



UNIVERSITAT^{DE}
BARCELONA

Desarrollo de un nuevo medicamento de liberación prolongada de Tolcapone

Anna Nardi Ricart

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

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

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



UNIVERSITAT_{DE}
BARCELONA

UNIVERSITAT DE BARCELONA

FACULTAT DE FARMÀCIA I CIÈNCIES DE L'ALIMENTACIÓ

**DESARROLLO DE UN NUEVO MEDICAMENTO DE
LIBERACIÓN PROLONGADA DE TOLCAPONE**

Anna Nardi Ricart, 2016

UNIVERSITAT DE BARCELONA

FACULTAT DE FARMÀCIA I CIÈNCIES DE L'ALIMENTACIÓ

PROGRAMA DE DOCTORADO EN INVESTIGACIÓN, DESARROLLO Y
CONTROL DE MEDICAMENTOS

DESARROLLO DE UN NUEVO MEDICAMENTO DE LIBERACIÓN PROLONGADA DE TOLCAPONE

Memoria presentada por Anna Nardi Ricart para optar al título de Doctor por la
Universitat de Barcelona

Prof. Dr. Josep M^a Suñé i Negre
Director y Tutor

Dr. Raúl Insa Boronat
Director

Anna Nardi Ricart
Doctoranda

Anna Nardi Ricart, 2016

LISTADO DE PUBLICACIONES

Esta tesis doctoral ha dado lugar a una Solicitud de Patente Europea (véase completa en el Anexo I):

Title: “SUSTAINED RELEASE COMPOSITION COMPRISING MICRONIZED TOLCAPONE”.

Submission number: 300201892

Application number: EP16382372.7

File number to be used for priority declarations: EP16382372

Data of receipt: 29 July 2016

Authors: Anna Nardi Ricart, Josep M^a Suñé Negre, Núria Reig, Raúl Insa Boronat.

Applicant: SOM INNOVATION BIOTECH, S.L

Country: ES

También ha dado lugar a una publicación en formato poster para el congreso Internacional Pharmaceutics, Biopharmaceutics and Pharmaceutical Technology World Meeting (04-07 April, 2016, Glasgow, UK) (véase completo en el Anexo I):

Título: “PRE-FORMULATION STUDIES: THE USE OF SeDeM DIAGRAM TO CHARACTERIZE TOLCAPONE FOR A DIRECT COMPRESSION PROCESS”.

Autores: Nardi Ricart Anna, Suñé Negre Josep M^a, García Montoya Encarna, Perez Lozano Pilar, Insa Boronat Raúl, Reig Núria

Este proyecto ha sido financiado por Laboratorios SOM Innovation Biotech, S.L mediante la Fundació Bosch i Gimpera.

Número de proyecto: FBG307614

Título: “Desenvolupament d'una formulació d'alliberament sostinguda del compost SOM0226”

Fecha inicio: 09/01/2014

Fecha final: 08/07/2015

Importe: 68500€

Empresa colaboradora: SOM Innovation Biotech, S.L

Índice

OBJETIVOS	11
PARTE BIBLIOGRÁFICA	15
1. Formas farmacéuticas de liberación modificada	17
1.1. Comprimidos Matriciales	22
2. Tolcapone	32
2.1. Propiedades Farmacológicas	32
3. Tolcapone: nueva indicación para el tratamiento de la polineuropatía amiloidea familiar	37
PARTE EXPERIMENTAL	43
MATERIALES Y MÉTODOS	45
4. Materiales	47
4.1. Caracterización del Principio Activo	47
4.2. Desarrollo analítico	49
4.3. Estudios de Pre-Formulación y Formulación	50
4.4. Estudios Pre-Clínicos en modelo animal	52
5. Métodos	54
5.1. Caracterización del Principio Activo	54
5.2. Desarrollo analítico	68
5.3. Estudios de Pre-Formulación y Formulación	70
5.4. Estudios Pre-Clínicos en modelo animal	71
RESULTADOS EXPERIMENTALES	73
6. Caracterización del Principio Activo	75
6.1. SOM0226 (Tolcapone); LOTE SOM0114599	75
6.2. SOM0226 (Tolcapone); LOTE SOM0714600	87
6.3. Conclusiones	94
7. Estudios de Pre-Formulación del principio activo en relación a la forma farmacéutica	96
7.1. Objetivo	96
7.2. Estudio de las características físico-químicas y galénicas del principio activo componente de la fórmula, en relación con la forma farmacéutica escogida	96
7.3. Estudio de las características físico-químicas y galénicas de los excipientes viables para la formulación	98

7.4.	Compatibilidad teórica entre los componentes _____	107
7.5.	Compatibilidad experimental entre los componentes (DSC) _____	107
8.	Estudio de la Formulación _____	118
8.1.	Objetivos _____	118
8.2.	Estudios de Formulaciones base teóricamente viables _____	118
8.3.	Conclusiones _____	242
9.	Estudio Pre-Clínicos en modelo animal _____	244
9.1.	Estudio piloto _____	244
9.2.	Estudio de Farmacocinética 1 _____	246
9.3.	Estudio de Farmacocinética 2 _____	255
9.4.	Conclusiones _____	262
	DISCUSIÓN GENERAL _____	263
	CONCLUSIONES _____	293
	BIBLIOGRAFÍA _____	297
	ANEXO 1 _____	311

OBJETIVOS

El objetivo principal de este estudio es efectuar la investigación y desarrollo galénico para la formulación de un nuevo medicamento en forma farmacéutica sólida de administración oral de liberación prolongada o sostenida de tolcapone, para una nueva indicación terapéutica con una pauta posológica preferente de 1 administración cada 12 o 24 horas.

En el desarrollo de la investigación planteada para la obtención del nuevo medicamento, es necesaria la consecución de una serie de objetivos parciales, los cuales se exponen a continuación:

- Investigación de las características químicas, físicas y tecnológicas de la materia prima motivo de estudio (tolcapone), con el fin de establecer su calidad y su cumplimiento con los criterios de aceptación que aseguren la obtención de un medicamento de calidad. Así mismo, la caracterización y conocimiento del principio activo medicamentoso tiene como objetivo conocer las dificultades que presentará para poder desarrollar la formulación deseada.
- Diseño de una formulación robusta y adecuada en concordancia con el principio activo y su forma farmacéutica, lo que implica la realización del correspondiente estudio de preformulación en el cual se incluye la investigación experimental de la compatibilidad de excipientes con el principio activo.
- Establecimiento de la técnica de fabricación más adecuada, lo que implica establecer las condiciones más idóneas de elaboración.
- Investigación de las cinéticas de disolución “in vitro”, comparando el comportamiento cinético de liberación del principio activo a partir de cada formulación desarrollada, para conseguir una acción prolongada en el tiempo después de su administración.
- Investigación preclínica en modelo animal (perro), con el fin de definir los parámetros farmacocinéticos que permitan escoger la mejor formulación en función de la liberación prolongada del principio activo.

PARTE BIBLIOGRÁFICA

1. FORMAS FARMACÉUTICAS DE LIBERACIÓN MODIFICADA

Las Formas Farmacéuticas de Liberación Modificada (FLM) son aquellas diseñadas de tal manera que se modifica la velocidad o el lugar de liberación del principio activo respecto a las formas farmacéuticas de liberación inmediata del mismo principio activo [Suñé Negre JM y col, 1996].

El estado actual de la técnica permite modificar y controlar la liberación de principios activos medicamentosos por cualquiera de las vías de administración, siendo las vías oral, transdérmica y parenteral subcutánea las que han tenido mayor éxito terapéutico [Martin Montaner I, 2005].

La vía de administración oral sigue siendo la más utilizada en el ser humano y es por ello que goza de la mayor concentración de esfuerzos investigadores para hallar nuevas formas farmacéuticas de liberación modificada en el tracto gastrointestinal [Suñé Negre JM, 2002].

La terminología utilizada para definir las formas farmacéuticas orales de liberación modificada es amplia y confusa. No obstante, ha habido diversos intentos de clasificación, siendo quizás el más clarificador el propuesto por Ballard y Nelson en 1970 [Ballard y Nelson, 1970], que las dividen en las siguientes:

- Formas farmacéuticas de liberación sostenida:

Liberan inicialmente la cantidad necesaria de fármaco para conseguir tener la respuesta farmacológica deseada de forma rápida y, posteriormente, en una cantidad adecuada y constante para que la velocidad de absorción del fármaco sea igual a la velocidad de eliminación durante un tiempo prolongado, normalmente de 10 a 24 horas. Por lo tanto, estas formas farmacéuticas presentan una cinética de liberación del principio activo de orden cero, con lo que se consigue que el nivel plasmático del fármaco se mantenga constante.

Un ejemplo de estos sistemas son los comprimidos osmóticos.

- Formas farmacéuticas de liberación prolongada:

Corresponde a aquellas formulaciones en que el fármaco se libera inicialmente en la cantidad suficiente para producir la acción terapéutica o incluso en un pequeño exceso nunca nocivo para el organismo, para después continuar liberándolo de forma lenta pero a una velocidad que no siempre es igual a la velocidad de eliminación.

Es decir, estas formas farmacéuticas presentan una liberación lenta pero no constante, observándose un nivel plasmático que varía dentro de la zona terapéutica, describiendo una curva amplia.

Estas formas farmacéuticas de acción prolongada para administración vía oral pueden obtenerse mediante técnicas de recubrimiento y microencapsulación, sistemas matriciales, utilización de complejos poco solubles, etc.

- Formas farmacéuticas de liberación repetida:

Son aquellas formas farmacéuticas que inicialmente proporcionan una dosis simple de fármaco y a un tiempo posterior liberan otra dosis similar; en el intervalo de tiempo entre la liberación de una dosis y otra, no existe liberación de principio activo. Se trata de liberar el fármaco en dos o más dosis iguales espaciadas en el tiempo. Puede diseñarse un medicamento de liberación repetida introduciendo tres tipos de minigránulos (“pellets”) del fármaco en una cápsula dura de gelatina, de manera que cada tipo se disgregue a un tiempo distinto una vez administrada la cápsula. Igualmente sucede si se diseña un comprimido consistente en un núcleo que contiene la que será la segunda dosis, rodeado por una película gastrorresistente y, cubriendo ésta, otra película gastrosoluble conteniendo la primera dosis: la primera dosis se liberará en el estómago y la segunda dosis no se liberará hasta llegar al intestino delgado, que es donde se deshará la película gastrorresistente posibilitando la disgregación del núcleo y liberación de la segunda dosis.

- Formas farmacéuticas de liberación retardada o diferida:

Liberan el principio activo después de transcurrido un tiempo de latencia, por lo que no se obtienen niveles plasmáticos del fármaco hasta que la

forma farmacéutica se encuentre en la zona del tracto digestivo en donde se desea que se active el sistema. Ejemplos de ello lo constituyen los clásicos comprimidos gastrorresistentes y los sistemas colónicos, sistemas de liberación de fármacos en la primera porción del colon.

En la Figura 1 se pueden observar los diferentes perfiles de concentración plasmática obtenidos a partir de distintos tipos de formas farmacéuticas orales de liberación modificada [Segot, Teillaud, Peppas, 1985].

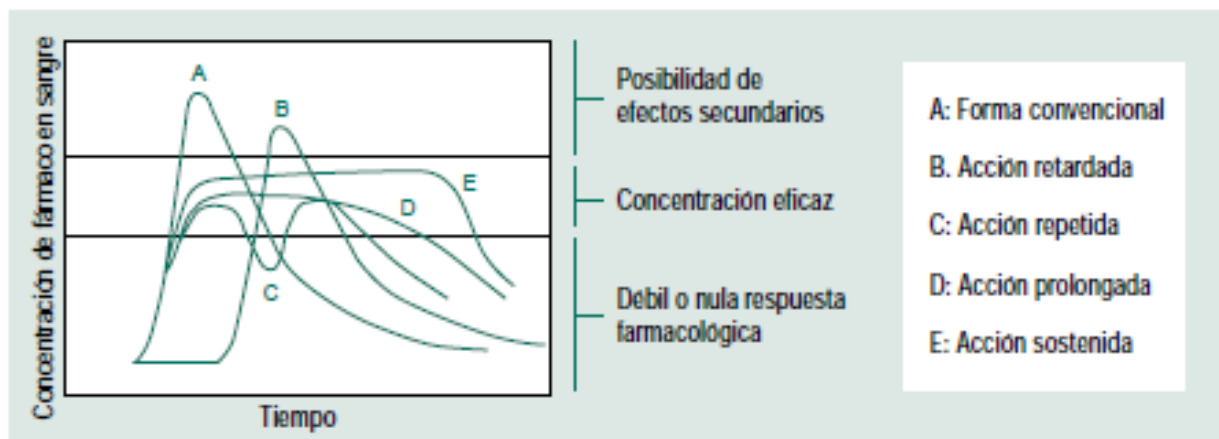


Figura 1: Perfiles de concentración plasmática [Suñé Negre JM, 2002].

El diseño de una forma farmacéutica de liberación modificada está sujeto a diferentes variables relacionadas entre sí y de considerable importancia como el tipo de sistema de liberación, la enfermedad a tratar, la duración del tratamiento, el tipo de paciente y las características del principio activo.

Las formas farmacéuticas de liberación modificada presentan una serie de ventajas e inconvenientes que deben tenerse en cuenta [Martin Montaner I, 2005].

a) Ventajas de las formas farmacéuticas orales de liberación modificada

- *Reducción de la frecuencia de administración para mejorar el cumplimiento terapéutico.*

Las FLM permiten que los medicamentos con una duración de acción corta puedan ser administrados con menor frecuencia. Está generalmente aceptado que, para la mayoría de los pacientes, reducir el número de dosis/día mejora la adherencia al tratamiento, sobre todo en el caso de

pautas de tres o más tomas diarias. Sin embargo, esta posología puede tener algunos inconvenientes como:

- *Sobredosificación:* los pacientes pueden olvidar que han tomado su dosis y repetirla a lo largo del día.
- *Infradosificación:* la pérdida de dosis es particularmente problemática en preparados de administración única semanal o diaria, porque se pueden producir niveles plasmáticos subterapéuticos de forma prolongada.
- *Reducción de las fluctuaciones en las concentraciones plasmáticas.*

La reducción de picos plasmáticos elevados puede minimizar los efectos adversos, especialmente en medicamentos de absorción rápida. También se evitarían los niveles plasmáticos subterapéuticos al final del intervalo posológico con la consiguiente pérdida de eficacia.

- *Control del sitio de liberación del fármaco en el tracto gastrointestinal.*

Este es el caso de las formas con cubierta entérica que liberan el fármaco directamente en el intestino delgado. Esto permite proteger al fármaco de la degradación por el ácido del estómago y también proteger teóricamente el estómago de una posible acción gastrolesiva del medicamento.

- *Reducción de los problemas por incumplimiento de la posología.*

La disminución de los problemas por incumplimiento de la posología por parte de los pacientes va acompañado de la reducción de los efectos secundarios debido al uso de menos cantidad de fármaco y mejora de la eficacia del tratamiento ya que la enfermedad remite o se controla antes debido a que se reduce la fluctuación del nivel de fármaco.

b) Inconvenientes de las formas farmacéuticas orales de liberación modificada

- *Importancia de la velocidad del tracto gastrointestinal.*

La liberación de un fármaco desde una FLM depende de los cambios que tengan lugar en el tránsito gastrointestinal. En los pacientes con tránsito rápido parte de la dosis se puede perder si el preparado atraviesa el tracto gastrointestinal antes de completarse la liberación del fármaco. Por el

contrario, si el tránsito se retrasa puede ocurrir una liberación excesiva que puede dar lugar a toxicidad local o sistémica.

- *Problemas asociados a la manipulación incorrecta de las FLM.*

Fraccionar, masticar o abrir una FLM puede provocar en algunos casos la liberación de cantidades tóxicas del fármaco o la inactivación del mismo. Debe advertirse al paciente que en general las FLM han de tragarse enteras.

- *Agravamiento de situaciones de sobredosis o de aparición de reacciones adversas como consecuencia de la prolongación de acción de los fármacos formulados como FLM.*
- *Interacciones farmacológicas con los alimentos.*

Los alimentos pueden alterar la liberación del fármaco a partir de un medicamento formulado como FLM.

c) Fármacos que presentan ventajas al ser formulados como formas farmacéuticas orales de liberación modificada

- *Fármacos con estrecho margen terapéutico para mantener las concentraciones plasmáticas dentro de los límites de efectividad y toxicidad.* Este es el caso de la teofilina o el litio, por ejemplo.
- *Fármacos que se absorben rápidamente*, como nifedipino, si se formulan como una FLM se pueden reducir los picos plasmáticos elevados que se han asociado a efectos adversos (taquicardia refleja, oscilaciones tensión arterial...). Otros antagonistas del calcio como diltiazem y verapamilo, también presentan menos efectos adversos cuando se formulan como FLM, y también se disminuye el número de tomas diarias.
- *Fármacos de corta duración de acción* que precisan varias tomas diarias, como es el caso de la morfina.
- *Fármacos que se degradan en medio ácido*, como el caso de los inhibidores de la bomba de protones.
- *Fármacos para determinadas patologías en las que el grado de cumplimiento es bajo.*

1.1. COMPRIMIDOS MATRICIALES

Los comprimidos matriciales están considerados las formas farmacéuticas de liberación modificada más comercialmente factibles debido a que su industrialización no es compleja ya que en la mayoría de casos pueden utilizarse las mismas instalaciones que para los comprimidos de liberación inmediata [Suñé Negre JM, 2002].

Son comprimidos en los que el principio activo se encuentra repartido en una matriz, generalmente polimérica, que dificulta el acceso del medio de disolución hasta la superficie de las partículas y a su vez dificulta la difusión hacia el exterior de las moléculas del principio activo en solución.

Los tipos de mecanismos que gobiernan la liberación de principios activos en sistemas matriciales son [Miñarro y col, 1997]:

a) Tipo I o "Fickniano".

