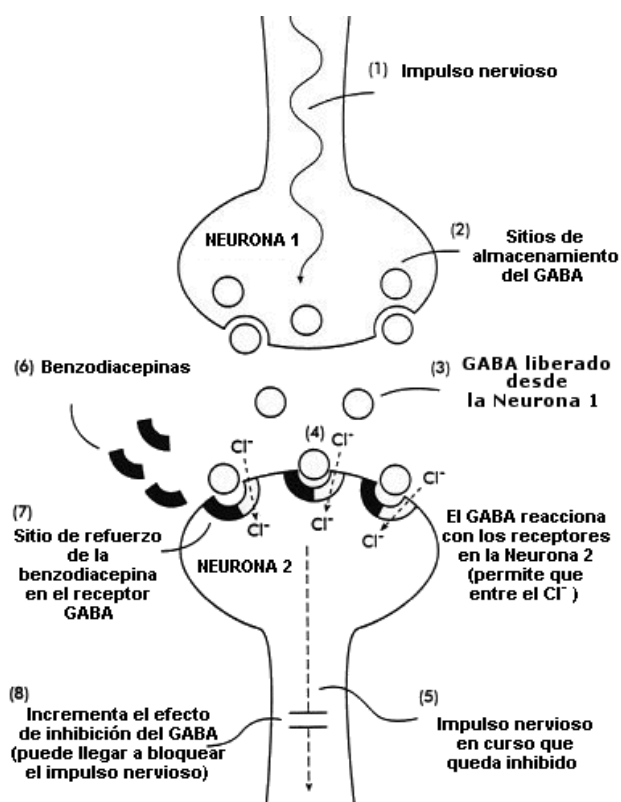


Fig.3. Diagrama del mecanisme d'acció del neurotransmissor GABA i de les benzodiazepines al SNC.

La unió del GABA al seu receptor produeix l'entrada de clor a la neurona produint la hiperpolarització de la neurona fent-la menys susceptible als estímuls activadors i, per tant, produint un estat d'inhibició neuronal. Aquest efecte pot potenciar-se mitjançant l'acció de les benzodiazepines.

Les benzodiazepines s'uneixen de forma específica al lloc regulador del receptor, diferent del lloc d'unió del GABA, i produeixen una modulació alostèrica modificant la disposició estructural tridimensional del receptor, fent que l'obertura del canal de Cl⁻ per acció del GABA es potenciï [2].

El receptor GABA_A és un canal iònic controlat per lligand, format per una estructura polimèrica construïda a partir de diferents subunitats; les principals subunitats són: α , β i γ , cadascuna d'aquestes existeix en tres o més isoformes. Els receptors de GABA_A que contenen la subunitat α_1 són responsables de l'efecte sedant, amnèsic i anticonvulsiu de l'alprazolam, i la resta de benzodiazepines; mentre que la subunitat α_2 causen els efectes ansiolítics i de relaxació muscular. El fet de conèixer això als investigadors la possibilitat de trobar nous fàrmacs més selectius que les benzodiazepines d'avui en dia [1]. Zolpidem i Quazepam són dos exemples de fàrmacs selectius amb una única indicació farmacològica, són fàrmacs hipnòtics.

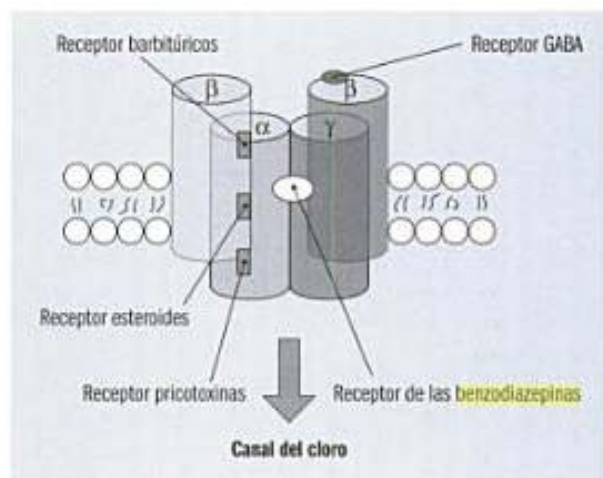


Fig.4 Estructura supramol·lecular del receptor GABA

El descobriment del receptor de les benzodiazepines ha permès fer avanços sobre possibles substàncies endògenes que interaccionen amb aquest receptor i per tant, poden provocar un augment o una disminució de l'ansietat. S'ha vist que existeix un pèptid al cervell conegut com *diazepam-binding inhibitor* (DBI) que actua com a agonista invers del receptor de les benzodiazepines, bloquejant la resposta del GABA.

Per tant, és una substància endògena que genera ansietat. Les possibles disfuncions del receptor central de benzodiazepines i l'alteració dels nivells d'aquest pèptid han sigut proposats com a potencials mecanismes de l'ansietat [7].