Se presenta en las matrices inertes en las que el fármaco hidrosoluble está disperso en una matriz insoluble. La velocidad de liberación disminuye en función del tiempo, debido a que la longitud del trayecto de difusión para las moléculas de principio activo aumenta a medida que el frente del disolvente avanza hacia el centro del comprimido o matriz. La cantidad de fármaco disuelta es proporcional a la raíz cuadrada del tiempo transcurrido hasta alcanzar una liberación de aproximadamente el 60% de la dosis vehiculizada y viene descrito por la siguiente ecuación:

$$\frac{M_t}{M_\infty} = (A [DC_s(2C_d - C_s)])^{1/2} \cdot t^{1/2}$$

donde M_t es cantidad de principio activo disuelto a tiempo t , M_∞ es la cantidad de principio activo disuelto a tiempo infinito, A es el área superficial de la matriz, D es la capacidad de difusión del principio activo, C_s es la solubilidad del principio activo en el medio de disolución y C_d es la concentración de principio activo.

b) Tipo II.

Este mecanismo se presenta cuando la liberación del principio activo es controlada por el hinchamiento de la matriz o comprimido matricial y puede describirse mediante la ecuación:

$$\frac{M_t}{M_\infty} = 1 - \left[1 - \frac{K_0 t}{C_0 r}\right]^n$$

donde r es el radio de una esfera o cilindro, ó la mitad del grosor de una lámina (dependiendo de la forma geométrica), K_0 es la constante de erosión, C_0 es la concentración de principio activo en la matriz y $n=1,2$ ó 3 según la matriz tenga forma esférica, cilíndrica o si es una lámina infinita, respectivamente.

c) Difusión anómala o “no Fickniana”.

En este caso la liberación del principio activo depende simultáneamente de los fenómenos de hinchamiento y de difusión de la matriz.

La velocidad de liberación viene descrita por la siguiente ecuación:

$$\frac{M_t}{M_\infty} = K_1 t^{1/2} + K_2 t^{1/2}$$

donde K_1 y K_2 son dos constantes que describen respectivamente la liberación del principio activo dependiendo de la raíz cúbica del tiempo y liberación independiente del tiempo.

d) Tipo “supra II”.

El comprimido presenta, en el medio de disolución, una capa superficial totalmente hidratada que sufre erosión continua durante el proceso de liberación.

La liberación del principio activo puede describirse de forma muy simplificada mediante la ecuación:

$$\frac{M_t}{M_\infty} = K t^m$$

donde m puede ser igual o mayor que 1 , dependiendo de las velocidades de erosión y de hinchamiento.

En algunos casos, la liberación de fármaco se acerca a orden cero si la velocidad de avance del frente del medio de disolución hacia el interior del comprimido y la velocidad de erosión (o de disolución, si el polímero es hidrosoluble) se compensan.

Como se ha comentado anteriormente, no todos los principios activos son indicados para su formulación en forma de comprimidos matriciales. Hay una

PARTE BIBLIOGRÁFICA

serie de criterios fisicoquímicos y farmacocinéticos que deben tenerse en cuenta [Zalte H.D, 2013].

Criterios fisicoquímicos:

- Peso molecular: se recomienda que el peso molecular del principio activo sea inferior a 1000 Daltons. Pesos moleculares superiores pueden sufrir dificultades para su difusión a través de la matriz.
- Solubilidad: se recomiendan principios activos con solubilidad en agua superior a 0.1 mg/ml en el intervalo de pH 1-7.8.
- Ionización, pKa: la media no ionizada debe ser superior al 0.1% en el intervalo de pH 1-7.8.
- Coeficiente aparente de partición: se recomienda que sea alto. La biodisponibilidad de los principios activos está muy influenciada por el coeficiente de partición ya que éste influye en la absorción de los mismos a través de las membranas lipofílicas.
- Mecanismo de absorción: se recomienda que sea por difusión.
- Absorción: sería preferible que se absorbiera en todos los segmentos del tracto gastrointestinal.
- Liberación: la liberación no debería verse influenciada ni por el pH ni por los enzimas.

Criterios farmacocinéticos:

- Semivida biológica: se recomienda que esté entre 2 y 8 horas. Semividas inferiores a 2 horas implican cantidades muy elevadas de principio activo por dosis para lograr mantener los niveles de fármaco, lo que implica comprimidos de gran tamaño y dificultades tecnológicas en su formulación.
- Biodisponibilidad absoluta: debería ser igual o superior a un 75%.
- Constante de absorción (Ka): debe ser superior que el ratio de liberación.
- Aclaramiento plasmático: no depende de la dosis.
- Constante de eliminación: la requerida para el diseño.

Según sus características, se pueden distinguir tres tipos de comprimidos matriciales [Suñé Negre JM, 2002].:

1. Comprimidos matriciales hidrófilos, que a su vez se distinguen entre los de hinchamiento ilimitado y los de hinchamiento controlado o limitado
2. Comprimidos matriciales inertes
3. Comprimidos matriciales lipídicos

Los comprimidos matriciales hidrófilos de hinchamiento ilimitado son comprimidos que al entrar en contacto con agua forman rápidamente un gel en toda su superficie. Este gel establece una barrera de difusión (frente de difusión) para las moléculas del principio activo que entran en estado de disolución (**Figura 2**). A medida que el excipiente polimérico que constituye la matriz se hidrata, la gelificación avanza (frente de hinchamiento) a una determinada velocidad hacia el núcleo sólido, donde el polímero se encuentra en estado no hidratado. Puede presentarse asimismo un mecanismo de erosión de la capa gelificada externa (frente de erosión) que también contribuye al proceso de liberación del principio activo.

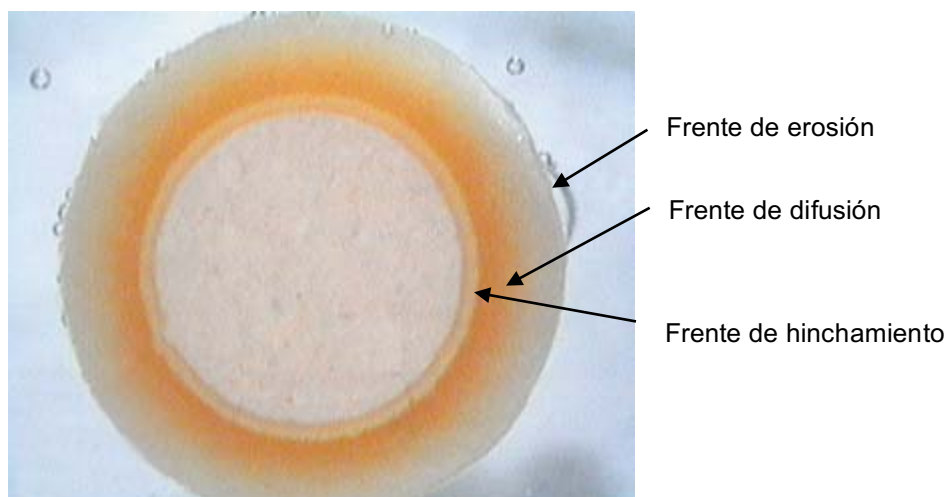


Figura 2: Proceso de humectación de un comprimido matricial hidrófilo de hinchamiento ilimitado [Colombo,1999].

En la fabricación de matrices hidrófilas de hinchamiento ilimitado se utilizan polímeros hidrófilos, principalmente derivados celulósicos.

El comprimido matricial puede prepararse mediante compresión directa de una mezcla de principio activo, el polímero y otros excipientes hidrófilos, con la adición de un lubricante apropiado, o puede prepararse mediante compresión

previa granulación por vía húmeda. Ahora bien, son muchos los factores tecnológicos y de formulación que deben tenerse en cuenta en el desarrollo de matrices hidrófilas a base de derivados celulósicos.

Entre ellos, cabe destacar el tamaño y la forma final del comprimido, que pueden influir de forma significativa en el perfil de liberación debido a los cambios que se producen en el área expuesta al medio de disolución durante el proceso de liberación, especialmente si existe un mecanismo de erosión superpuesto al de difusión.

Igualmente, la velocidad de hinchamiento de la matriz y, por ende, de liberación del principio activo, pueden verse afectadas por el pH del medio de disolución si el polímero hidrófilo utilizado contiene grupos funcionales ionizables en su estructura molecular.

Los comprimidos matriciales hidrófilos de hinchamiento controlado o limitado son comprimidos en los que la relajación molecular del polímero gobierna el proceso de difusión del principio activo a través de la capa gelificada, una vez alcanzado el estado de equilibrio.

Se consigue mediante el uso de polímeros hidrófilos entrecruzados o hidrogeles de peso molecular elevado.

Este tipo de matrices se caracteriza por la formación de un frente de hinchamiento, que es una interfase entre el polímero no hidratado en el interior de la matriz y el polímero gelificado. Esta interfase avanza hacia el interior de la matriz a una velocidad que puede ser constante.

El principio activo está esencialmente inmóvil en la región interna de la matriz, pero difunde rápidamente por entre las cadenas poliméricas en estado de relajación. A diferencia del tipo de matriz hidrófila de hinchamiento ilimitado, en este caso se obtiene con frecuencia una cinética de liberación del fármaco de orden cero.

Los comprimidos matriciales inertes son comprimidos formados por una red sólida porosa compuesta de sustancias no tóxicas, no digeribles e insolubles en el tracto gastrointestinal [Miñarro y col,1997].

Ellas se eliminan en forma intacta junto con las heces.

El proceso de liberación del principio activo ocurre por difusión a través de los poros de la matriz y depende de la concentración del fármaco, su solubilidad, los aditivos y la naturaleza de los líquidos de la granulación. Los líquidos penetran la red porosa del sistema por capilaridad. El fármaco se disuelve y luego difunde a través de los canalículos llenos de líquido [Buri P, 1984].

Los comprimidos inertes pueden prepararse fácilmente mediante compresión directa de la mezcla del principio activo y de polímero, siempre y cuando el polímero posea una granulometría adecuada para el proceso de compresión. De no ser así, es necesario malaxar la mezcla de principio activo y polímero con un disolvente orgánico (acetona, etanol, isopropanol, etc) o bien granular el principio activo en polvo con una disolución orgánica de polímero. El empleo como líquido de granulación de un látex o pseudolátex del polímero evita la utilización de disolventes orgánicos [Vhang RK, 1990].

Entre los polímeros que se utilizan en la elaboración de matrices inertes se incluyen: cloruro de polivinilo, polietileno, copolímeros de acrilato entre otros.

Los factores tecnológicos que afectan a la cinética de liberación del principio activo son todos aquellos que inciden sobre la porosidad y la tortuosidad de la matriz polimérica, pudiéndose citar los siguientes entre los más importantes [Buri P, 1984][Costa ML y col,1986][Salomon JL y col,1980]:

- *Tamaño de partícula del granulado.* Cuanto más pequeño sea, más lenta será la velocidad de liberación.
- *Fuerza de compresión.* Al aumentar la fuerza de compresión, disminuye la porosidad de la matriz y, por ende, la velocidad de liberación hasta un punto de inflexión a partir del cual la velocidad de liberación aumenta con la fuerza de compresión debido a la deformación y ruptura del entramado matricial.
- *Relación polímero/principio activo.* Al aumentar la concentración de polímero, la matriz resuata menos porosa y libera el principio activo más lentamente.
- *Componentes adicionales de la formulación.* Los componentes hidrosolubles aumentan la velocidad de liberación (polietilenglicol, cloruro sódico, lactosa, manitol) y los componentes insolubles la disminuyen (sulfato cálcico, acetofalato de celulosa, alcoholes y ácidos grasos).

Los comprimidos matriciales lipídicos son a menudo llamados “matrices insolubles” o “matrices céreas” a causa de su apariencia, o “matrices erosionables”. El principio activo se suspende en un excipiente lipídico, en el que queda aprisionado o “incrustado”.

Los excipientes están constituidos por glicéridos, principalmente saturados (mono-, di- y triglicéridos), ácidos y alcoholes grasos, ésteres de ácidos grasos y de alcoholes de bajo peso molecular y por ceras, constituidas principalmente por ésteres de alcoholes y de ácidos grasos superiores.

Estos excipientes son generalmente de origen natural por lo que son bien tolerados fisiológicamente.

Ellos difieren en su punto de fusión, consistencia, hidrofilia, sensibilidad a la actividad de la lipasa y a variaciones del pH.

La liberación del principio activo se produce de acuerdo a las características del excipiente lipídico: si el lípido no es digerible, la matriz no se destruye durante el tránsito gastrointestinal, en cambio un lípido digerible se destruye por erosión lenta debido a la hidrólisis de los componentes grasos. La liberación de fármaco desde este tipo de matriz es controlada por la hidrólisis grasa pero también por un mecanismo de difusión.

Según el tipo de excipiente lipídico y a su sensibilidad a la lipólisis, uno u otro de estos dos mecanismos predomina.

1.1.1. Comprimidos Matriciales Hidrófilos de Hinchamiento ilimitado

Tal y como se ha comentado anteriormente, en la fabricación de matrices hidrófilas de hinchamiento ilimitado se utilizan polímeros hidrófilos, principalmente derivados celulósicos.

Uno de los polímeros mas utilizados es la hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC).

La hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC) es un derivado de celulosa hidrofílico con cargas no iónicas, inerte, inodoro y que se obtiene a partir de celulosa purificada [Harwood, 2009]. Para su obtención primero se trata la celulosa con una solución de hidróxido de sodio con el objetivo de producir una celulosa alcalina, la cual es químicamente más reactiva que la celulosa no tratada. Posteriormente, con un tratamiento de clorometano y oxido de propileno la celulosa alcalina se convierte

en metilhidroxipropil éster de celulosa y finalmente las fibras resultantes de la reacción son purificadas y convertidas en polvo o gránulos.

Las propiedades fisicoquímicas de la HPMC (es decir su solubilidad, temperatura de transición vítrea y viscosidad) se ven afectadas por la proporción de grupos metoxilo e hidroxipropoxilo que posee, así como por su peso molecular, el cual oscila entre 10000 a 1500000 Daltons [Harwood, 2009]. En consecuencia, existen diferentes tipos de HPMC en el mercado, con diversas viscosidades y grados de sustitución.

La HPMC es un material polimérico extremadamente versátil, estable entre un intervalo de pH de 3 a 11 y no tóxico [FDA,2015], por lo que es utilizado ampliamente en productos farmacéuticos, principalmente como: aglutinante [Chowhan, 1980], formador de películas de recubrimiento [Rowe, 1977; Rowe, 1980; Okhamafe y York, 1982] y como excipiente para modificar la velocidad de liberación de principios activos en matrices poliméricas hidrofílicas [Hardy y col, 1982; Krycer y col, 1983; Dahl y col, 1990].

En formulaciones matriciales de liberación controlada la HPMC puede constituir entre un 10 - 80% del total de la formulación.

La HPMC es uno de los polímeros hidrofílicos más populares para la formulación de sistemas de liberación controlada de fármacos desde 1960 [Alderman, 1984; Colombo, 1993; Ferrero Rodriguez y col, 2000]. Entre sus características más importantes están su elevada capacidad de gelificación [Lee y col, 1999; Sako y col, 2002; Ebube y Jones, 2004] e hinchamiento, que a su vez tiene un significativo efecto en la cinética de liberación del fármaco incorporado en el sistema, es de fácil compresión y tiene la capacidad de albergar una gran cantidad y diversidad de fármacos. También se ha descrito que este polímero no influye en las variables del proceso de fabricación de comprimidos matriciales para la liberación de fármacos [Vázquez y col, 1992; Li y col, 2005; Sung y col, 1996].

Al exponer las matrices formuladas con HPMC a soluciones acuosas termodinámicamente compatibles, se observó que el disolvente penetra en los espacios que forman las cadenas macromoleculares de este polímero en la superficie de la matriz. Así, cuando el disolvente ha penetrado lo suficiente en el

interior de la matriz, la temperatura de transición vítrea (T_g) del polímero se ve disminuida a nivel de la temperatura experimental, lo que produce una relajación de las cadenas poliméricas [Siepmann y Peppas, 2001].

Para la fabricación de los comprimidos matriciales, además del polímero seleccionado, se deberán añadir, en el caso de que sea necesario, excipientes tales como diluyentes, aglutinantes, deslizantes, lubricantes, colorantes autorizados y aromatizantes [Faulí, 1993][Vila Jato JL, 1997][Aulton ME, 2004].

El proceso de fabricación de comprimidos es simple, pero plantea algunos puntos críticos que hay que solucionar durante el desarrollo de la formulación. No solo es necesario poder dosificar la cantidad de polvo o granulado necesario en la máquina de comprimir. También es preciso que ese polvo o granulado reúna una serie de condiciones:

1. Las partículas deben poseer unas características de compresibilidad tales que sea posible que se mantengan unidas de forma estable para garantizar una resistencia mecánica suficiente para permitir las diversas manipulaciones a las que se les somete, sin desmenuzarse ni romperse.
2. Las partículas deben deslizarse sin resistencia por la máquina y no adherirse a los punzones ni a otras partes.
3. El mezclado con los excipientes debe llevarse a cabo de tal manera que se asegure la homogeneidad de la mezcla.

Los comprimidos obtenidos deben permanecer estables física y químicamente durante todo el periodo de vida del producto, no viéndose afectados por el aire, la luz, así como ciertas temperaturas y grado de humedad.

Por todos estos motivos, los principios activos requieren prácticamente siempre el acompañamiento de excipientes.

Durante el proceso de fabricación y en las etapas posteriores deben tomarse las medidas adecuadas para asegurar la calidad microbiológica de los comprimidos.

El proceso de fabricación de comprimidos obtenidos mediante granulación vía húmeda es un proceso formado por varias etapas. Se inicia con un pulverizado y mezclado de los componentes y una posterior humectación de la mezcla. Se procede a la granulación y secado de la misma previo a la tamización y mezcla con los excipientes extragranulares seguido del proceso de compresión.