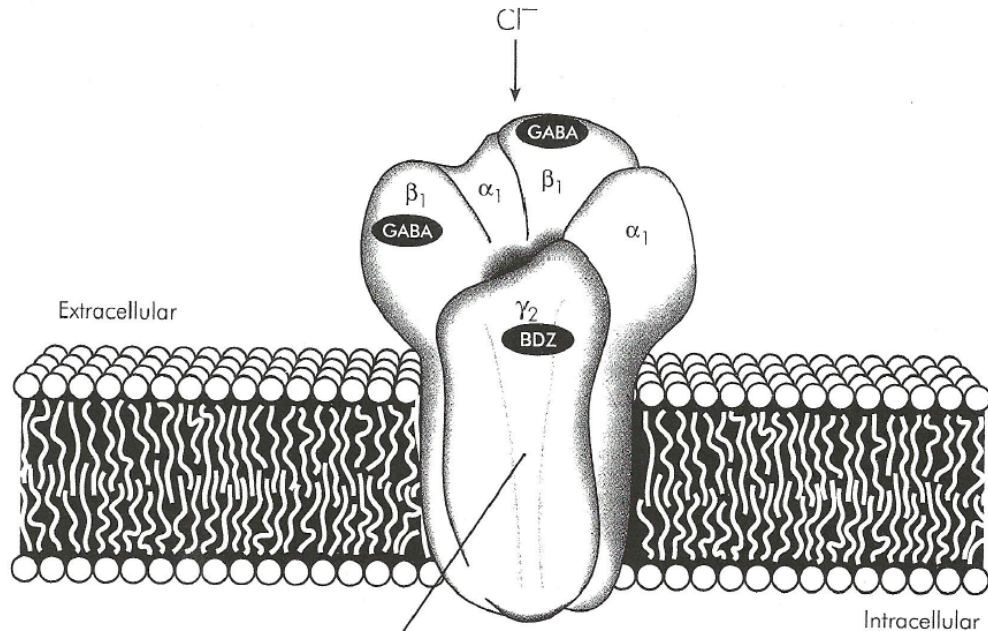


Fig.5 Model del receptor de GABA: Els models indiquen que es tracta d'una proteïna pentamèrica formada per les subunitats α , β i γ . Hi ha dos lloc d'unió al GABA i un únic lloc d'unió a les benzodiazepines.

b) Efectes farmacològics

- 1. Efecte ansiolític:** La sedació es defineix com la reducció en la capacitat de resposta a un nivell constant d'estímul amb descens de l'activitat espontània. Per tant, els fàrmacs ansiolítics suprimeixen la por i l'ansietat en front a un conflicte, redueixen la tensió emocional i proporcionen un domini de la situació. Aquest és l'efecte que es produeix a dosis més baixes. Tenen capacitat de produir amnèsia retrògrada definida com la incapacitat de recordar les situacions viscudes a partir de la presa del fàrmac.
- 2. Efecte relaxant muscular:** Aquest és un efecte desitjat quan hi ha quadres d'ansietat amb tensió muscular, malalties articulars i espasmes musculars.

3. **Efecte anticonvulsivant i antiepilèptic:** Són capaces d'inhibir el desenvolupament de l'activitat epilèptica al SNC.
4. **Efecte hipnòtic:** Són inductores de la son i disminueixen el temps de latència pel començament de la fase de son no REM, també disminueix el temps de vigília i el número de desvetllaments. Tot això es tradueix en un augment del temps de son.
5. **Efecte anestèsic:** Deprimeixen el SNC fins a l'estat III d'anestèsia general [8].

c) Indicacions terapèutiques

Segons l'Agència Espanyola del Medicament (AGEMED) l'alprazolam només està indicat en cas que l'afecció sigui greu, el pacient es vegi incapacitat o pateixi angoixa extrema.

Indicacions:

- Tractament simptomàtic a curt termini dels trastorns per ansietat generalitzada moderada a severa.
- Tractament de l'ansietat associada a depressió.
- Tractament de trastorns de pànic amb o sense agorafòbia.

El tractament continuat amb alprazolam, pot induir el síndrome d'abstinència poques hores després de suspendre la presa habitual. Aquest síndrome es caracteritza per reaparició d'ansietat creixent, inquietud, irritabilitat, tremolor, insomni, anorèxia, cefalea, mareig, sensació d'atordiment, confusió i en casos extrems pot arribar a l'aparició de símptomes psicòtics i, fins i tot, convulsions. La incidència i gravetat del síndrome d'abstinència depèn de la dosi presa habitualment, de la durada del tractament i dels factors individuals.

Per aquest motiu, el tractament amb alprazolam ha de ser el més curt possible i la retirada del fàrmac ha de ser disminuint la dosi per evitar el síndrome d'abstinència. En general, el tractament ha de ser inferior a les 8-12 setmanes, incloent la retirada gradual del fàrmac [2].

d) Efectes adversos

L'alprazolam té, com la resta de benzodiazepines, efectes adversos. Convulsions, deliri i síndrome d'abstinència són efectes que han patit nombrosos pacients degut a una reducció dràstica del tractament. Aquests efectes poden aparèixer des de les 18 hores fins els 3 dies després de l'última presa d'alprazolam. L'ús de dosis d'alprazolam de 4 mg al dia i els tractaments a llarg termini estan associats a l'increment de la freqüència i gravetat del síndrome d'abstinència.