El proceso de fabricación de comprimidos obtenidos por compresión directa es un proceso sencillo formado por tan solo 2 etapas, el mezclado en seco del principio activo y los excipientes previamente tamizados seguido del proceso de compresión.

Este proceso solo puede llevarse a cabo cuando el principio activo y los excipientes poseen unas características de flujo y de compresión adecuadas y por tanto no requieren ninguna etapa previa.

Así pues, desde un punto de vista económico y a nivel industrial, es mucho más rentable la tecnología de fabricación de comprimidos por compresión directa que por granulación vía húmeda.

2. TOLCAPONE

Tolcapone es un fármaco que inhibe la enzima catecol-O-metil transferasa (COMT), correspondiendo su estructura a un nitrocatecol (**Figura 3**).

Actualmente se utiliza en el tratamiento de la enfermedad de Parkinson como complemento a la medicación Levodopa / Carbidopa.

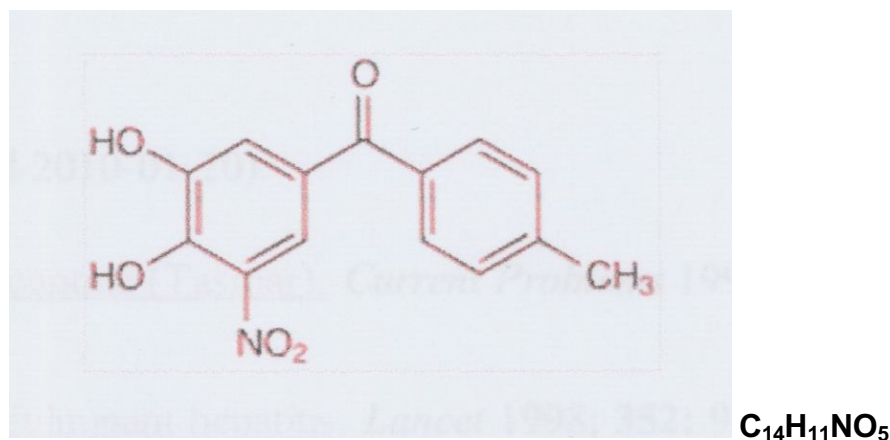


Figura 3: Estructura Tolcapone [Martindale, 2009].

A nivel comercial se encuentra en el mercado un medicamento (Tasmar[®]) que contiene como principio activo Tolcapone, que se utiliza por vía oral en forma de comprimidos de liberación inmediata. Se presenta en comprimidos de 100 y 200 mg [Ficha técnica Tasmar[®] 100 mg comprimidos recubiertos con película] [www.ema.europa.eu].

2.1. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

2.1.1. Propiedades farmacodinámicas

Mecanismo de acción:

Tolcapone es un inhibidor selectivo y reversible de la catecol-O-metiltransferasa (COMT), activo por vía oral. Administrado concomitantemente con levodopa y un inhibidor de la descarboxilasa de aminoácidos aromáticos (AADC-I), da lugar a concentraciones plasmáticas de levodopa más estables al disminuir la metabolización de levodopa a 3-metoxi-4-hidroxi-L-fenilalanina (3-OMD) [Pandis, 2006].

Se han asociado valores plasmáticos elevados de 3-OMD con una respuesta pobre a la Levodopa en los pacientes con enfermedad de Parkinson. Tolcapone reduce notablemente la formación de 3-OMD [Nissinen y Mannisto, 2010].

Efectos farmacodinámicos:

Los estudios realizados en voluntarios sanos han puesto de manifiesto que el Tolcapone administrado por vía oral inhibe de manera reversible la actividad de la COMT en los eritrocitos humanos. Esta inhibición está estrechamente relacionada con la concentración plasmática de Tolcapone. Con 200 mg de Tolcapone, la inhibición máxima de la actividad eritrocitaria de la COMT es, en promedio, superior al 80%. La pauta de 200 mg de Tasmar[®] tres veces al día conlleva a una inhibición de la actividad eritrocitaria de la COMT del 30-45%, sin que se desarrolle tolerancia.

Tras la retirada del Tolcapone se ha observado una elevación transitoria de la actividad eritrocitaria de la COMT por encima del nivel previo al tratamiento. Ahora bien, un estudio en pacientes con Parkinson confirmó que, tras la suspensión del tratamiento, no variaron significativamente ni la farmacocinética de la Levodopa ni la respuesta del paciente a la Levodopa, con respecto a la situación anterior al tratamiento.

Cuando Tolcapone se administra con Levodopa, se eleva la biodisponibilidad relativa (AUC) de la Levodopa aproximadamente al doble. Ello se debe a una disminución del aclaramiento de L-dopa que da lugar a la prolongación de la semivida de eliminación terminal ($t_{1/2}$) de la misma. En general, no se registraron cambios ni en el valor medio de la concentración plasmática máxima de Levodopa (C_{max}) ni en el tiempo que tarda en alcanzarse (t_{max}). El efecto se instaura tras la primera administración. Los estudios en voluntarios sanos y en pacientes con Parkinson confirmaron que el máximo efecto se produce con 300-600 mg de Tolcapone / día. Los valores plasmáticos de 3-OMD disminuyeron sensiblemente en función de la dosis de Tolcapone cuando éste se administró en asociación con Levodopa/AADC-I (inhibidor de la descarboxilasa de aminoácidos aromáticos) (Benserazida o Carbidopa).

El efecto del Tolcapone sobre la farmacocinética de la Levodopa es similar con todas las formulaciones farmacéuticas de Levodopa/Benserazida y

Levodopa/Carbidopa: es independiente de la dosis de Levodopa, de la relación Levodopa/AADC-I (Benserazida o Carbidopa), así como del uso de formulaciones de liberación sostenida [Dingemanse y col, 1995] [Brummelen y col, 1996] [Jorga, 1998].

Eficacia clínica y seguridad:

Los estudios clínicos doble ciego controlados con placebo han demostrado una reducción significativa de los períodos de inactividad de aproximadamente un 20% a un 30% y un incremento similar en el período de actividad, acompañado de una reducción de la gravedad de los síntomas en pacientes con fluctuaciones tratados con Tasmart[®]. La evaluación global de la eficacia realizada por los investigadores también reveló una mejoría notable [Jorga y col, 2000].

Los efectos secundarios más frecuentes son la gastroenteritis, náuseas, vómitos, dolor abdominal y la hipotensión ortostática [Florez, 2013]

2.1.2. Propiedades farmacocinéticas

En dosis terapéuticas, la farmacocinética del Tolcapone es lineal e independiente de la administración concomitante de Levodopa/AADC-I (Benserazida o Carbidopa) [Deleu y col, 2002].

- Absorción: El Tolcapone se absorbe rápidamente siendo su t_{max} de aproximadamente 2 horas. La biodisponibilidad absoluta de una dosis oral se sitúa en torno al 65%. El Tolcapone no se acumula con una pauta de administración de 100 ó 200 mg tres veces al día. Con estas dosis, la C_{máx} es del orden de 3 y 6 µg/ml, respectivamente. Aunque los alimentos retardan y disminuyen la absorción del mismo, la biodisponibilidad relativa de una dosis de Tolcapone administrada junto con la comida sigue siendo del 80-90%.
- Distribución: El volumen de distribución (V_{ss}) es bajo (9 l). El Tolcapone, no se distribuye ampliamente en los tejidos debido a su alto grado de unión a las proteínas plasmáticas (>99,9%). Los ensayos in vitro mostraron que se une principalmente a la albúmina sérica.
- Biotransformación/eliminación: El Tolcapone se metaboliza casi por completo antes de excretarse; sólo una pequeña cantidad (0,5% de la dosis) se excreta inalterada en la orina. La vía principal de metabolización de Tolcapone es la conjugación a su glucurónido inactivo. Además, Tolcapone es metilado por la

COMT a 3-O-metil-tolcapone, así como metabolizado por el citocromo P450 3A4 y P450 2A6 a un alcohol primario (hidroxilación del grupo metilo), oxidado después a ácido carboxílico. En menor grado se produce la reducción a la amina correspondiente, seguida de su N-acetilación. Tras la administración oral, el 60% de estas sustancias se excretan en la orina, y el 40% por las heces.

El Tolcapone es un fármaco con un coeficiente de extracción bajo (coeficiente de extracción= 0,15) y un aclaramiento sistémico moderado de unos 7 L/h. La $t_{1/2}$ es de aproximadamente 2 horas [Brunton y col, 2012].

- Alteración hepática: Tasmar® está contraindicado en pacientes con enfermedad hepática o enzimas hepáticas aumentadas, debido al riesgo de lesión hepática observado durante la comercialización del producto. Un estudio en pacientes con alteración hepática ha puesto de manifiesto que las hepatopatías no cirróticas moderadas no influyen en la farmacocinética del Tolcapone. Sin embargo, en los pacientes con hepatopatía cirrótica moderada el aclaramiento de Tolcapone no ligado disminuyó en casi un 50%. Esta reducción podría elevar al doble la concentración media de fármaco no ligado.
- Alteración renal: No se ha investigado la farmacocinética del Tolcapone en pacientes con alteración renal. Sin embargo, la relación entre la función renal y la farmacocinética del Tolcapone se ha investigado utilizando los datos de farmacocinética de la población durante los ensayos clínicos. Los datos de más de 400 pacientes han confirmado que sobre un amplio intervalo de valores de aclaramiento de creatinina (30-130 ml/min) la farmacocinética de Tolcapone no está afectada por la función renal. Esto se puede explicar por el hecho de que solamente una cantidad insignificante de Tolcapone inalterado es excretado en la orina, y el principal metabolito, el glucurónido de Tolcapone, es excretado tanto en la orina como en la bilis (heces).

2.1.3. Características de Calidad

Tolcapone posee monografía en la Farmacopea Americana [USP, 2014]. Según dicha monografía debe cumplir con los siguientes criterios de calidad farmacéutica:

ENSAYO	TÉCNICA	CRITERIO DE ACEPTACIÓN
Espectroscopia de Infrarojo	Espectrofotometría	Correspondencia con el estándar de referencia
Riqueza	Cromatografía líquida de alta resolución	98.5-101.5% de la base anhidra
Residuo de Ignición	Gravimetría	Inferior o igual a 0.1%
Metales pesados	Espectrofotometría	Inferior o igual a 0.002%
Impurezas orgánicas	Cromatografía líquida de alta resolución	Impureza A: Inferior o igual a 0.1% Impureza B: Inferior o igual a 0.2% Impurezas desconocidas: Inferior o igual a 0.2% Impurezas totales: Inferior o igual a 0.5%
Contenido en agua	Método Titrimétrico	Inferior o igual a 0.1%

3. TOLCAPONE: NUEVA INDICACIÓN PARA EL TRATAMIENTO DE LA POLINEUROPATIA AMILOIDEA FAMILAR

De forma paralela al desarrollo de esta tesis, se ha demostrado mediante un ensayo clínico (Eudra CT Number: 2014-001586-27) [Reig y col, 2015] que Tolcapone es un potente inhibidor del proceso de agregación amiloide de la proteína transtiretina (TTR), y actúa estabilizando la estructura de la proteína, reduciendo la progresión de la enfermedad denominada Polineuropatía Amiloidea Familiar.

Esta nueva indicación ha sido patentada por Laboratorios SOM Biotech con el número de registro WO2013060668 A1.

La enfermedad de Andrade, también conocida como Polineuropatía Amiloidótica Familiar (PAF), descrita por el doctor portugués Corino Andrade en 1952, es una enfermedad minoritaria transmitida genéticamente de forma autosómica dominante, que se caracteriza por el depósito extra celular de agregados de proteína amiloide en órganos y tejidos [Esteban y col, 2015].

Se trata de una enfermedad invalidante y letal que se manifiesta clínicamente como una neuropatía periférica sensitiva-motora y autonómica generalmente entre los 25 y los 35 años de edad.

La agregación de proteínas en estructuras de tipo amiloide está asociada a la aparición de un número creciente de trastornos muy debilitantes o incluso fatales [Pallarès I, 2016].

La TTR es una proteína homotetramérica cuya función fisiológica es el transporte de la hormona tiroidea T4 y la proteína fijadora de retinol en el plasma. Es producida principalmente en el hígado y en los plexos coroideos del cerebro, y circula en plasma y en líquido cefalorraquídeo.

La amiloidosis por transtiretina (ATTR) es la forma más común de amiloidosis familiar en todo el mundo. En España, existen casos de esta enfermedad diseminados por todo el país, sin embargo, la prevalencia de casos es mayor en Valverde del Camino (Huelva) y Palma de Mallorca, quinto foco mundial de la enfermedad y sólo superado por los de Portugal, Japón, Suecia y Brasil.

En la ATTR, mutaciones desestabilizantes en la TTR dan lugar a la formación de fibras amiloides que, dependiendo de la mutación, se depositan en diferentes órganos, tales como el cerebro, los nervios o el miocardio, provocando su malfuncionamiento, y dando lugar a las diversas formas de la enfermedad.

La ATTR se manifiesta como Amilodosis Sistémica Senil (ASS), la Cardiomiopatía Amiloide Familiar (FAC) y la Polineuropatía Amiloide Familiar (FAP)

Estas manifestaciones suponen un desenlace fatal entre los 7 y 10 años tras el debut de la enfermedad.

La ATTR se transmite como un rasgo autosómico dominante y se considera que la disociación del tetrámero de TTR en monómeros es el paso determinante de la patogenia. Hasta la fecha, se han descrito más de 100 mutaciones diferentes del gen de TTR.

Existe una forma leptomeníngea relativamente rara de la amiloidosis inducida por varias mutaciones puntuales que afecta al sistema nervioso central. La angiopatía amiloide cerebral y la amiloidosis ocular son las características clínicas comunes de este tipo de amiloidosis.

Durante muchos años, las opciones terapéuticas para paliar el progreso de la enfermedad en los pacientes con ATTR han sido el trasplante de hígado o el trasplante combinado de hígado y corazón, con la intención de eliminar casi por completo la producción de la variante anómala de la proteína y detener así la progresión de la enfermedad junto con el tratamiento del dolor neuropático y el tratamiento farmacológico para estabilizar la TTR [Casasnovas C, 2012].

Sin embargo, el trasplante no siempre impide eficazmente el avance de la enfermedad y no procede como tratamiento de la forma leptomeníngea.

El uso de agentes estabilizantes de la estructura de TTR está surgiendo como un nuevo método terapéutico no invasivo para detener el curso de la enfermedad.

El tratamiento farmacológico comercializado a día de hoy para la variante polineuropática en estadio 1 para estabilizar la TTR es Tafamidis (Vyndaqel®) [Ficha técnica Vyndaqel®] [www.ema.europa.eu].

Los ensayos clínicos han permitido culminar el descubrimiento de Tolcapone como un potente fármaco que puede mejorar significativamente el tratamiento farmacológico de la ATTR [Sant'Anna y col, 2016].

Se trata de una propiedad hasta ahora desconocida de este fármaco, que ya se utiliza para el tratamiento del Parkinson.

Los datos moleculares y estructurales demuestran que Tolcapone actúa imitando el proceso de unión de la hormona tiroidea T4 con la TTR, al ser transportada por la sangre (**Figura 4**). Igual que la hormona, el fármaco se une fuertemente a la proteína, aumentando la barrera energética de disociación del tetrámero en monómeros (**Figura 5**).

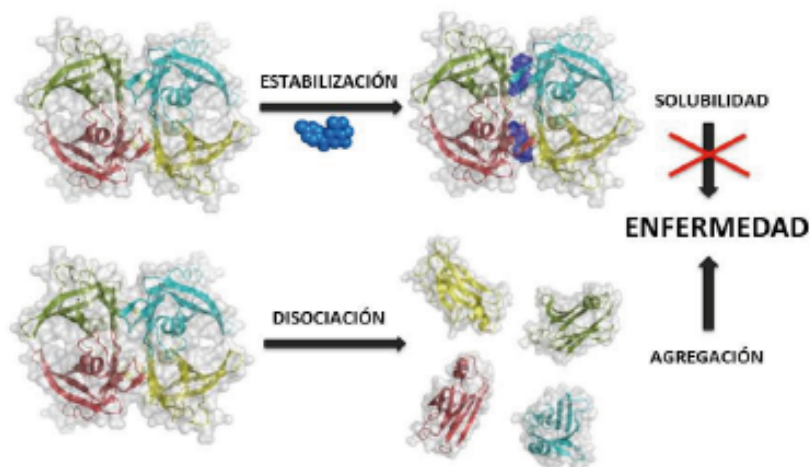


Figura 4: La estabilización de la estructura cuaternaria de TTR por Tolcapone previene su disociación, agregación y toxicidad [Sant'Anna y col, 2016].

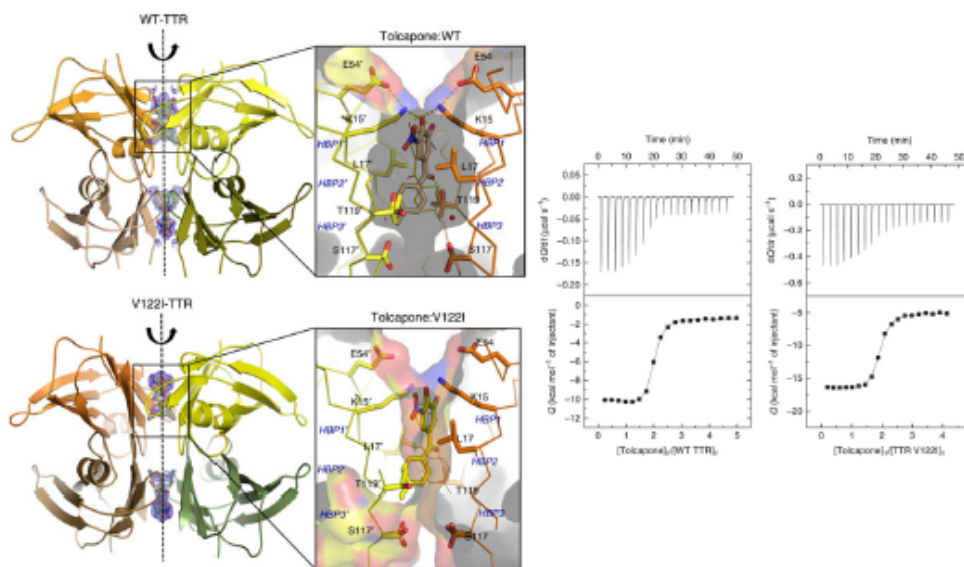


Figura 5:. Tolcapone interacciona y estabiliza la estructura tetramérica de Transtiretina (TTR) y su variante V122I asociada con la cardiomiopatía amiloide familiar [Sant’Anna y col, 2016].

Los ensayos biofísicos, in vitro en cultivos celulares, ex vivo en plasma de personas y en ratones modelos de la enfermedad, constataron que Tolcapone, que actúa estabilizando la estructura de la proteína, es un potente inhibidor del inicio del proceso de agregación de fibras amiloides por TTR, lo que reduce la progresión de la enfermedad. El compuesto se ha mostrado hasta cuatro veces más eficaz que el único medicamento actual.

Los resultados han sido positivos para todas las variantes de la enfermedad estudiadas: la FAP y la FAC (que afectan a los nervios periféricos y al miocardio, respectivamente) y la ASS, una forma esporádica que afecta el miocardio de un porcentaje muy elevado de personas mayores de 60 años. Además, puesto que es capaz de atravesar la barrera hematoencefálica, podría suponer el primer tratamiento para las variantes amiloidogénicas de TTR que afectan al sistema nervioso central.

Tolcapone tiene el potencial para convertirse en una molécula eficaz para prevenir los depósitos de la proteína que causan la enfermedad y retardar su progresión, y podría estar en el mercado en un plazo relativamente corto, debido a que ya se ha probado en un ensayo clínico con personas afectadas por la variante neuropática [Reig y col, 2015].

Este ensayo clínico (Eudra CT Number: 2014-001586-27) es un estudio abierto de Fase IIa para evaluar la eficacia y seguridad de Tolcapone (**Figura 6**).

Se realizó en el Hospital Universitari de la Vall d'Hebron con un total de 17 pacientes, tanto voluntarios sanos como pacientes con polineuropatía familiar amiloidea y pacientes portadores asintomáticos.

El estudio se estructuró en 2 fases. En la Fase A se administró una dosis única de Tolcapone (200 mg) y se evaluó al sujeto. Tras un período de lavado de 6 semanas, se procedió a la Fase B con la administración de dosis múltiples de 100 mg de Tolcapone (1 administración cada 4 horas con un máximo de 3 administraciones) y se realizó la valoración correspondiente.

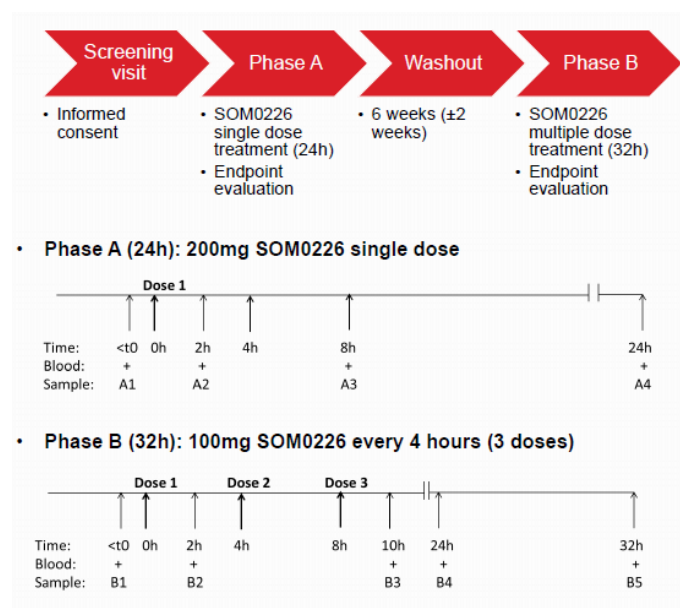


Figura 6: Diseño del ensayo clínico Fase IIa [Reig N, 2015]: SOM0226 = Tolcapone.

Se analizaron las muestras y se determinó la estabilización de la TTR mediante determinación de la cantidad de la misma antes y tras la desnaturalización de las muestras plasmáticas.

La seguridad también fue valorada al final de cada Fase.

Los resultados obtenidos han mostrado una eficacia excelente del fármaco para el tratamiento del amiloidosis, puesto que ha sido capaz de estabilizar el 100% de la TTR presente en plasma en todos los pacientes tratados, ya sea con una dosis única de 200 mg de Tolcapone como con 3 dosis de 100 mg (**Figura 7**).

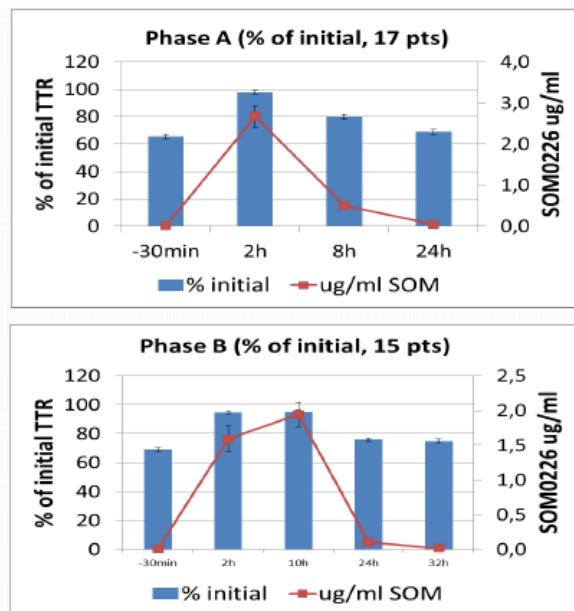


Figura 7: Resultados de la estabilización de la TTR [Reig N, 2015].

Se obtiene una actividad máxima tras 2 horas de la administración y se correlacionan claramente con los niveles de Tolcapone plasmáticos.

Las dosis utilizadas han mostrado ser seguras ya que no se han presentado efectos adversos relacionados con el fármaco.

Así pues, Tolcapone, como nuevo fármaco, presenta importantes ventajas.

En primer lugar, se ha probado su eficacia en tres variantes de la enfermedad (polineuropatía, que afecta a nervios periféricos; cardiomiopatía amiloide familiar, que afecta al miocardio; y amiloidosis sistémica senil).

En segundo lugar, Tolcapone puede atravesar la barrera hematoencefálica, de modo que representaría el primer tratamiento para las variantes de la enfermedad que afectan al sistema nervioso central.

Y en tercer lugar, es mucho más barato que el tratamiento actual.

Tolcapone podría estar en el mercado en un plazo de cinco años y podría convertirse en el estabilizador de la TTR más potente del mercado para la progresión de diferentes tipos de amiloidosis.

El medicamento ha recibido la designación de medicamento huérfano para la ATTR por parte de la Food and Drug Administration norteamericana [www.fda.gov].

PARTE EXPERIMENTAL

MATERIALES Y MÉTODOS

4. MATERIALES

Para la caracterización del principio activo y para la realización de los estudios de pre-formulación y formulación se ha utilizado el principio activo polvo (Tolcapone) adquirido por SOM Innovation Biotech del proveedor Porchem.

Se ha trabajado con Tolcapone procedente de dos lotes diferentes:

- Tolcapone; Lote: SOM 0114599
- Tolcapone; Lote: SOM 0714600

4.1. CARACTERIZACIÓN DEL PRINCIPIO ACTIVO

4.1.1. Materiales

- Tolcapone; Lote: SOM 0114599 (Porchem)
- Tolcapone; Lote: SOM0714600 (Porchem)

4.1.2. Equipos

- Equipo IR Perkin Elmer modelo FT-IR 1600.
- Difractómetro PANalytical X'Pert PRO MPD con goniómetro Θ/Θ de 240mm de radio, configuración de haz convergente con espejo elíptico y geometría de transmisión con portamuestras para capilares con spinner.
- Espectrofotómetro de RMN VarianVNMRS 500 MHz
- Equipo para determinación del punto de fusión Gallenkamp con tubo capilar cerrado.
- MASTERSIZER 2000 (Malvern), provisto de una unidad para dispersar pequeños volúmenes de líquido con la célula HYDRO 2000 SM
- Espectrofotómetro UV Speccord 205
- Máquina de comprimir excéntrica Bonals
- Bombo mezclador bicónico
- Tamiz de 0.88 mm de luz de malla
- Balanza Precisa 600C
- Balanza analítica Mettler-Toledo AB104
- Balanza analítica Sartorius R200D
- Durómetro Schleuniger 5Y

- Embudo para deslizamiento y ángulo de reposo
- Soporte para el embudo
- Plantilla milimetrada
- Pie de rey Mitutoyo
- Voluminómetro Schleuniger
- Vibrador de tamices CISA
- Estufa a $105\text{ }^{\circ}\text{C} \pm 2\text{ }^{\circ}\text{C}$ Selecta
- Tamices de luz de malla 0,355 mm, 0,212 mm, 0,100 mm y 0,050 mm, 0.800 mm
- Desecador con sílicagel
- Humectador en ambiente de $76\% \text{ HR} \pm 2\%$

4.2. DESARROLLO ANALÍTICO

4.2.1. Materiales

PRODUCTO	PROVEEDOR	LOTE / CQ
Tolcapone	Porchem	SOM0114599 SOM0714600
Cloruro sódico	Panreac	R14/018
Fosfato monosódico PA	Panreac	R14/047
Hidróxido sódico	Panreac	R14/023
Lauril sulfato sódico	Panreac	R14/020
Ácido acético glacial	Panreac	R14/012
Acetato sódico	Fagron	R14/034
Ácido clorhídrico	Panreac	R12/007
Dihidrógenofosfato de potasio	Panreac	R13/014
Ácido ortofosfórico	Panreac	R11/013
Metanol UHPLC	Panreac	R16/005
Acetonitrilo UHPLC	Panreac	R16/011
Filtros de PVDF de 0,45 µm	Millipore	R5MA54729
Viales HPLC	FisherBrand	88705212140013

4.2.2. Equipos

- HPLC Agilent 1100 series (CQ-3)
- Ensayo de Disolución Erweka DT 80 (CQ-16)
- Espectrofotómetro UV Speccord 205 (CQ-41)
- Columna Luna 5 µm C18 250x4,6 mm (nº274) 738361-4

4.3. ESTUDIOS DE PRE-FORMULACIÓN Y FORMULACIÓN

4.3.1. Materiales

PRODUCTO	PROVEEDOR	LOTE / CQ
Tolcapone	Porchem	SOM0114599 SOM0714600
Methocel® K15M CR	Colorcon	DT392731 / 5442-CQ
Methocel® K100M CR	Colorcon	DT371281 / 3577-CQ
Vivapur® 102	JRS	5610201109 / 4427-CQ
Talco	Fagron	13A02-T51 / 5369-CQ
Estearato Magnésico	Fagron	09I30-B09 / 4457-CQ
Aerosil® 200	Fagron	L09110172 / 5413-CQ
Ácido cítrico	Fagron	L11100089 / 4799-CQ
Glicina	Fagron	5438-CQ
Carbopol® 971	Lubrizol	CC78MAJ309 / 4627-CQ
Ácido esteárico	Fagron	L10010119 / 5164-CQ
Compritol® 888	Gattefosse	140695 / 5303-CQ

4.3.2. Equipos

- Máquina de comprimir excéntrica Bonals (CO5)
- Máquina de comprimir excéntrica Bonals (CE1)
- Tamizadora oscilante Erweka AR-400 (SG13)
- Bombo mezclador biconico (SG17)
- Tamiz de 0.88 mm de luz de malla
- Balanza Precisa 600C (PE7)
- Balanza analítica Mettler-Toledo AB104 (CG10)
- Balanza analítica Sartorius R200D (CO14)
- Durómetro Schleuniger 5Y (CO11)

- Friabilómetro Schleuniger/FRV2000 (CO12)
- Embudo para deslizamiento y ángulo de reposo
- Soporte para el embudo
- Plantilla milimetrada
- Pie de rey (CQ34)
- Voluminómetro Schleuniger JV2000 (CE9)
- Vibrador de tamices CISA (SG12)
- Estufa a $105\text{ }^{\circ}\text{C} \pm 2\text{ }^{\circ}\text{C}$ (SI6)
- Tamices de luz de malla 0,355 mm, 0,212 mm, 0,100 mm y 0,050 mm, 0.800 mm
- Desecador con silicagel
- Humectador en ambiente de $76\% \text{ HR} \pm 2\%$ SI13
- Equipo de DSC-30 Mettler Toledo
- Programa METTLER TOLEDO STAR SYSTEM (análisis DSC)

4.4. ESTUDIOS PRE-CLÍNICOS EN MODELO ANIMAL

4.4.1. Materiales

PRODUCTO	PROVEEDOR	LOTE / CQ
Perros Beagle machos	NA	NA
Tubos 2.0 mL Eppendorf	Tarson	SZBD355SV
Pool dePlasma de perro Beagle en K3-EDTA	Biochemed, USA	BC122314S-3
Alcohol isopropílico	Rankem	R021E14
Acetonitrilo (calidad HPLC)	Merck	DC5DF65234
Metanol (calidad HPLC)	Merck	SI45F64502
Agua Milli-Q	Millipore	NA
Ácido fórmico (calidad HPLC)	Fluka (Sigma)	S2BE3390V
Tubos de propileno (15 mL)	Tarson	NA
Tolcapone	Clearsynth, India	CS-TA-225
Tolcapone-d4	Clearsynth, India	CS-TP-229
DMSO	Sigma	SZBC256AV
Comprimidos	SDM	Referencia 15
Comprimidos	SDM	Referencia 17
Comprimidos	SDM	Referencia 19
Comprimidos	SDM	Referencia 21
Comprimidos	SDM	Referencia 23
Comprimidos Tasmar®	Laboratorios Meda Pharma S.L	80041057

4.4.2. Equipos

- Espectrofotómetro de masas AB-Sciex API-4000 (LC-MS/MS) with system Analyst 1.6.1
- UHPLC Shimadzu UFLC-20AD-XR NEXERA
- Columna Kinetex 2.1x50mm C18,5 μm
- HPLC column 00B-4601-AN Phenomenex
- Centrifuga Eppendorf 5810R
- Balanza Sartorius CP225D
- Ultrasonidos PCI Analytics NA

5. MÉTODOS

5.1. CARACTERIZACIÓN DEL PRINCIPIO ACTIVO

5.1.1. Determinación IR

Esta prueba se subcontrata a la Unidad de Química Farmacéutica de la Facultad de Farmacia de la Universidad de Barcelona y se realiza según el método general 2.2.24 de Ph Eur. El equipo empleado para esta determinación es un Perkin Elmer modelo FT-IR 1600.

Se efectúa el ensayo con el fin de comprobar la pureza de la sustancia utilizada como principio activo, así como verificar su identidad mediante la obtención del espectro IR.

5.1.2. Determinación RMN (H y C)

Esta prueba se subcontrata als Centres Científics i Tecnològics de la Universidad de Barcelona. El equipo empleado para esta determinación es un espectrofotómetro de RMN Varian VNMRS 500 MHz.

- Preparación de las muestras:

Se disuelve la muestra en 0.7 ml de DMSO-d₆ (grado de deuteración del 99.8%).

- Condiciones experimentales:

La adquisición de la muestra se realiza a 25 °C.

5.1.3. Punto de fusión

Esta prueba se subcontrata al Centres Científics i Tecnològics de la Universidad de Barcelona. El equipo empleado para esta determinación es un Gallenkamp con tubo capilar cerrado y corrigiendo con termómetro externo.

5.1.4. Determinación Difracción Rayos X

Se realiza el estudio del tipo de cristalización y diferenciación de polimorfos mediante Análisis de Difracción de Rayos X por el método de polvo.

- Preparación de las muestras:

Introducción de parte del material en polvo en capilares de vidrio Lindemann de 0.7 mm de diámetro.

- Equipo y condiciones experimentales:

- Difractómetro PANalytical X'Pert PRO MPD con goniómetro Θ/Θ de 240 mm de radio, configuración de haz convergente con espejo elíptico y geometría de transmisión con portamuestras para capilares con spinner.
- Radiación $K\alpha_1$ del Cu ($\lambda=1.5418 \text{ \AA}$).
- Potencia de trabajo: 45 kV – 40 mA.
- Ventanas en el eje incidente que determinan la altura del haz a 0.4 mm.
- Ventanas Soller de 0.02 radianes en el haz incidente y en el haz refractado.
- Detector PIXcel con longitud activa de 3.347° .
- Barrido $\Theta/2\Theta$ de 2 a $60^\circ 2\Theta$ con medida de paso de 0.026° y tiempo de medida de 200 segundos por paso.

5.1.5. Tamaño de partícula

El tamaño de partícula se realiza siguiendo el método general 2.9.31 de Ph Eur utilizando un equipo MASTERSIZER 2000 (Malvern), provisto de una unidad para dispersar pequeños volúmenes de líquido con la célula HYDRO 2000 SM. Las condiciones utilizadas son las siguientes:

- Material:

- Muestra: Suspensión de Tolcapone
- Índice de refracción: 1,59 (por defecto)
- Dispersante: agua para inyección
- Índice de refracción: 1,33

- Ciclos:

- Mediciones por alícuota: 3
 - Tiempo de espera: 12 s
- Velocidad de agitación de la bomba: 2500 rpm

- Tiempo de medición:

- Medición: 12 s (por triplicado)
- Medición snaps: 12000

- Background: 10 s
- Background snaps: 10000

Se realizan tres lecturas para cada medida.