També s'han donat casos de psicosi en el cas de pacients amb depressió en tractament amb alprazolam.

e) Precaucions i advertències:

- Les benzodiazepines poden induir amnèsia anterògrada. Aquest fenomen es produeix unes hores després de la presa del fàrmac.
- En pacients amb alteracions de la personalitat han d'extremar-se les precaucions abans de recomanar l'ús de benzodiazepines.
- No es recomana com a tractament d'elecció en pacients psicòtics.
- No s'utilitzaran benzodiazepines soles en el tractament de la depressió o l'ansietat associada a depressió ja que pot portar a suïcidi.
- S'han d'administrar amb precaució en pacients amb antecedents d'alcoholisme o drogoaddicció.
- Poden tenir efectes sedants, amnèsia i afectació de la concentració i de la funció muscular. Poden fer alterar la capacitat per conduir o treballar amb maquinària. Aquests efectes són potenciats amb l'alcohol.
- La utilització repetida de benzodiazepines pot produir pèrdua d'eficàcia dels efectes hipnòtics [9].

4.3 Medicaments similars i/o equivalents, actualment en el mercat espanyol. Elecció d'un d'ells per al treball

Segons l' Agència Espanyola del Medicament i Productes Sanitaris (AEMPS) existeixen comercialitzats 59 genèrics de Alprazolam i 9 medicaments corresponents a *Trankimazin*[®] de *Pfizer* en diferents dosis i formes farmacèutiques.

Al 1983 el *Trankimazin*[®] de 0,25 i 0,5 mg en comprimits va ser autoritzat per la seva comercialització i uns anys més tard van ser autoritzades les dosis a la dosi de 1 i 2 mg.

Uns anys més tard, *Pfizer* va desenvolupar uns comprimits d' alliberació perllongada que possibilita el pacient reduir la freqüència de la presa dels comprimits. Al 1996 van ser autoritzats per la AEMPS a les dosis de 1, 2 i 3 mg com a *Trankimazin Retard*[®].

Al 2001 la AEMPS va autoritzar *Trankimazin*[®] gotes oral 75 mg/ mL pensat especialment per aquelles persones amb dificultats per deglutir.

Una vegada *Pfizer* va perdre la patent dels comprimits d'alprazolam, diversos laboratoris farmacèutics van comercialitzar alprazolam en les diferents dosis: 0.25, 0.5, 1 i 2 mg. D'aquesta manera, avui en dia, hi ha 58 genèrics d'alprazolam comprimits de laboratoris com *Cinfa*, *Diasa*, *Edigen*, *Efarmes*, *Kern Pharma*, *Mabo*, *Mylan*, *Normon*, *Pensa*, *Ranbaxy*, *Ratiopharm*, *Sandoz*, *Stada*, *Tarbis* i *Ur*. I un genèric d'alprazolam 0,75 mg/ mL gotes orals en solució del laboratori *Otipharma* autoritzat al 2010 però encara no comercialitzat [9].

4.4 Excipients dels comprimits d'alprazolam

Excipients utilitzats en la fabricació de comprimits d'alprazolam Stada [4]

	ALPRAZOLAM 0,25 mg	ALPRAZOLAM 0,5 mg	ALPRAZOLAM 1mg	ALPRAZOLAM 2mg
DILUENT	-Lactosa monohidrat -Cel·lulosa microcristal·lina -Midó de blat	-Lactosa monohidrat -Cel·lulosa microcristal·lina -Midó de blat	-Lactosa monohidrat -Cel·lulosa microcristal·lina -Midó de blat	-Lactosa monohidrat -Cel·lulosa microcristal·lina -Midó de blat
DISGREGANT	-Lactosa monohidrat -Cel·lulosa microcristal·lina -Midó de blat -Midó glicolat sòdic	-Lactosa monohidrat -Cel·lulosa microcristal·lina -Midó de blat -Midó glicolat sòdic	-Lactosa monohidrat -Cel·lulosa microcristal·lina -Midó de blat -Midó glicolat sòdic	-Lactosa monohidrat -Cel·lulosa microcristal·lina -Midó de blat -Midó glicolat sòdic
AGLUTINANT	- Midó de blat	- Midó de blat	- Midó de blat	- Midó de blat
LUBRICANT	-Midó de blat -Estearat de magnesi	-Midó de blat -Estearat de magnesi	-Midó de blat -Estearat de magnesi	-Midó de blat -Estearat de magnesi
ANTIFRICCIÓ	-Talc	-Talc	-Talc	-Talc
COLORANT		-Groc taronja S (E110) -Groc de quinoleïna (E104)	- Blau patent V (E131) -Amarant (E123)	

Els comprimits son preparacions sòlides, cadascuna de les quals conté una dosi única d' un o més principis actius. S'obtenen aglomerant per compressió un volum constant de partícules i estan destinats a l'administració per via oral.

Les partícules estan constituïdes per un o més principis actius, als que se'ls afegeix o no excipients com els diluents, aglutinants, disgregants, lliscants, lubricants,

substàncies capaces de modificar el comportament del preparat en el tracte digestiu i, opcionalment, colorants autoritzats per l'autoritat competent i aromatitzants.

Es poden distingir diferents tipus de comprimits per ús oral:

- Comprimits no recoberts
- Comprimits recoberts
- Comprimits efervescents
- Comprimits solubles
- Comprimits dispersables
- Comprimits bucodispersables
- Comprimits gastrorresistents
- Comprimits d'alliberació modificada

L'alprazolam està comercialitzat en comprimits, comprimits "*retard*" i en gotes orals. Els comprimits tenen com avantatges, la seva estabilitat química, física i biològica, l'exactitud de la dosificació, la senzillesa del mètode d'administració, la possibilitat de controlar l'alliberació del fàrmac i el baix cost. No obstant això, també presenten alguns inconvenients com la ingesta per part de persones amb problemes de deglució, la fabricació complexa i exigència de nombrosos controls per tal de poder assegurar la òptima dosificació i absorció i els possibles problemes de biodisponibilitat que poden presentar ja que s'han de disgregar i dispersar-se als fluids biològics abans de la dissolució dels principis actius.

La via oral és la forma d'administració més utilitzada ja que és la via més fisiològica i presenta una sèrie d'avantatges en front a la resta de vies d'administració, com la senzillesa, la comoditat i la seguretat.

L'alprazolam es dosifica a les dosis de 0.25, 0.5, 1.0 i 2.0 mg, en aquest cas com que la dosis és inferior a 50 mg cal afegir excipients diluents per tal d'augmentar el tamany del comprimit.

Els diluents han de ser química i fisiològicament inerts, presentar una bona capacitat de compressió, ser fàcilment digeribles, barats i presentar un sabor tolerable. La substància més utilitzada com a diluent és la lactosa, que és també la utilitzada en el procés de fabricació de comprimits d'alprazolam. La lactosa és fàcilment soluble en aigua, de sabor agradable, amb baixa capacitat d'adsorció d'humitat i amb bones característiques de compressió; totes aquestes característiques fan que la lactosa sigui el diluent més utilitzat. No obstant això, presenta com a inconvenients el preu i les característiques poc òptimes de flux. A més, deguts als problemes derivats de la intolerància d'una part de la població a la lactosa, l'administració sanitària obliga als fabricants a especificar a l'envàs si la especialitat conté lactosa.

Els aglutinants són les substàncies que actuen com adhesius i cohesius entre les partícules de materials pulverulents sotmesos a l'acció de la pressió per formar grànuls. A més, també augmenten la resistència a la ruptura i disminueixen la friabilitat del comprimit. Generalment, estan constituïts per molècules de cadena llarga, el més freqüent és incorporar-los com a dispersió per assegurar una distribució homogènia i perquè la majoria d'aglutinants necessiten humitat per poder fer la funció d'absorbent. Els dissolvents que més s'utilitzen són l'aigua i mescles hidroalcohòliques. En el cas dels comprimits d'alprazolam s'utilitza com a aglutinant el midó de blat de moro encara que també té característiques de diluent, disgregant i lubricant.

Durant el procés de compressió hi ha una transformació de les partícules amb elevada àrea superficial a una massa sòlida de baixa porositat. Perquè el comprimit pugui cedir el principi actiu en aquestes condicions, és necessari que el comprimit tingui una bona disgregació.

Els disgregants són excipients que s'afegeixen a la formulació per tal de promoure i accelerar la desintegració del comprimit quan es posa en contacte amb el medi aquós o fluids digestius. L'objectiu és aconseguir una ràpida alliberació del principi actiu, aquest procés està condicionat per la solubilitat del fàrmac, la força de compressió

aplicada, la porositat del comprimit i el tipus i proporció de disgregant afegit a la formulació.

En l'organisme, els comprimits són desintegrats en grànuls i posteriorment disgregats per donar lloc a les partícules originals de fàrmac. Aquest procés permet que el fàrmac quedi en solució amb els fluids del tracte gastrointestinal. Això, és el que permet que l'absorció del fàrmac i per tant, l'arribada al torrent sanguini i la distribució per tot l'organisme. Per tant, els disgregants són excipients important per permetre la dissolució del fàrmac als fluids gastrointestinals.