5.1.6. Solubilidad

Se realiza un barrido con el espectrofotómetro UV de una disolución del principio activo con la finalidad de determinar su perfil espectrofotométrico y se definen los máximos de absorción existentes para la sustancia pura, que son característicos de dicha sustancia.

Se prepara una solución de principio activo de 50 µg/ml en agua desionizada y se procede a su lectura.

Se realiza el ensayo de Absorción indicado en la monografía del principio activo de la farmacopea americana (USP36).

Se determina la máxima absorción a 269 nm, valor comprendido en el baremo indicado en la monografía del mismo (265,2 nm-269.3 nm).

Se estudia la solubilidad del principio activo en agua desionizada.

Para ello, se establecen tres concentraciones (10 mg/ml, 50 mg/ml y 100 mg/ml) y cuatro pH (1.2, 4.5, 6.8 y 8.0).

5.1.7. Diagrama SeDeM

El diagrama SeDeM es una metodología para la caracterización de sustancias para la determinación de su viabilidad para la compresión [Suñé y col, 2005; Suñé y col, 2011; Suñé y col, 2012; Suñé y col, 2013]. Esta herramienta galénica se aplica en los estudios de preformulación de comprimidos y consiste en determinar el perfil de las sustancias pulverulentas, sean principios activos o excipientes [Pérez y col, 2006]. Este perfil informa sobre la mayor o menor capacidad que tiene dicha sustancia pulverulenta para ser comprimida mediante la tecnología de compresión directa y facilita la elección de excipientes adecuados para la formulación de formas sólidas [Suñé y col, 2008]. El diagrama SeDeM se aplica también para orientar sobre cuál es la forma farmacéutica más idónea que precisa un principio activo para su posterior administración por vía oral, suministrando datos que llevarán a elegir entre las formas orales más comúnmente utilizadas [García Montoya y col, 2010; Aguilar y col, 2014].

El método se basa en la selección y aplicación de una serie de parámetros que deben cumplir con los siguientes criterios:

- a) Ser significativos y adecuados en relación a la tecnología de la compresión.
- b) Ser fáciles de determinar, tanto por sus cálculos como por la metodología experimental a emplear.
- c) Seguir los métodos aceptados en las farmacopeas para aquellos parámetros en que estén descritos.

Los parámetros a emplear son los siguientes:

- Densidad aparente sin compactar
- Densidad aparente compactada
- Índice de Esponjosidad
- Índice de Carr
- Índice de Cohesividad
- Índice de Hausner
- Angulo de reposo
- Capacidad de flujo
- Porcentaje de Humedad relativa
- Porcentaje de Higroscopicidad
- Porcentaje de Partículas finas
- Índice de Homogeneidad

Las metodologías utilizadas para desarrollar los ensayos descritos anteriormente son las siguientes:

- Densidad aparente sin compactar y compactada (Ph. Eur. 2.9.34)

El ensayo de densidad aparente tiene como objetivo determinar, bajo condiciones definidas, los volúmenes aparentes antes y después de compactar, la capacidad de sedimentación y las densidades aparentes de sólidos divididos.

Para ello se toman 100 g de muestra (en el caso de no disponer de dicha cantidad, se toma una cantidad adecuada para obtener un volumen aparente comprendido entre 50 ml y 250 ml).

A continuación se dispone la muestra en la probeta con características según Ph Eur última edición vigente, anotando el volumen aparente sin realizar ningún tipo de tratamiento y posteriormente se realizan 10, 500 y 1250 golpes utilizando el voluminómetro automático SBS anotando los volúmenes aparentes obtenidos en estas tres pruebas. En el caso que la diferencia entre el volumen obtenido para los 500 golpes y 1250 golpes sea superior a 2 ml, se repite la operación con 1250 golpes más, llegando por tanto a un total de 2500 golpes.

En base a los datos primarios obtenidos se calcula la densidad aparente no compactada y la densidad aparente compactada, siendo las ecuaciones las que se presentan a continuación:

Densidad aparente sin compactar:

$$\delta_0 = m / V_0 \text{ (g/ml)}$$

donde **m** es la cantidad de muestra pesada expresada en gramos y **V₀** el volumen aparente sin compactar expresado en mililitros.

Densidad aparente compactada:

$$\delta = m / V_{1250} \text{ (g/ml)} \quad \text{ó} \quad \delta = m / V_{2500} \text{ (g/ml)}$$

donde **V₁₂₅₀** y **V₂₅₀₀** es el volumen aparente compactado a los 1250 y 2500 golpes.

- Índice de Esponjosidad (Ie)

Se define como la porosidad intraparticular de la mezcla de polvos y se calcula, según la siguiente fórmula matemática:

$$Ie = Dc - Da / Dc \times Da$$

- Índice de Carr (Ph. Eur 2.9.36)

Se define como la compresibilidad de una muestra pulverulenta o granulada. Se calcula según la siguiente fórmula matemática:

$$IC = (1 - Da / Dc) \times 100$$

- Índice de Cohesividad (Icd)

Se determina comprimiendo directamente la sustancia pulverulenta a estudiar, empleando la máquina de comprimir excéntrica. Se propone obtener cinco

comprimidos de aproximadamente 1 g de peso final, en máquina excéntrica, con formato de 19 x 10 mm y aplicando la máxima fuerza de compresión posible. Determinar peso y dureza (N) de los comprimidos obtenidos. Calcular la media de las durezas obtenidas. Ensayar inicialmente con el polvo sin ningún aditivo, pero si éste es abrasivo (imposibilidad de comprimir) se añade un 3,5% de la siguiente mezcla estandarizada de lubricantes:

Talco	2,36 %
Aerosil 200	0,14 %
Estearato magnésico	1,00 %

- Índice de Hausner (Ph. Eur 2.9.36)

Permite conocer la facilidad de flujo de la muestra estudiada.

Se calcula a partir de las medias obtenidas de las determinaciones de densidad aparente antes de compactar (D_a) y densidad aparente compactada (D_c):

$$IH = D_c / D_a$$

- Ángulo de reposo (Ph. Eur 2.9.36)

La fluidez también se determina mediante el cálculo del ángulo de reposo que se realiza con un embudo ANORSA con referencia X5992. Se utiliza también una hoja de papel milimetrado.

Se coloca el embudo en una pinza de soporte metálico colocando el centro del papel milimetrado justo bajo la boca inferior del embudo, a una distancia de 7 cm del papel.

Se tapa el embudo con un papel y se enrasa con la muestra, haciendo pasar la espátula por los lados de éste. Seguidamente se retira de forma rápida el papel y el polvo va cayendo sobre el papel milimetrado (si esto no ocurre, golpear suavemente el embudo con la espátula metálica hasta que deslice todo el polvo haciéndolo constar en la libreta de trabajo).

Leer los cuatro radios del cono formado en la hoja y medir la altura del cono con la parte inferior del pie de rey. A partir de aquí calcular el ángulo de reposo sabiendo que:

$$\alpha = (\text{antitg } H/r)$$

Siendo:

H: altura del cono

r: media de los cuatro radios

- Capacidad de flujo o velocidad de deslizamiento (Ph. Eur. 2.9.16)

En la velocidad de deslizamiento se mide el tiempo que tarda en caer todo el polvo que se dispone en un embudo adecuado dando así una medida del deslizamiento.

El material necesario para la realización de este ensayo es el siguiente: embudo ANORSA con referencia X7705, soporte metálico con nuez y pinza y cronómetro.

Para realizar este ensayo se pesan 100 g de la muestra a examinar, se tapa la boca del embudo con un papel y se llena el embudo con la muestra. A continuación se retira el papel que tapa la boca del embudo y se anota el tiempo que tarda en deslizar toda la muestra medida con un cronómetro. La determinación de la velocidad de deslizamiento se realiza por triplicado.

La capacidad de flujo se expresa en segundos y décimas de segundo con relación a 100 g de muestra. Si la muestra no llega a caer completamente, se expresa como tiempo infinito.

- Humedad relativa (%HR)

Se determina aplicando el ensayo de pérdida de masa por desecación según monografía Ph.Eur. 2.2.32. Efectuar desecación en estufa a $105\text{ }^{\circ}\text{C} \pm 2\text{ }^{\circ}\text{C}$, hasta peso constante.

- Higroscopicidad (%H)

Se determina el aumento de peso de la muestra mantenida en un humectador en ambiente del 76% ($\pm 2\%$) de humedad relativa y temperatura de $22\text{ }^{\circ}\text{C} \pm 2\text{ }^{\circ}\text{C}$ durante 24 horas.

- Determinación del Porcentaje de partículas $< 50\text{ }\mu\text{m}$ (%Pf)

Aplicando el método general de la monografía Ph.Eur. 2.9.12 para la determinación del tamaño de partículas por tamización, determinar el % de

partículas que pasan por un tamiz de 0,05 mm de luz, sometido a vibración durante 10 minutos en posición 10 (Vibrador CISA).

- Índice de Homogeneidad ($I\theta$)

Aplicando el método general de la monografía Ph.Eur. 2.9.12, para la determinación del tamaño de partículas por tamización, se determina la granulometría de 100 g de muestra, sometiendo la cascada de tamices a vibración durante 10 minutos en posición 10 (Vibrador CISA). Tamices empleados: 0,355 – 0,212 – 0,100 – 0,05 mm de luz. Calcular el % de producto retenido en cada tamiz y la cantidad que pasa a través del tamiz de 0,05 mm de luz. Previamente, se determina el % de partículas finas (< 50 μ m) en operación aparte. Debe tenerse en cuenta que si esta fracción es muy elevada, al determinar la granulometría con varios tamices, cabe la posibilidad de que parte de las partículas queden adheridas al producto retenido en el resto de los tamices, obteniéndose un resultado inferior al real en la fracción de < 50 μ m.

A partir de los datos experimentales obtenidos, se aplica la ecuación siguiente:

$$*I\theta = \frac{F_m}{100 + (d_m - d_{m-1})F_{m-1} + (d_{m+1} - d_m)F_{m+1} + (d_m - d_{m-2})F_{m-2} + (d_{m+2} - d_m)F_{m+2} + \dots + (d_m - d_{m-n})F_{m-n} + (d_{m+n} - d_m)F_{m+n}}$$

Siendo:

$I\theta$: Índice de homogeneidad relativa. Homogeneidad del tamaño de partículas en el intervalo de las fracciones consideradas.

F_m : Tanto por ciento de partículas comprendidas en el intervalo mayoritario.

F_{m-1} : Tanto por ciento de partículas comprendidas en el intervalo inmediato inferior al mayoritario.

F_{m+1} : Tanto por ciento de partículas comprendidas en el intervalo inmediato superior al mayoritario.

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

d_m : Diámetro medio de las partículas de la fracción mayoritaria.

d_{m-1} : Diámetro medio de las partículas de la fracción del intervalo inmediato inferior al mayoritario.

d_{m+1} : Diámetro medio de las partículas de la fracción del intervalo inmediato superior al mayoritario.

Una vez establecidos los parámetros que se utilizan para la caracterización de la sustancia pulverulenta, se procede a la determinación de los valores numéricos límites en que suelen presentarse los excipientes comúnmente utilizados en la compresión directa. Estos valores se indican en **Tabla 1** y se deducen principalmente de las monografías descritas en el “*Handbook of Pharmaceutical Excipients*” [Rowe RC, 2009] o bien, en algunos casos, se determinan a partir de ensayos experimentales.

INCIDENCIA	Parámetro	Valores límite
Dimensiones	Densidad aparente	0-1 g/ml
	Densidad compactada	
Compresibilidad	Índice de esponjosidad	0- 1,2
	Índice de Carr	0 – 50 (%)
	Índice de Cohesividad	0 – 200 (N)
Deslizamiento / Fluidez	Índice de Hausner	3-1
	Ángulo de reposo	50- 0 (°)
	Tiempo deslizamiento	20- 0 (s)
Lubrificación / Estabilidad	Humedad relativa	0-10 (%)
	Higroscopicidad	20 – 0 (%)
Lubrificación / Dosificación	Partículas <50 mcm	50 – 0 (%)
	Índice Homogeneidad	0 – 2×10^{-2}

Tabla 1: Valores límite aceptados para los parámetros del método SeDeM.

El fundamento en que se basa el establecimiento de los límites indicados en la tabla para cada uno de los parámetros del estudio es el siguiente:

- Da, Dc, le e IC se deducen de los valores extremos (excluyendo los muy excepcionales) descritos en el *“Handbook of Pharmaceutical Excipients”*. En el caso del índice de Carr, de referencias contenidas en la *“Tecnología Farmaceutica”* de S. Casadio [Casadio, 1972] y de Farmacopea Europea monografía 2.9.34.
- En el Icd se han determinado experimentalmente sus límites verificando la compresión de varias sustancias pulverulentas y observando las durezas máximas obtenidas sin que se produzca rotura ni exfoliación, estableciendo como límite máximo dichas durezas. Como valor límite mínimo se toma el “0”, es decir cuando no es posible obtener comprimidos con las citadas sustancias pulverulentas.
- En los casos del IH, tiempo de deslizamiento y ángulo de reposo, los límites se deducen también (además de lo indicado en Farmacopea Europea monografía 2.9.36) de las monografías descritas en el *“Handbook of Pharmaceutical Excipients”* o de las referencias descritas en la *“Tecnología Farmaceutica”* de S. Casadio.
- En el caso de %HR, los límites se han establecido a partir de referencias descritas, entre otros libros especializados en galénica, en la *“Farmacotecnia teórica y práctica”* de José Helman. Se describe que la humedad ideal tiene como límites más adecuados del 1% al 3%, si bien se han considerado de forma general los límites 0-10 con el fin de simplificar el sistema.
- Los límites de la higroscopicidad se deducen de los datos del *“Handbook of Pharmaceutical Excipients”*, tomando como modelo de estos límites los valores determinados en el manitol (no higroscópico) y el sorbitol (excipiente muy higroscópico).
- Tamaño de partícula. En citas bibliográficas y libros especializados en galénica se describe la influencia negativa de polvos finos para la compresión: más de un 25% de finos (partícula inferior a 50 mcm) provoca graves problemas reológicos y de compresión.
- Para establecer los límites en el índice de homogeneidad (I θ), la especificación se fundamenta en la distribución de las partículas del polvo, teniendo en cuenta lo indicado en la **Tabla 2**, en la que se indican la luz

del tamiz (en mm), la media del tamaño de partícula en cada fracción y la diferencia de la media del tamaño de partículas comprendidas en la fracción de entre 0,100 y 0,212 y las demás fracciones.

Luz del tamiz (mm)	Fracción correspondiente	Media diámetro de fracción	Diámetro correspondiente ($d_m \dots d_m \pm n$)	Dif dm respecto al mayoritario
0,355 – 0,500	F _{m+2}	427	d_{m+2}	271
0,212 – 0,355	F _{m+1}	283	d_{m+1}	127
0,100 – 0,212	F _m	156	d_m	0
0,050 – 0,100	F _{m-1}	75	d_{m-1}	81
< 0,050	F _{m-2}	25	d_{m-2}	131

Tabla 2: Distribución de las partículas de polvo para la determinación de I θ .

Para ello, se designa previamente un valor mínimo aceptable (VMA) en la escala del 0 al 10, que resulta ser 5 y para calcular su correspondencia con el I θ se aplican los siguientes criterios:

- Se toma como fracción mayoritaria (F_m) la fracción correspondiente al intervalo 0,100 a 0,212 mm, por estar situada en el centro de las demás fracciones de la tabla y se calcula la proporción en que se encuentran las partículas del polvo de cada una de las fracciones consideradas en dicha tabla (según metodología descrita anteriormente).
- Se considera que las partículas del polvo se encuentran en la fracción mayoritaria (F_m) en la proporción del 60%, es decir, superior al 50%.
- La distribución del resto de partículas se considera que sigue una curva simétrica de distribución, según una Ley Normal o de Gauss.
- Se sitúan los límites del Índice de Homogeneidad entre 0 y 0,02

Los valores numéricos de los parámetros del polvo problema obtenidos experimentalmente (v) aplicando las metodologías y fórmulas correspondientes, se trasladan a una escala de 0 – 10, considerando 5 el valor mínimo aceptable (VMA). La correspondencia del valor de los parámetros en la escala se calcula teniendo en cuenta los valores límite, mediante los factores indicados en la **Tabla 3**. Estos valores se representan luego como radios (r) de un polígono regular inscrito en una circunferencia (diagrama SeDeM). La **Tabla 3** muestra los factores

para el cálculo del valor numérico del radio para cada uno de los parámetros considerados en el método SeDeM.

INCIDENCIA	PARAMETRO	VALORES LIMITE (V)	CORRESPONDENCIA A RADIO (r)	FACTOR APLICADO A (v)
DIMENSIONES	Densidad aparente	0 - 1	0 - 10	10 v
	Densidad compactada	0 - 1	0 - 10	10 v
COMPRESIBILIDAD	Indice de esponjosidad	0 - 1,2	0 - 10	10 v / 1,2
	Indice de Carr	0 - 50	0 - 10	v / 5
	Indice de cohesividad	0 - 200	0 - 10	v / 20
FLUIDEZ / DESLIZAMIENTO	Indice de Hausner (a)	3 - 1	0 - 10	(30 - 10.v)/2
	Angulo de reposo	50 - 0	0 - 10	10 - (v / 5)
	Tiempo deslizamiento	20 - 0	0 - 10	10 - (v / 2)
LUBRIFICACION / ESTABILIDAD	Humedad relativa (b)	10 - 0	0 - 10	10 - v
	Higroscopicidad	20 - 0	0 - 10	10 - (v / 2)
LUBRICACION / DOSIFICACION	Partículas <50 mcm	50 - 0	0 - 10	10 - (v / 5)
	Indice de Homogeneidad	0 - 2x10 ⁻²	0 - 10	500 v

Tabla 3: Cálculo del radio para cada ensayo considerado.