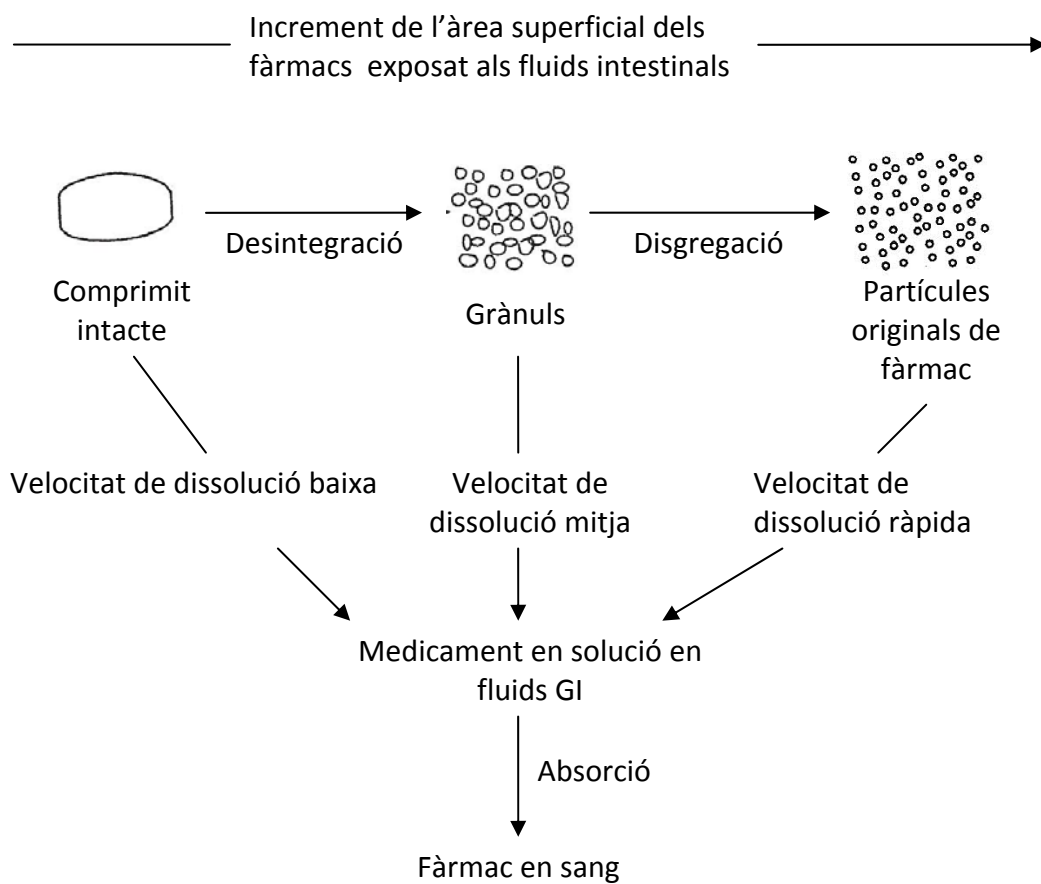


Fig.6 Representació de les fases de desintegració i dissolució a partir d'un comprimit.

Els disgregants poden actuar mitjançant diferents mecanismes:

1. Augmentant el volum al posar-se en contacte amb els fluids aquosos.
2. Dissolent-se en aigua i formant en el comprimit uns canals o capil·lars que faciliten la penetració dels fluids.

3. Reaccionant amb l'aigua per donar lloc a l'alliberació d'un gas, habitualment el diòxid de carboni.

En el cas dels comprimits d'alprazolam el midó de blat s'utilitza en concentracions d'entre 2-10 % i actua com a disgregant mitjançant el primer mecanisme. Els derivats del midó com el glicolat sòdic de midó utilitzat en els comprimits d'alprazolam actua com a disgregant a dosis de 0,5-5 %.

La cel·lulosa microcristal·lina és un excipient amb bona capacitat disgregant, que també actua augmentant el volum al posar-se en contacte amb els fluids aquosos. Per evitar els problemes derivats de la fricció grànul-grànul i grànul-metall que es poden presentar amb la màquina de compressió durant la fase de compressió, s'utilitzen excipients antifricció. Aquests agents es classifiquen, segons la funció que realitzen en, lliscants, quan faciliten el flux al disminuir la fricció entre els grànuls; antiadherents, quan eviten l'adherència dels grànuls als punxons i a la matriu; i lubricants que redueixen la fricció entre les partícules durant el procés de compressió. Els agents antifricció utilitzats en la fabricació de comprimits, no exerceixen amb la mateixa eficàcia les tres funcions, per aquest motiu, es solen utilitzar barreges per evitar els possibles problemes de fricció.

En el cas dels comprimits d'alprazolam s'utilitza el talc com a agent antifricció amb excel·lents propietats antiadherents i amb propietats també com a lliscant, el estearat de magnesi com a agent antifricció amb excel·lents propietats lubricants, encara que també amb propietats antiadherents i el midó de blat amb excel·lents propietats lliscants i antiadherents.

Aquests excipients s'addicionen un cop el granulat ja és sec com a pas previ a la compressió, en forma de pols fina. La seva eficàcia està condicionada pel tamany de partícula per tant, com més superfície específica presenti menors proporcions de lubricant seran necessàries. Les proporcions de lubricant que es solen utilitzar són de 0,25- 4 %.

En el cas dels comprimits d'alprazolam de 0,5 mg i 1 mg també s'utilitzen com a excipients dos colorants. Els colorants s'incorporen a la formulació amb l'objectiu de millorar l'aspecte del comprimit, també serveix per distingir un producte d'un altre i com a control durant el procés de fabricació. Els colorants utilitzats en comprimits estan limitats a aquells que estan certificats per la FDA. La FDA regula les quantitats de colorant que poden ser afegits a la formulació. En general, s'ha establert que la quantitat de colorant no pot ser superior al 0,005 % [10].

4.5. Proposta de controls a realitzar en el producte acabat

a) Uniformitat de contingut

Els comprimits que tenen un contingut de principi actiu inferior a 2 mg, o menor al 2 % de la massa total han de satisfer les especificacions d'aquest control. L'objectiu és verificar directament l'homogeneïtat de la dosi unitària, en un lot, comprovant si els continguts individuals del principi actiu en un nombre d'unitats estan dintre dels límits de tolerància establerts.