- Los valores que excepcionalmente se presenten por debajo del valor 1 deberán considerarse valores correspondientes a productos no deslizantes o muy difícilmente deslizables por lo que su radio se convertiría en cero.
- Inicialmente, se planteó el cálculo del parámetro humedad relativa en función del establecimiento de tres intervalos debido a que la relación porcentual que se obtiene de la determinación de la humedad de la sustancia analizada no sigue una relación lineal con respecto al correcto comportamiento del polvo. Humedades inferiores al 1% hacen que la materia pulverulenta esté muy seca provocando la aparición de carga electrostática que dificultará la reología de la misma; además porcentajes bajos de humedad no favorecen la compresión de la sustancia (para compactar es necesario algo de humedad entre partículas). Por otra parte, humedades superiores al 3% provocan fenómenos de apelmazamiento, con la consiguiente mala reología que ello provoca, además de favorecer los fenómenos de adhesión a punzones y matrices. En consecuencia, se consideró que este parámetro debía tratarse de forma distinta al resto, ya que presentará unos valores experimentales óptimos del 1% al 3% y, a partir de ellos, unos valores progresivamente peores en los dos sentidos: por debajo de 1% y por encima de 3%. Sin

embargo, la experiencia que se ha consolidado en el uso del Diagrama SeDeM, ha demostrado que puede simplificarse el cálculo del parámetro humedad relativa sin variaciones significativas en los resultados obtenidos, adoptándose finalmente el criterio lineal de tratamiento de resultados.

El diagrama SeDeM se representa por un polígono regular circunscrito, formado por la unión de los radios de la circunferencia correspondiente. Los resultados obtenidos por los cálculos y conversiones anteriores de los parámetros se representan en los radios correspondientes del diagrama que permite, por tanto, indicar con la figura formada las características del polvo y de cada uno de los parámetros que determinan su aceptabilidad para su compresión directa o sus deficiencias para dicho objetivo. El número de radios será igual al número de parámetros estudiados, en este caso 12 y en el caso de que el valor de los radios calculados fuera 10 en todos sus parámetros, el diagrama SeDeM estaría formado por un polígono regular de 12 lados, tal como muestra la **Figura 8**.

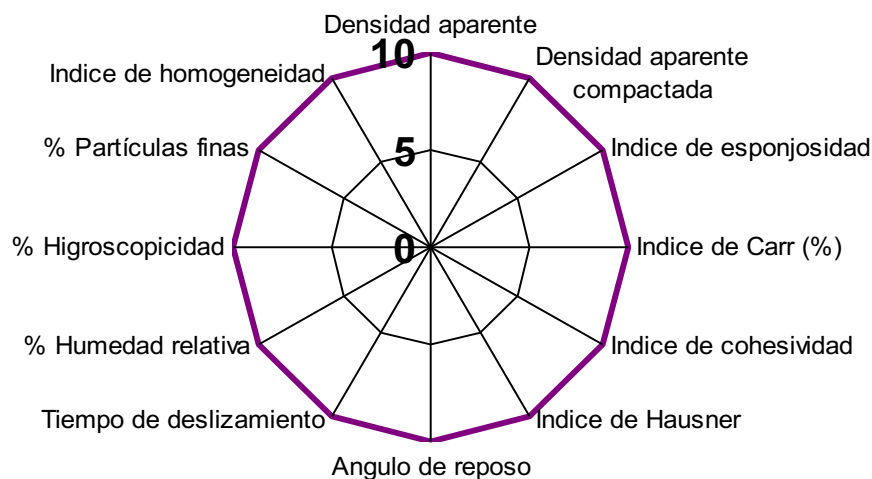


Figura 8: Representación gráfica del diagrama SeDeM.

Para determinar numéricamente la aceptabilidad del polvo para su compresión directa se establecen, a partir del diagrama SeDeM, unos índices que orientarán definitivamente hacia el objetivo planteado. Estos índices son los siguientes:

- **Índice Paramétrico**
$$IP = \frac{n^{\circ} P \geq 5}{n^{\circ} Pt}$$

$n^{\circ} P \geq 5$ Indica el número de parámetros cuyo valor es igual o superior a 5

$n^{\circ} Pt$ Indica el número total de parámetros estudiados

El límite de aceptabilidad correspondería a:

$$IP = \frac{n^{\circ} P \geq 5}{n^{\circ} Pt} = 0,5$$

- **Índice de Perfil Paramétrico** $IPP = \text{media de } (r) \text{ de todos los parámetros}$

Media (r) = media de los valores de los parámetros calculados.

El límite de aceptabilidad correspondería a:

$$IPP = \text{media } (r) = 5$$

- **Índice de Buena Compresión** $IGC = IPP \times f$

$$f = \text{Factor de fiabilidad} = \frac{\text{Área del polígono}}{\text{Área del círculo}}$$

El límite de aceptabilidad será:

$$ICG = IPP \times f = 5$$

El factor de fiabilidad indica que cuantos más parámetros se estudien, mayor será la fiabilidad del método.

5.2. DESARROLLO ANALÍTICO

Los resultados analíticos se detallan en cada Referencia.

5.2.1. Ensayo de Disolución

Se realiza el Ensayo de Disolución siguiendo monografía USP36 de comprimidos de Tolcapone [USP36,2014]. La monografía está descrita para comprimidos de liberación inmediata por lo que al tratarse de comprimidos de liberación retardada se alarga el Ensayo de Disolución hasta las 24 h en la mayoría de los ensayos.

La lectura de la muestra es directa y se utilizan cubetas de 0.1 mm o de 1 mm.

Parámetros del Baño

Volumen del medio: 900 ml.

Tipo de agitación: Palas

Velocidad de agitación: 75 rpm

Temperatura: entre 36,5 y 37,5 °C

Análisis de la muestras

Espectrofotométricamente con sistema automático de toma de muestra, filtraje, retorno y lectura de muestras .

Cubetas: de 0,1 y 1 cm de paso de luz.

Longitud de onda: 271 nm

Tiempos de control

Inicio, 5, 10, 15, 30, 45, 60, 90, 105, 120, 150, 180, 210, 240, 270, 300, 330, 360, 390, 420, 450, 480, 510, 540, 570, 600, 630, 660, 690, 720, 750, 780, 810, 840, 870, 900, 930 hasta 1440 minutos.

Los medios utilizados son:

- Solución reguladora fosfato pH 6.8 con un 1% de lauril sulfato sódico.
- Solución reguladora acético/acetato pH 4,5.
- Solución reguladora pH = 1,2.

5.2.2. Ensayo de Riqueza

Se realiza el Ensayo de Riqueza siguiendo monografía USP36 de comprimidos de Tolcapone [USP36,2014].

Condiciones Cromatográficas

- Fase móvil: 40% Metanol UHPLC; 25% Acetonitrilo UHPLC; 35% Solución reguladora.
- Columna: Luna 5 µm C18 250x4,6 mm
- Flujo: 1 mL/min
- Volumen de inyección: 20 µL
- Lectura UV-vis: 230 nm

Preparación de la solución reguladora del pH

Se pesan 6,8045 g de dihidrógenofosfato de potasio y se disuelven en 1000 mL de Agua Purificada. Se ajusta a pH 2,0 con ácido ortofosfórico.

Preparación de la fase móvil para muestras

Se prepara una mezcla de metanol y acetonitrilo (24:15).

Preparación de las soluciones de referencia

Solución madre: Se pesan 50,0 mg de Tolcapone patrón, se llevan a un matraz de 50 mL y se le añaden unos 35 mL de fase móvil para muestras. Se disuelve mediante 5 minutos de sonicación seguido de 5 minutos de agitación magnética, y posteriormente se enrasa a 50 mL.

Se cogen 5 mL de la solución madre y se llevan a un matraz de 50 mL. Se le añaden 27,5 mL de fase móvil para muestras y después se enrasa a 50 mL con agua purificada.

Se cogen 4 mL de la dilución y se llevan a un matraz de 10 mL. Se le añaden 5,5 mL de fase móvil para muestras y después se enrasa a 10 mL con agua purificada. Se filtra la solución resultante mediante filtros de PVDF de 0,45 µm y se prepara un vial para HPLC.

Preparación de la solución test

Se trituran 6 comprimidos de cada referencia y se pesan 50 mg de cada una. Se llevan a un matraz de 50 mL y se le añaden unos 35 mL de fase

móvil para muestras. Se disuelve mediante 5 minutos de sonicación seguido de 5 minutos de agitación magnética, y posteriormente se enrasa a 50 mL.

Se cogen 5 mL de la disolución y se llevan a un matraz de 50 mL. Se le añaden 27,5 mL de fase móvil para muestras y después se enrasa a 50 mL con agua purificada. Se filtra la solución resultante mediante filtros de PVDF de 0,45 µm y se prepara un vial para HPLC.

5.3. ESTUDIOS DE PRE-FORMULACIÓN Y FORMULACIÓN

5.3.1. Metodología de fabricación

La metodología de fabricación se detalla en cada Referencia indicada en el capítulo de “Resultados experimentales”.

5.3.2. Caracterización de los comprimidos

Los resultados de la caracterización de los comprimidos se detallan en cada Referencia.

Determinación de la uniformidad de masa

La determinación de la uniformidad de masa se lleva a cabo según lo descrito en el apartado 2.9.5 de Farmacopea Europea 8ª edición [Ph Eur,2014].

Para ello se utiliza una balanza analítica en la que se pesan 20 unidades de forma individual. El resultado es la media de las 20 unidades.

La masa de cada una de las unidades debe estar comprendida entre la media experimental obtenida $\pm 5 \%$. La masa individual de cómo máximo 2 unidades puede desviarse de la especificación establecida anteriormente pero no puede desviarse de la media experimental obtenida $\pm 10 \%$.

Determinación del ensayo de resistencia a la rotura

Para la determinación del ensayo de resistencia a la rotura se sigue el procedimiento descrito en el apartado 2.9.8 de la Farmacopea Europea 8ª edición [Ph Eur,2014]. Para ello se utiliza un durómetro adecuado.

Se determina la resistencia a la rotura de 10 comprimidos. Se indica su media, el valor máximo y mínimo obtenido de resistencia a la rotura y se expresan en Newtons.

Determinación de la friabilidad

Para la determinación del ensayo de friabilidad se sigue el procedimiento descrito en el apartado 2.9.7 de la Farmacopea Europea 8ª edición [Ph Eur,2014]. Para ello se utiliza un friabilómetro con las características adecuadas según lo descrito en dicho apartado.

Se determina la friabilidad de 10 comprimidos. Se indica el % de friabilidad obtenido, que se recomienda que no sea superior al 1%.

5.3.3. Calorimetría diferencial de barrido (DSC)

El estudio de compatibilidad se ha realizado con la técnica DSC (Calorimetría Diferencial de Barrido). Los análisis DSC se han realizado con aproximadamente 5 mg de muestra. Se ha utilizado una atmósfera de N₂ con un flujo de 50 ml x min⁻¹ en un intervalo de temperatura de 30.0 a 300.0 °C.

Se utiliza el Equipo de DSC-30 Mettler Toledo.

Los termogramas se analizan con ayuda de un programa METTLER TOLEDO STAR SYSTEM, registrando la posición de los picos y cuantificando los valores de entalpía correspondientes a cada endoterma. Las posibles interacciones se deducen a partir de las modificaciones de esos parámetros en los termogramas de las mezclas con respecto a los que se observan en los termogramas de los componentes puros [Ford JL y Timmins P, 1989].

Para la realización del ensayo de compatibilidad de excipientes por DSC se preparan mezclas binarias 1:1 de Tolcapone y los excipientes sólidos seleccionados.

Para ello se pesan 2,5 g de Tolcapone o excipiente y se tamizan con tamiz de 0,600 mm de luz de malla. Las mezclas binarias se realizan en un mortero mezclando ambos polvos con la ayuda del pistilo. Cuando la mezcla está homogénea, se acondiciona en vial topacio de vidrio.

5.4. ESTUDIOS PRE-CLÍNICOS EN MODELO ANIMAL

Condiciones Cromatográficas

- Modo utilizado : ESI modo positivo
- Fase móvil A: 0,1% de ácido fórmico en agua

- Fase móvil B: 0,1% de ácido fórmico en acetonitrilo
- Flujo: 1,00 ml/min
- Run time: 1,2 minutos
- Volumen de inyección: 2 μ l
- Temperatura de columna: 40 °C
- Temperatura de las muestras: 5 °C
- Split ratio: 80:20
- Condiciones de gradiente:

Tiempo (min)	% Fase móvil A	% Fase móvil B
0,01	98	2
0,20	98	2
0,60	2	98
0,70	2	98
0,90	98	2
1,20	98	2

RESULTADOS EXPERIMENTALES

6. CARACTERIZACIÓN DEL PRINCIPIO ACTIVO

La caracterización de principio activo no solo busca identificarlo en cuanto a su estructura química y pureza. También es útil como ayuda para reconocer posibles dificultades que el mismo pueda presentar en el desarrollo de la formulación deseada y para determinar la capacidad del mismo para poder ser comprimido mediante compresión por vía directa.

Se han caracterizado dos lotes diferentes de Tolcapone.

6.1. SOM0226 (TOLCAPONE); LOTE SOM0114599

6.1.1. Determinación IR

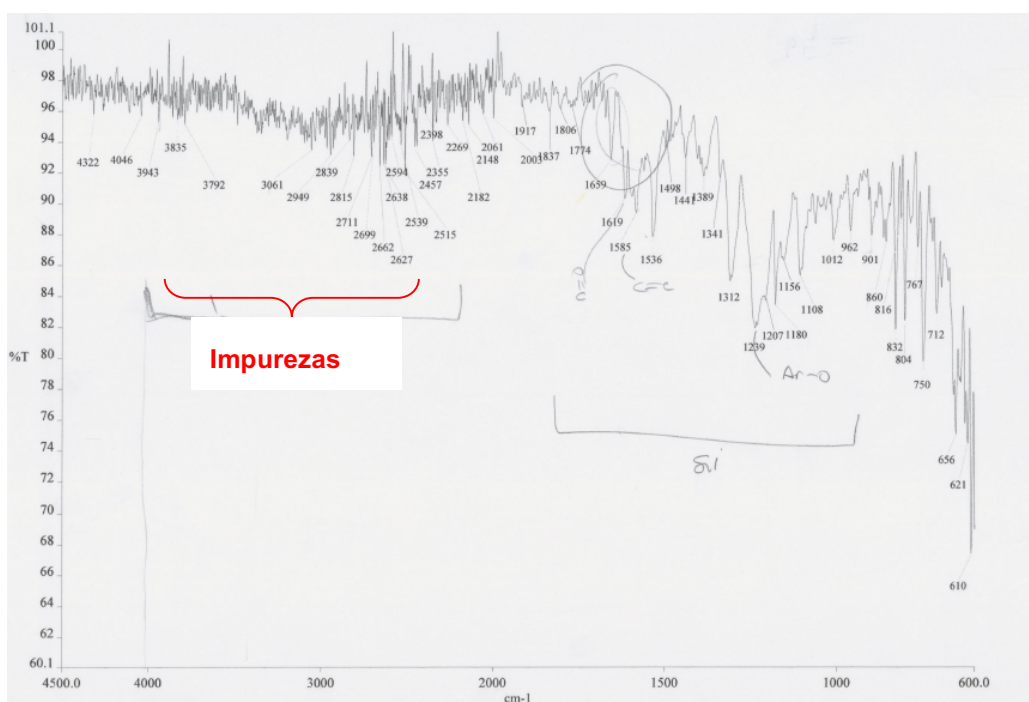


Figura 9: Espectro IR obtenido según la determinación en la Unidad de Química Farmacéutica de la Facultad de Farmacia de la Universidad de Barcelona.

En el espectro IR (**Figura 9**) se observa un porcentaje elevado de impurezas, lo que lleva a verificar la identidad y pureza de la materia prima mediante la realización de RMN-H y RMN-C de la muestra y determinación del Punto de fusión, para posteriormente repetir el IR con el fin de confirmar la pureza de la sustancia analizada.

La RMN-H y la RMN-C se realizan en la Unidad de RMN de los Centres Científics i Tecnològics de la Universitat de Barcelona, obteniéndose los espectros que se adjuntan como **Figura 10, Figura 11, Figura 12, Figura 13 y Figura 14** (RMN-H) y **Figura 15 y Figura 16** (RMN-C).

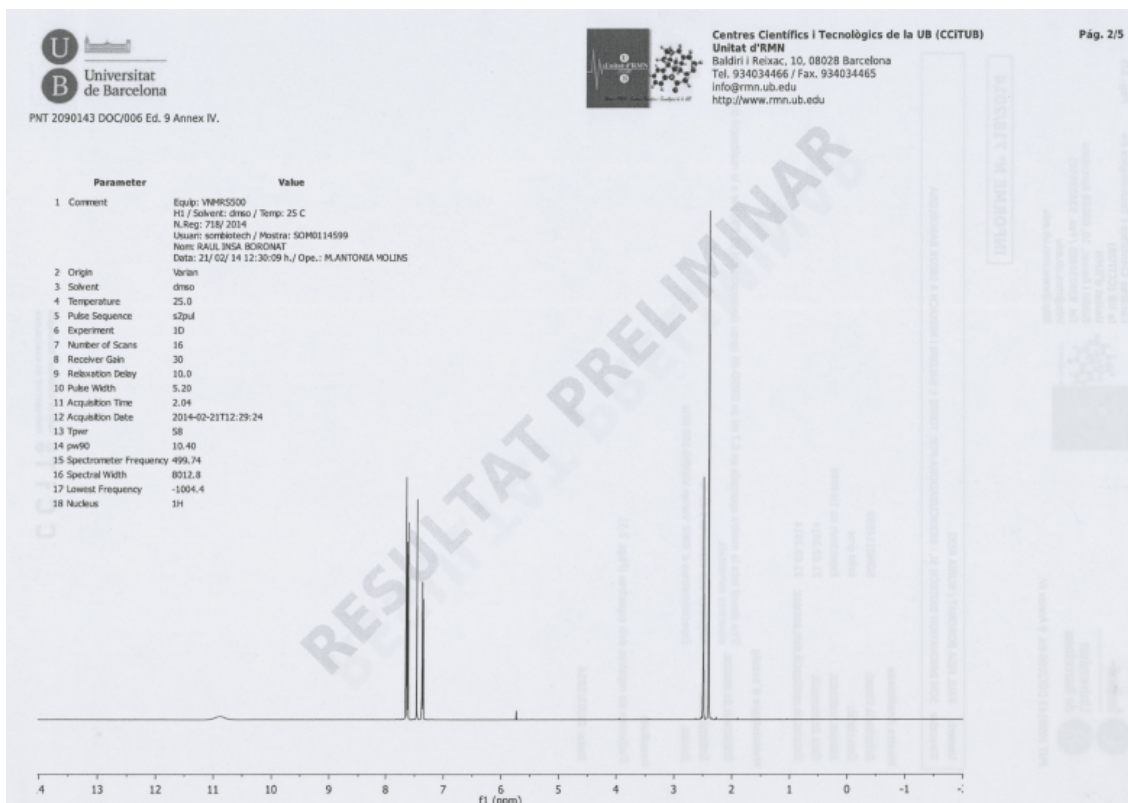


Figura 10: Espectro RMN-H obtenido según la determinación en la Unidad de RMN de los Centres Científics i Tecnològics de la Universitat de Barcelona.

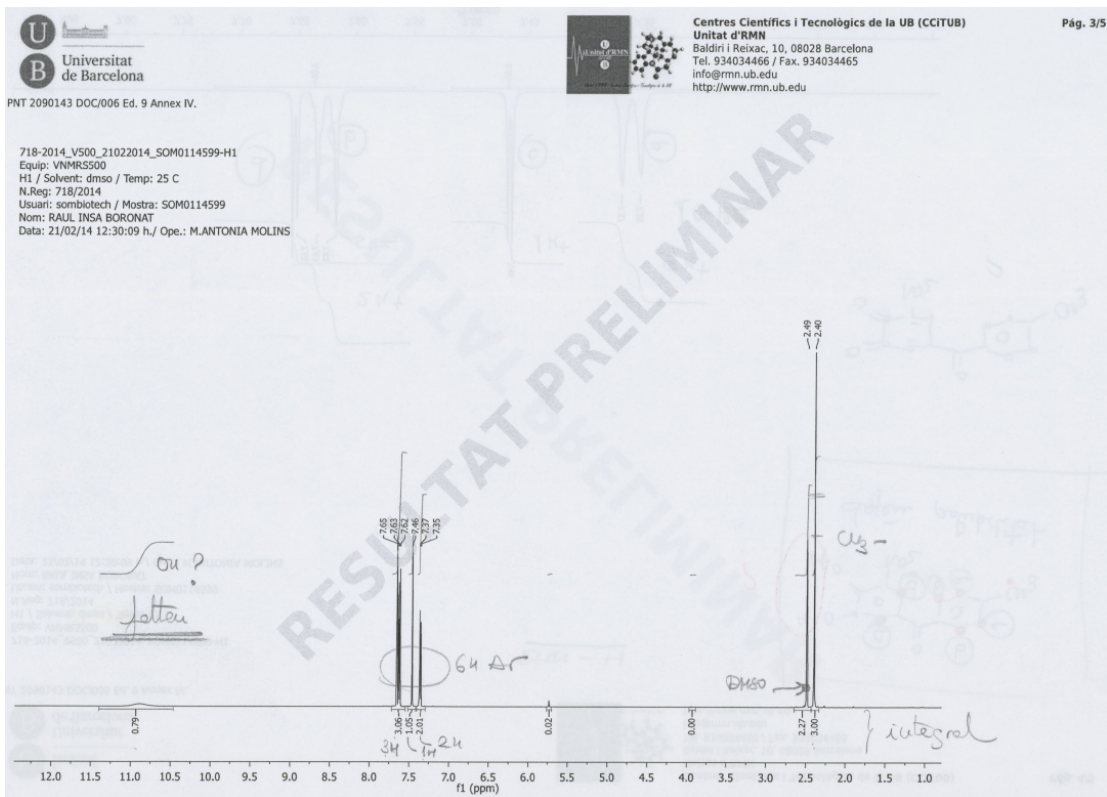


Figura 11: Continuación Espectro RMN-H obtenido según la determinación en la Unidad de RMN de los Centres Científics i Tecnològics de Universidad de Barcelona.

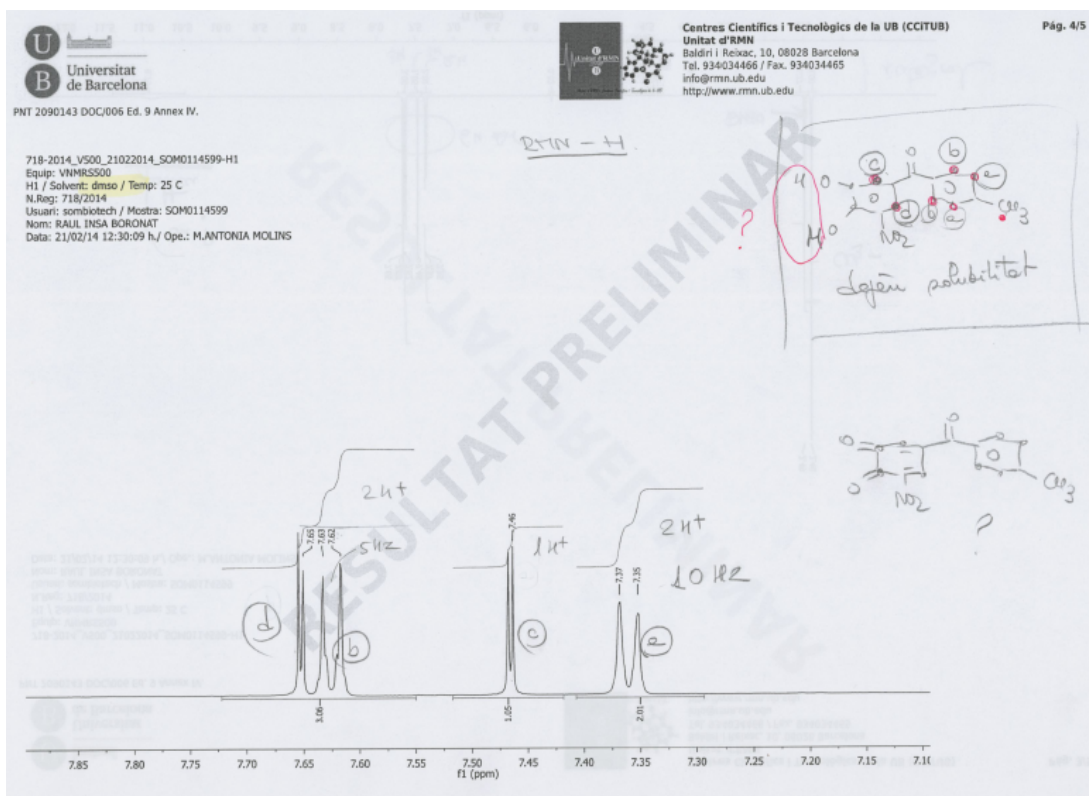


Figura 12: Continuación Espectro RMN-H obtenido según la determinación en la Unidad de RMN de los Centres Científics i Tecnològics de Universidad de Barcelona.

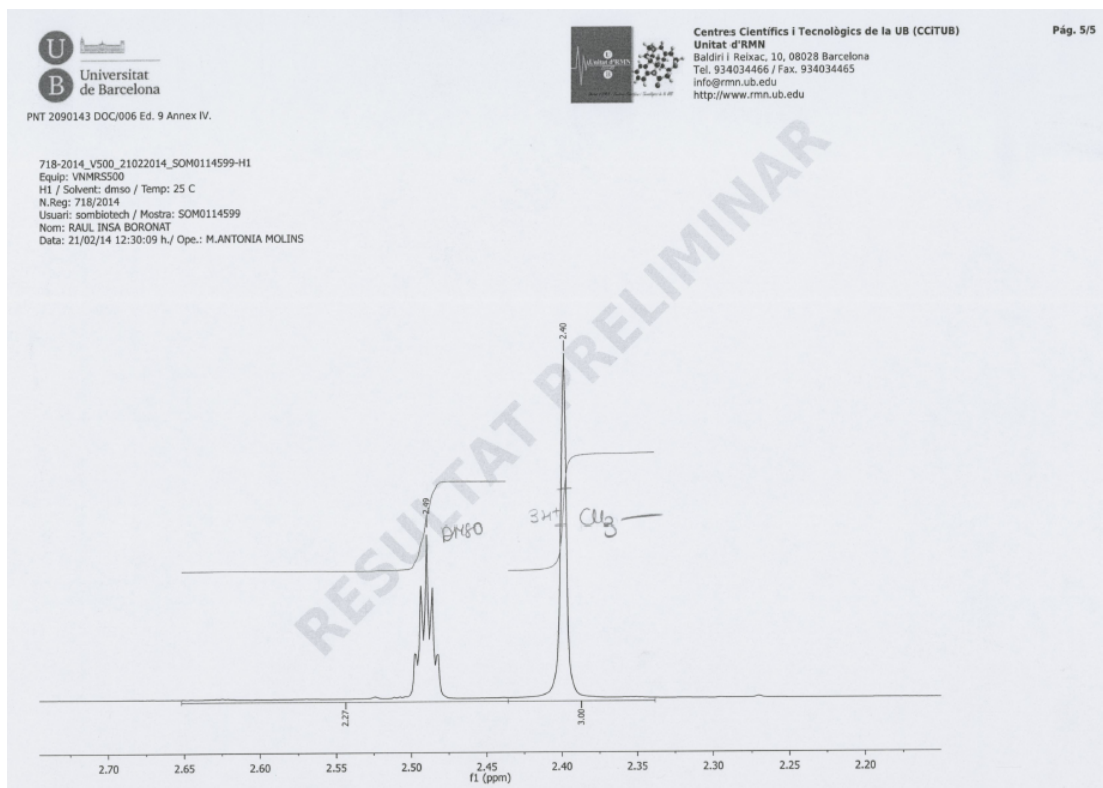


Figura 13: Continuación Espectro RMN-H obtenido según la determinación en la Unidad de RMN de los Centres Científics i Tecnològics de Universidad de Barcelona.

En el espectro RMN-H no se identifican los grupos $-OH$ de la molécula de Tolcapone por lo que se podrían haber formado dos grupos cetona.

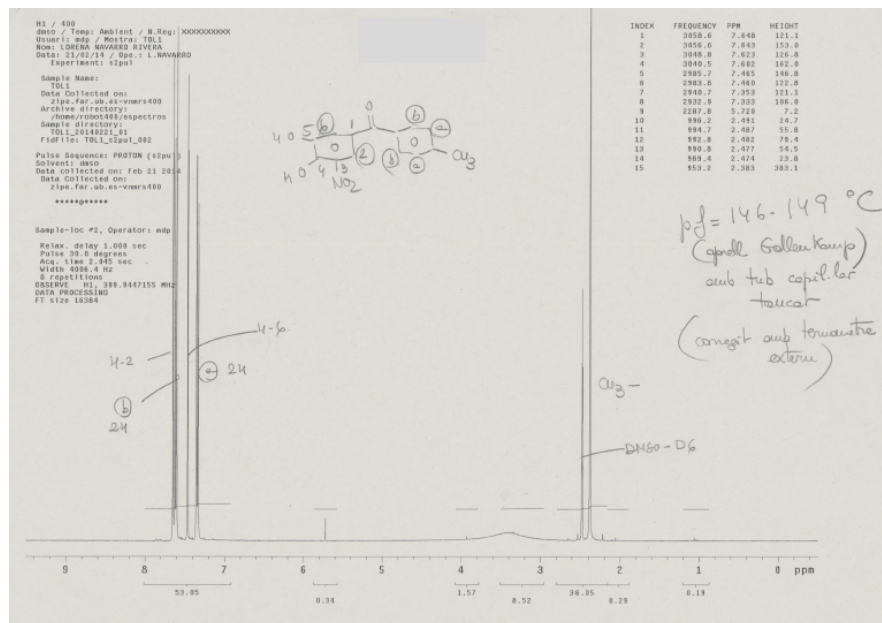


Figura 14: Espectro RMN-H obtenido según la determinación en la de RMN de los Centres Científics i Tecnològics de Universidad de Barcelona.

RESULTADOS EXPERIMENTALES

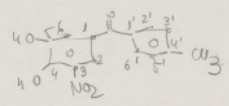


Figura 15: Continuación Espectro RMN-C obtenido según la determinación en la de RMN de los Centros Científics i Tecnològics de Universidad de Barcelona.



Figura 16: Continuación Espectro RMN-C obtenido según la determinación en la de RMN de los Centros Científics i Tecnològics de Universidad de Barcelona.

Mediante el RMN-C se confirma la presencia de los grupos –OH, por lo que se verifica la identificación de la materia prima.

Para acabar de confirmar los resultados obtenidos, se determina el punto de fusión de la materia prima mediante el equipo Gallenkamp con tubo capilar cerrado y corrigiendo con termómetro externo.

El punto de fusión es de 146-149 °C, resultado que coincide con los datos obtenidos en bibliografía [www.drugfuture.com/chemdata/tolcapone.html] y que confirman la pureza de la materia prima.

En función de los resultados positivos obtenidos, se realiza otra determinación de IR (**Figura 17**).

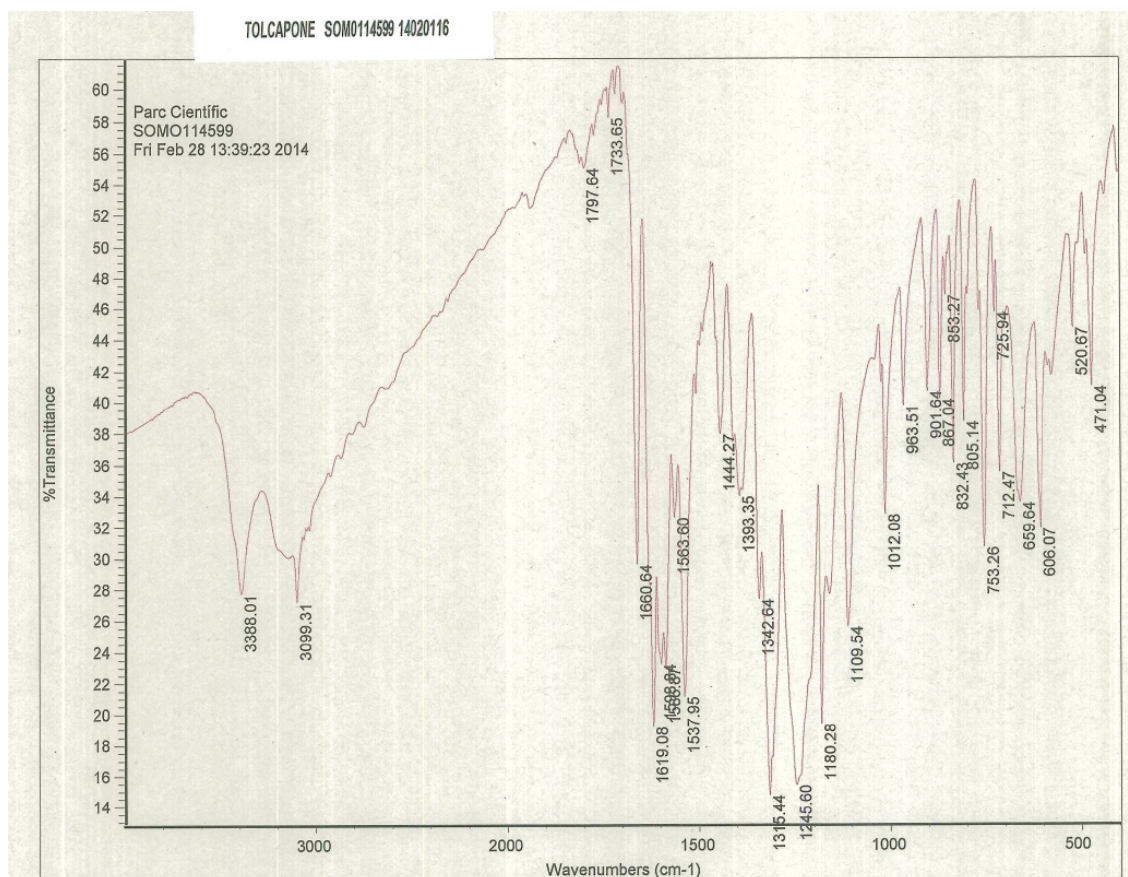


Figura 17: Espectro IR obtenido según la determinación en el Parc Científic de Barcelona.

La disparidad de resultados de los espectros IR obtenidos se debe a las diferencias de preparación de la muestra, pero se concluye que la muestra es correcta y pura.

Se concluye que se trata de la sustancia en cuestión, Tolcapone, por los resultados obtenidos ya que se compara con la bibliografía específica USP36 y se observa que presenta los correspondientes picos de absorción característicos.

6.1.2. Determinación Difracción de Rayos X

La **Figura 18** representa el diagrama de difracción del principio activo, obtenido en el rango angular principal de 2 a 60 °2 θ y la **Tabla 4** la relación de los picos obtenidos junto con sus valores numéricos.