Procediment:

S'agafen 10 unitats a l'atzar i es determina analíticament el contingut d'aquests, després es fa la mitjana aritmètica. El lot només serà correcte si els 10 comprimits estan entre el 85-115 % del contingut declarat. Si un comprimit està fora d'aquests límits però dintre de 75- 125 % es considera com a lot dubtós i s'ha de repetir l'assaig amb 20 comprimits més. Es recalcula la mitjana aritmètica i serà correcte quan només un comprimit estigui fora del 85-115 % però dins del 75-125 %.

b) Uniformitat de massa

Verificar indirectament l'homogeneïtat de la dosi unitària, en un lot, comprovant si les masses individuals d'un nombre d'unitats estan dintre dels límits de tolerància

establerts. Això es fa escollint 20 unitats a l'atzar i es pesen individualment, després es fa la mitjana aritmètica, la desviació pot ser com a màxim de $\pm 10\%$. El lot serà correcte sempre i quan no més de 2 unitats es desviïn de la massa mitjana en més del 10% però no en més del doble del 10%.

c) Disgregació

Determinar la major o menor aptitud de les formes sòlides a disgregar-se, en un medi líquid, en un temps prescrit, emprant el sistema i les condicions experimentals descrites en la Real Farmacopea Espanyola (RFE).

Procediment:

- Col·locar en un vas de precipitat d'1 litre el medi de disgregació i mantenir-ho a 37°C en un bany maria.
- Col·locar 1 comprimit en cada tub de la cistelleta i a sobre 1 disc de plàstic.
- Submergir el conjunt en el medi de disgregació a 37 °C i accionar el motor durant 15 minuts pels comprimits d'alprazolam (no recoberts)
- Retirar i examinar l'estat dels comprimits.

El nombre d'unitats a assajar és de 6 comprimits i es considera correcte quan no queda cap residu sobre la reixeta o queden residus però sense cap nucli dur. El lot es correcte quan els 6 comprimits es disgreguen en el temps assajat.



Fig. 7 Dispositiu pel test de disgregació

d) Dissolució

Determinar la velocitat de dissolució del principi actiu a partir de la forma de dosificació i demostrar que aquesta dissolució és satisfactòria. Aquest assaig es pot fer amb 4 aparells diferents dels quals dos són els més utilitzats. Per aquest motiu, s'explicarà només els dos aparells més utilitzats.

Aparell A (de paleta) i Aparell B (de cistella):

Aquests aparells contenen vasos d'1L amb fons cilíndric (amb una forma i dimensions normalitzades descrites a la RFE) i tapats, on es col·locarà el medi de dissolució a 37°C. Aquests aparells tenen uns agitadors accionats per un motor a una velocitat fixada i descrita a la RFE.



Fig. 8 Dispositiu pel test de dissolució

Tipus d'aparells:

- Aparell A: Paleta. Cada unitat a assajar es col·loca en el fons del vas.
- Aparell B: Cistelleta cilíndrica a la base de l'eix, on es col·loca la unitat a assajar.

e) Friabilitat dels comprimits no recoberts

Quantificar l'abració dels comprimits per efecte de cops mecànics i fregament. L'aparell utilitzat és el friabilòmetre que dona 25 voltes/min. Es col·loquen els comprimits a l'aparell durant 4 minuts i es calcula la pèrdua de pes en %. El lot serà correcte si tots els comprimits estan integres i la pèrdua de pes és inferior al 1 %.



Fig. 9 Dispositiu per mesurar la friabilitat

e) Resistència dels comprimits al trencament

Calcular la força necessària per produir el trencament dels comprimits per aixafament. S'utilitza el duròmetre que es capaç de calcular la duresa en Newtons (N) que és la resistència que ofereix del comprimit al trencament. L'assaig es fa amb 10 comprimits i es fa la mitjana de les forces [11].



Fig. 10 Dispositiu per mesurar la duresa

4.6. Disseny d'un estoig creatiu

a) Normativa acondicionament primari i secundari

El Reial Decret 1345/2007, de 11 de octubre, regula l'etiquetatge i el prospecte dels medicaments d'ús humà, i defineix els conceptes d'acondicionament primari i secundari.

1. Acondicionament primari: Es defineix com l'envàs o qualsevol altre forma d'acondicionament que es troba en contacte directe amb el medicament.
2. Acondicionament secundari: Es defineix com l'embalatge en el qual es troba l'acondicionament primari.

Les funcions de l'acondicionament són les següents:

- Proporcionar protecció en front a agents externs de tipus mecànic, ambiental, etc.
- Proporcionar identificació i informació tant al pacient com al personal sanitari.

L'estoig és l'embalatge on s'introdueix l'envàs primari. Sol estar constituït per una caixa de cartró per tal d'assegurar una major protecció en front a la humitat. Una de les funcions més importants és protegir l'envàs primari contra els cops, caigudes i fregaments. També actua com element d'identificació externa per permetre el reconeixement del medicament.

A més, a l'estoig es recull certa informació, coneguda genèricament sota la denominació d'etiquetatge. El RD 1345/2007 és el que regula l'etiquetatge dels medicaments d'ús humà i el defineix com "la informació que consta a l'embalatge exterior o a l'acondicionament primari".

Informació que ha de quedar recollida a l'embalatge exterior dels medicaments:

1. Denominació del medicament, seguida de la DOE (denominació oficial espanyola) o DOI (denominació comuna internacional)
2. La denominació també s'ha d'indicar en Braille.
3. Composició qualitativa i quantitativa.
4. Forma farmacèutica i contingut en pes, volum o unitats d'administració.
5. Relació quantitativa dels excipients que tinguin acció o efectes coneguts.
6. Forma i via d'administració
7. L'advertència "Mantingueu-ho fora de l'abast i de la vista dels nens".
8. Advertències especials en cas que el medicament ho requereixi.
9. Data de caducitat expressada clarament en mes i any.
10. Precaucions particulars de conservació.
11. Precaucions especials d'eliminació dels productes no utilitzats o dels residus derivats del producte.
12. Nom i direcció del titular de l'autorització del medicament.
13. Codi Nacional del Medicament.
14. Identificació del lot de fabricació.
15. Condicions de prescripció i dispensació.
16. Símbols, sigles i llegendes.

17. Requadre o espai en blanc que permeti indicar la posologia receptada, durada del tractament i freqüència d'ús o preses, excepte en els casos en què l'Agència Espanyola de Medicaments i Productes Sanitaris ho determini, tenint en compte les particularitats de cada medicament.

18. Cupó precinte del Sistema Nacional de Salut, quan correspongui [12].

Els símbols, sigles i llegendes que han d'aparèixer en l'etiquetatge dels medicaments són els següents:

- Símbols

Els símbols que han d'aparèixer a l'etiquetatge dels medicaments són els següents:

SIMBOLO	SIGNIFICADO
	Dispensación sujeta a prescripción médica.
	Estupefaciente.
	Psicotropo incluido en el Anexo I del Real Decreto 2829/1977.
	Psicotropo incluido en el Anexo II del Real Decreto 2829/1977.
	Conservación en frigorífico.
 Conducción: ver prospecto	Medicamentos que pueden reducir la capacidad de conducir o manejar maquinaria peligrosa.
 Fotosensibilidad: ver prospecto	Medicamentos que pueden producir fotosensibilidad.
 Material radiactivo	Símbolo Internacional de radiactividad (señalización de radiaciones ionizantes).
	Gas medicinal comburente.
	Gas medicinal inflamable.

- Sigles

Les sigles que hauran d'aparèixer a l'acondicionament secundari dels medicaments:

SIGLA	SIGNIFICADO
EFP	Medicamento publicitario.
H	Medicamento de uso hospitalario.
DH	Medicamento de diagnóstico hospitalario o de prescripción por determinados médicos especialistas.
ECM	Medicamento de especial control médico.
TLD	Medicamentos de dispensación renovable.
MTP	Medicamentos tradicionales a base de plantas.

- Llegendes

Els símbols i sigles anteriors s'acompanyen a l'embalatge exterior de les següents llegendes situades a un lloc visible:

- «Medicamento no sujeto a prescripción médica»
- «Medicamento sujeto a prescripción médica»

A més, si les condicions de prescripció i dispensació ho requereixen s'inclourà també les següents llegendes:

- «Uso hospitalario».
- «Diagnóstico hospitalario».
- «Especial control médico».

Als medicaments homeopàtics s'inclourà:

f) «Medicamento homeopático».

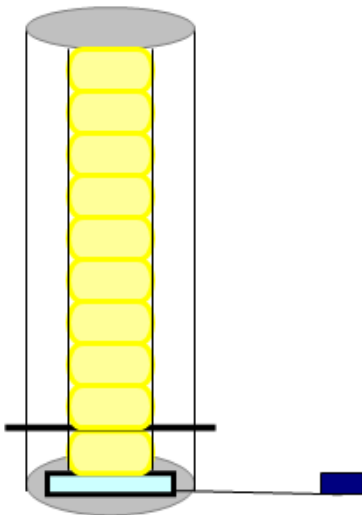
Als medicaments tradicionals a base de plantes, s'inclourà la següent llegenda:

g) «Basado exclusivamente en su uso tradicional» [12].

b) Disseny d'un estoig

Tenint en compte tota la normativa de l'etiquetatge dels medicaments i els problemes de la població a l'hora de prendre la medicació, s'ha dissenyat un possible envàs que permeti el pacient obtenir la medicació d'una forma més senzilla.


Acondicionament primari




És de vital importància pel pacient que l'acondicionament primari sigui fàcil d'utilitzar, ja que, molta gent té problemes a l'hora d'obtenir la medicació.

Per aquest motiu s'ha dissenyat un tipus d'acondicionament primari en el que només accionant una palanca surt un únic comprimit.

Acondicionament secundari

A l'acondicionament secundari de l'alprazolam ha de constar que, es tracta d'un medicament psicòtrop, per això, apareix el símbol  a la part superior de l'acondicionament. A més, també ha de sortir el símbol dels medicaments que poden reduir la capacitat de conduir o el maneig de maquinària pesada.

648514.8 


ALPRAZOLAM 0,5MG
30 COMPRIMIDOS
EFG

VIA ORAL

A.S.S.S
X Pharmaceuticals S.L
Alprazolam X 0,5mg
30 comprimidos EFG

CN: 648514

**NO FINALIZAR
EL TRATAMIENTO
SIN LA SUPERVISIÓN
DEL MÉDICO**





Cada comprimido contiene:
Alprazolam 0,5mg lactosa y otros
excipientes c.s.

Para mayor información consultar
el prospecto. **Con receta médica.**

Manténgase fuera del alcance y
vista de los niños.

Conservar protegido de la luz y la
humedad a temperatura no superior
a 25°C.

ALPRAZOLAM 0,5MG
30 COMPRIMIDOS
EFG

Conducción: ver prospecto

X Pharmaceuticals S.L
C/ Avenida del Port 234, 5ª Planta
08002 Barcelona.

Lote: 145894 A
Caducidad: 08/2014

5. Discussió i Conclusions

Les benzodiazepines constitueixen un dels grups farmacològics més utilitzats per la població en la terapèutica actual del Sistema Nerviós Central. En la majoria d'estudis es constata que la major part dels adults ha consumit de forma esporàdica, o consumeix de forma habitual benzodiazepines pel tractament de diferents malalties del sistema nerviós.

L'alprazolam, que forma part del grup de benzodiazepines, és un principi actiu àmpliament prescrit que ha fet que els laboratoris farmacèutics hagin posat molt d'interès en el desenvolupament de diferents especialitats genèriques en diferents formes de dosificació (comprimits, gotes,...). Actualment existeixen més de 50 genèrics d'alprazolam comercialitzats a diferents dosis.

Aquest consum tan elevat en el Sistema Nacional de Salut ve donat també perquè és una de les poques benzodiazepines que es pot utilitzar, en la terapèutica del SNC, com a tractament de l'ansietat i depressió.

Però, tot i que es té una gran experiència en temps i amplitud d'ús i sobre la qual es coneix bé el perfil de risc, és important que el pacient conegui el medicament prescrit i que el farmacèutic remarqui la posologia i la durada del tractament per tal de assegurar el compliment terapèutic per part del pacient.

6. Bibliografía

- [1] Rang H.P, Dale M.M, Ritter J.M, Flower R.J. Rang y Dale Farmacología. 6ª ed. España: Elsevier; 2008.
- [2] Velázquez, Lorenzo P. Farmacología básica y clínica. 18a ed. Madrid: Panamericana; 2008.
- [3] WebMD. RxList The International Drug Index. 5 noviembre 2008; Disponible en: <http://www.rxlist.com>. Accedida el 19/03/2012.
- [4] Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos. Catálogo de medicamentos. 2006.
- [5] American Society of Health- System Pharmacists. AHFS Drug Information. 2010; Disponible en: <http://www.medicinescomplete.com>. Accedida en 05/2012, 2012.
- [6] Agarwal V, Kommaddi RP, Valli K, Ryder D, Hyde TM, Kleinman JE, Strobel HW, Ravindranath V. Drug Metabolism in Human Brain: High Levels of Cytochrome P4503A43 in Brain and Metabolism of Anti-Anxiety Drug Alprazolam to Its Active Metabolite. PLoS ONE. 2008; 3(6): e2337.
- [7] Koda-Kimble M. A. Applied therapeutics: The Clinical Use of Drugs Book. 6th ed.: Lippincott Williams & Wilkins; 2006.
- [8] Lopez AC, Moreno L, Villagrasa V. Manual de Farmacología. Guía para el uso racional del medicamento. 2º ed. Barcelona: Elsevier; 2010
- [9] Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. 2011; Disponible en: <http://www.aemps.gob.es/>. Accedida en 04/2012, 2012.
- [10] Vila Jato J.L. Tecnología farmacéutica. 2º volumen. Madrid: Síntesis; 1997.
- [11] RFE REAL FARMACOPEA ESPAÑOLA. 2010. 4ª Ed. Madrid: Ministerio de Sanidad, Política Social e igualdad.
- [12] REAL DECRETO 1345/2007, por el que se regula el procedimiento de autorización, registro y condiciones de dispensación de los medicamentos de uso humano fabricados industrialmente. 11 de Octubre 2007.

7. Agraïments

Agrair a la Unitat de Tecnologia Farmacèutica per haver-me donat la possibilitat de fer un treball com aquest, que m'ha servit per ampliar els meus coneixements sobre les benzodiazepines. I, especialment, al meu tutor, Joaquim Suñer Carbó, que m'ha ajudat en la cerca de bibliografia i el desenvolupament del treball sempre que ho he necessitat.

8. Àmbits

Aquest treball ha estat proposat per la Unitat de Tecnologia Farmacèutica com a àmbit principal del treball. Engloba, també, l'àmbit d'Història i Legislació ja que, per l'elaboració de l'acondicionament secundari és important tenir en compte la legislació que regula les sigles, símbols i llegendes de l'acondicionament. I, l'àmbit de Biofarmàcia ja que s'ha fet un estudi de les característiques farmacocinètiques i farmacodinàmiques de l'alprazolam.