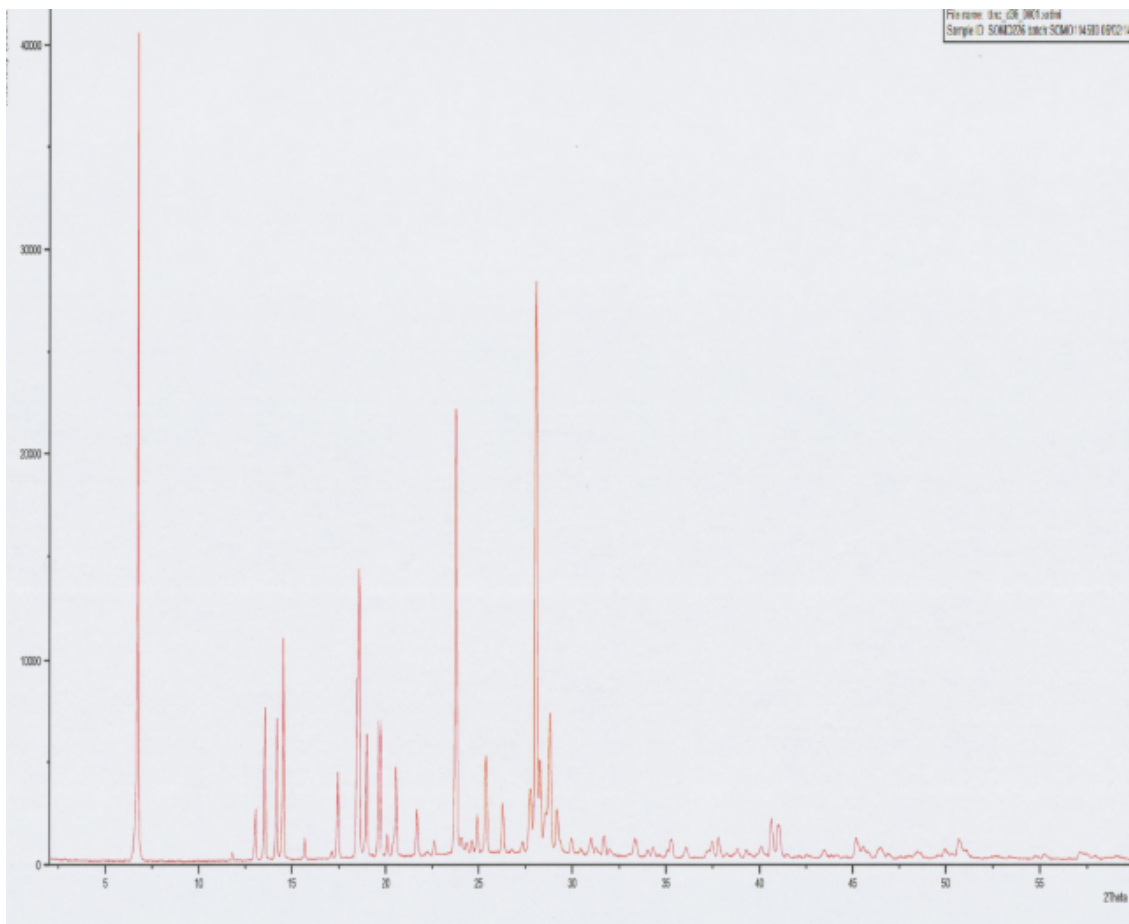


Figura 18: Diagrama de Difracción de rayos X.

La tabla relaciona los picos observados en el mismo rango angular.

Pos. [$^{\circ}$ 2 θ]	Height [cts]	FWHM [$^{\circ}$ 2 θ]	d-spacing [Å]	Rel. Int. [%]
6,7529	37293,20	0,0768	13,08975	100,00
11,8048	372,59	0,0768	7,49690	1,00
13,0319	2359,80	0,1023	6,79359	6,33
13,5502	7088,09	0,1023	6,53491	19,01
14,1888	6361,30	0,0768	6,24219	17,06
14,5339	10261,72	0,1023	6,09472	27,52
15,6823	1008,63	0,1023	5,65090	2,70
17,1174	357,64	0,0768	5,18024	0,96
17,4331	4247,49	0,0768	5,08713	11,39
18,4431	7733,83	0,0768	4,81076	20,74
18,5666	13139,46	0,1023	4,77905	35,23
18,9829	5837,84	0,1023	4,67516	15,65
19,6322	6389,30	0,1023	4,52199	17,13
20,0816	1003,66	0,1023	4,42180	2,69
20,5429	4308,34	0,1023	4,32354	11,55
21,6707	2197,77	0,0768	4,10100	5,89
22,2657	174,83	0,1023	3,99274	0,47
22,5963	700,43	0,1023	3,93506	1,88
23,7585	21381,51	0,1023	3,74514	57,33
24,0732	701,99	0,1023	3,69689	1,88
24,3616	452,39	0,1023	3,65377	1,21
24,6276	541,52	0,1023	3,61492	1,45
24,9018	1815,58	0,1023	3,57573	4,87
25,3698	4644,47	0,1023	3,51082	12,45
26,2502	2280,00	0,1279	3,39503	6,11
26,7382	145,60	0,1279	3,33417	0,39
27,3157	460,70	0,1023	3,26498	1,24
27,7281	3080,28	0,1535	3,21735	8,26
28,0149	27409,42	0,1023	3,18505	73,50
28,2643	4479,94	0,0768	3,15752	12,01
28,4938	1553,56	0,1023	3,13261	4,17
28,7832	6699,32	0,1279	3,10176	17,96
29,1525	2060,05	0,1279	3,06331	5,52
29,9427	689,59	0,1279	2,98424	1,85
30,4254	233,13	0,1279	2,93799	0,63
30,9876	729,23	0,1279	2,88595	1,96
31,2386	272,56	0,1023	2,86334	0,73
31,6681	866,71	0,1279	2,82548	2,32
31,9483	256,21	0,1535	2,80133	0,69
33,3334	800,14	0,1791	2,68803	2,15
34,0242	296,82	0,1023	2,63502	0,80
34,3046	430,77	0,1535	2,61412	1,16
34,6274	75,45	0,1279	2,59048	0,20
35,0796	367,24	0,0512	2,55812	0,98
35,2855	851,30	0,1535	2,54367	2,28
36,0849	490,70	0,1791	2,48913	1,32
37,1620	249,53	0,0768	2,41942	0,67
37,4660	752,68	0,1535	2,40049	2,02
37,8006	892,93	0,1535	2,38001	2,39
38,2430	164,78	0,1535	2,35349	0,44
38,8236	387,78	0,1535	2,31962	1,04
39,2787	298,88	0,1279	2,29378	0,80
40,0966	434,61	0,1535	2,24886	1,17
40,6018	1668,93	0,1791	2,22204	4,48
40,9956	1523,58	0,1279	2,20160	4,09
41,4424	149,56	0,1023	2,17889	0,40
42,5354	123,30	0,1279	2,12540	0,33
43,4578	322,79	0,1791	2,08240	0,87
44,1937	87,97	0,1535	2,04942	0,24
45,1759	909,70	0,1535	2,00712	2,44
45,5767	543,05	0,1023	1,99040	1,46
45,8709	246,13	0,1023	1,97832	0,66
46,3315	338,91	0,1248	1,95809	0,91
46,5274	492,90	0,1279	1,95192	1,32
46,8694	215,09	0,1279	1,93847	0,58
47,5888	70,70	0,1535	1,91083	0,19
48,0283	99,65	0,1791	1,89437	0,27
48,4509	303,31	0,1023	1,87883	0,81
49,9393	371,85	0,1279	1,82627	1,00
50,2940	170,71	0,1023	1,81422	0,46
50,6857	873,61	0,1535	1,80111	2,34
51,0945	293,08	0,1535	1,78766	0,79
52,6880	89,56	0,3070	1,73729	0,24
53,4434	72,25	0,2047	1,71450	0,19
54,7332	128,86	0,1279	1,67711	0,35
55,2418	221,79	0,1535	1,66287	0,59
57,0965	324,05	0,1279	1,61318	0,87
57,9465	141,57	0,1535	1,59152	0,38
59,0846	131,02	0,3120	1,56226	0,35
59,3081	57,31	0,0900	1,55820	0,15

Tabla 4: Listado de picos observados en el diagrama de Difracción de rayos X del API.

Con los resultados obtenidos se comprueba que se trata de una sustancia cristalina con estructura definida.

6.1.3. Solubilidad

El principio activo es insoluble en agua desionizada a las concentraciones (10 mg/ml, 50 mg/ml y 100 mg/ml) y pH (1.2, 4.5, 6.8 y 8.0) estudiados.

A pH 6.8 se observa una ligera mejora de la solubilización del principio activo aunque aparece precipitado en las tres concentraciones estudiadas.

Así pues, a todas las concentraciones y a todos los pH estudiados se observa precipitación del principio activo.

Con los resultados obtenidos se concluye que Tolcapone lote SOM0114599 del proveedor Porchem es insoluble en agua a distintos pH (1.2, 4.5, 6.8 y 8.0), tal como se indica en la propia monografía del principio activo en USP36.

6.1.4. Tamaño de partícula

Los resultados se presentan en los “Result Analysis Report” facilitados por el instrumento de medición Mastersizer 2000 que se muestran a continuación (**Figura 19**). De éstos se extraen los datos de distribución de tamaño de partícula y se presentan en la siguiente tabla (**Tabla 5**).

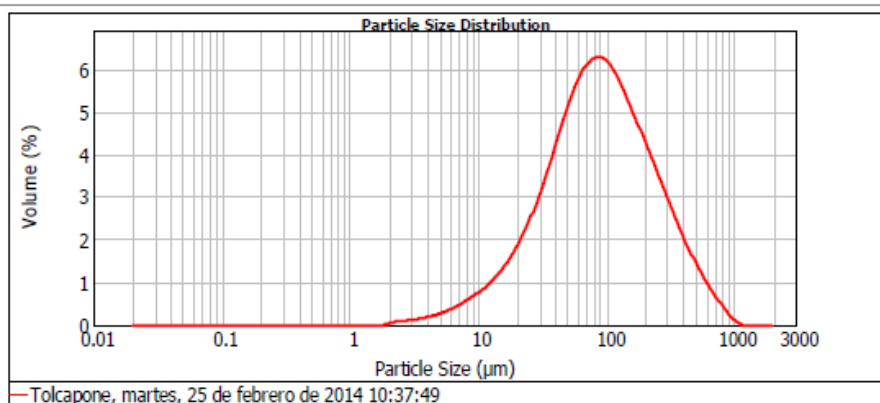
10%	50%	90%	100%
< 22,449 μm	< 87,223 μm	< 307,859 μm	< 1096,478 μm

Tabla 5: Porcentaje de volumen de partículas con un tamaño (μm) inferior al indicado.

Result Analysis Report

Sample Name: Tolcapone	SOP Name: SDM_Tolcapone	Measured: martes, 25 de febrero de 2014 10:37:49	
Sample Source & type: Supplier = SOM Biotech	Measured by: SDM-Mastersizer	Analysed: martes, 25 de febrero de 2014 10:37:50	
Sample bulk lot ref: 0114599	Result Source: Averaged		
Particle Name: Polystyrene latex	Accessory Name: Hydro 2000SM (A)	Analysis model: General purpose	Sensitivity: Enhanced
Particle RI: 1.590	Absorption: 0	Size range: 0.020 to 2000.000 μm	Obscuration: 12.48 %
Dispersant Name: Water	Dispersant RI: 1.330	Weighted Residual: 0.803 %	Result Emulation: Off
Concentration: 0.0841 %Vol	Span : 3.272	Uniformity: 1.02	Result units: Volume
Specific Surface Area: 0.129 m^2/g	Surface Weighted Mean D[3,2]: 46.461 μm	Vol. Weighted Mean D[4,3]: 134.235 μm	

d(0.1): 22.449 μm d(0.5): 87.223 μm d(0.9): 307.859 μm



Size (μm)	Vol Under %	Size (μm)	Vol Under %	Size (μm)	Vol Under %	Size (μm)	Vol Under %	Size (μm)	Vol Under %	Size (μm)	Vol Under %
0.010	0.00	0.105	0.00	1.096	0.00	11.482	3.75	120.226	62.89	1268.925	100.00
0.011	0.00	0.120	0.00	1.259	0.00	13.183	4.64	138.038	68.02	1445.440	100.00
0.013	0.00	0.138	0.00	1.445	0.00	15.136	5.71	158.489	72.77	1659.587	100.00
0.015	0.00	0.158	0.00	1.660	0.00	17.378	6.97	181.970	77.13	1905.461	100.00
0.017	0.00	0.182	0.00	1.905	0.00	19.953	8.48	208.930	81.08	2187.762	100.00
0.020	0.00	0.209	0.00	2.188	0.04	22.909	10.29	229.883	84.63	2511.886	100.00
0.023	0.00	0.240	0.00	2.512	0.11	26.303	12.44	275.423	87.77	2884.032	100.00
0.026	0.00	0.275	0.00	2.884	0.20	30.200	15.01	316.228	90.50	3311.311	100.00
0.030	0.00	0.316	0.00	3.311	0.30	34.674	18.04	363.078	92.83	3801.894	100.00
0.035	0.00	0.363	0.00	3.802	0.44	39.811	21.57	416.869	94.77	4365.158	100.00
0.040	0.00	0.417	0.00	4.365	0.61	45.709	25.62	478.630	96.35	5011.872	100.00
0.046	0.00	0.479	0.00	5.012	0.82	52.481	30.18	549.541	97.59	5754.399	100.00
0.052	0.00	0.550	0.00	5.754	1.10	60.256	35.19	630.957	98.53	6606.934	100.00
0.060	0.00	0.631	0.00	6.607	1.44	69.183	40.55	724.436	99.30	7585.776	100.00
0.069	0.00	0.724	0.00	7.586	1.85	79.433	46.15	831.764	99.66	8709.636	100.00
0.079	0.00	0.832	0.00	8.710	2.38	91.201	51.84	964.993	99.91	10000.000	100.00
0.091	0.00	0.955	0.00	10.000	3.00	104.713	57.46	1096.478	100.00		

Operator notes: Average of 3 measurements from Lot 0114599

Figura 19: Tamaño de partícula del principio activo.

El 10% del volumen de las partículas del principio activo tiene un tamaño inferior a 22,449 μm , el 50% del volumen de las partículas tiene un tamaño inferior a 87,223 μm , el 90% inferior a 307,859 μm y el 100% inferior a 1096,478 μm .

Se trata de una sustancia pulverulenta fina.

6.1.5. Diagrama SeDeM

- Aspecto: polvo fino amarillento con tendencia a aglomerarse.

A continuación se muestra el diagrama SeDeM y los valores obtenidos en la caracterización reológica para Tolcapone lote SOM0114599 del proveedor Porchem (**Figura 20**).

INCIDENCIA	Parámetro	siglas	unidad	valores experimentales (v)	(r)	media incidencia
Dimensiones	Densidad aparente	Da	g/ml	0,637	6,37	6,95
	Densidad compactada	Dc	g/ml	0,753	7,53	
Compresibilidad	Índice de esponjosidad	Ie	-	0,242	2,02	2,34
	Índice de Carr	IC	%	15,405	3,08	
	Índice de Cohesividad	Icd	N	38,400	1,92	
Deslizamiento / Fluidez	Índice de Hausner	IH	-	1,182	9,09	4,48
	Ángulo de reposo	(α)	°	28,211	4,36	
	Tiempos de deslizamiento	t	seg	NA	0,00	
Lubricación/ Estabilidad	Humedad relativa	%HR	%	0,519	9,48	9,72
	Higroscopicidad	%H	%	0,088	9,96	
Dosificación / Lubricación	Partículas finas (<50 μ)	% Pf	μ	23,924	5,22	3,08
	Índice de Homogenidad	(I θ)		0,0019	0,95	

INDICE PARAMETRICO	0,50
PERFIL PARAMETRICO (media de todos los radios)	5,00
INDICE DE BUENA COMPRESION (IGC)	4,76

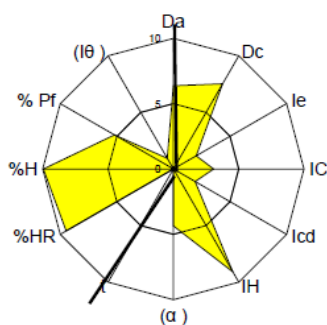


Figura 20: Diagrama SeDeM; Radios de los parámetros individuales, valores de las medias de incidencias e Índice Paramétrico.

El Índice Paramétrico (0,50), el Perfil Paramétrico (5,00) y el Índice de Buena Compresión (4,76) presentan valores que presuponen un comportamiento moderadamente aceptable con respecto a la capacidad para la obtención de comprimidos, incluso mediante la tecnología por vía directa.

Las medias de incidencia presentan valores superiores a 5 en “Dimensiones” (6,95) y “Lubricación/Estabilidad” (9,72), muy aceptables para la compresión de la sustancia.

En “Compresibilidad” se obtiene un valor de 2,34, siendo el índice de Cohesividad inferior a 2 (1,92). Se trata de valores bajos que demuestran la dificultad de la sustancia para ser comprimida en solitario, exigiendo en consecuencia la presencia de excipientes de buena compresibilidad para su compresión por vía directa

En “Deslizamiento/Fluidez” se obtiene un valor de 4,48, pero cabe destacar que no se ha podido realizar el ensayo de velocidad de deslizamiento ya que la capacidad de flujo ha sido nula debido a que la muestra no ha pasado por el embudo. Ello hace necesario contemplar la adición de lubricantes a la formulación para lograr la correcta compresión tal y como se ha comentado anteriormente.

En “Dosificación/Lubricación” se obtiene un valor de 3,08 siendo el valor de índice de homogeneidad de 0,95. Se trata de valores bajos que no hacen otra cosa que confirmar lo señalado en el anterior parámetro analizado: la sustancia activa presenta características reológicas que deben ser corregidas mediante la formulación adecuada para ello.

6.2. SOM0226 (TOLCAPONE); LOTE SOM0714600

6.2.1. Determinación IR

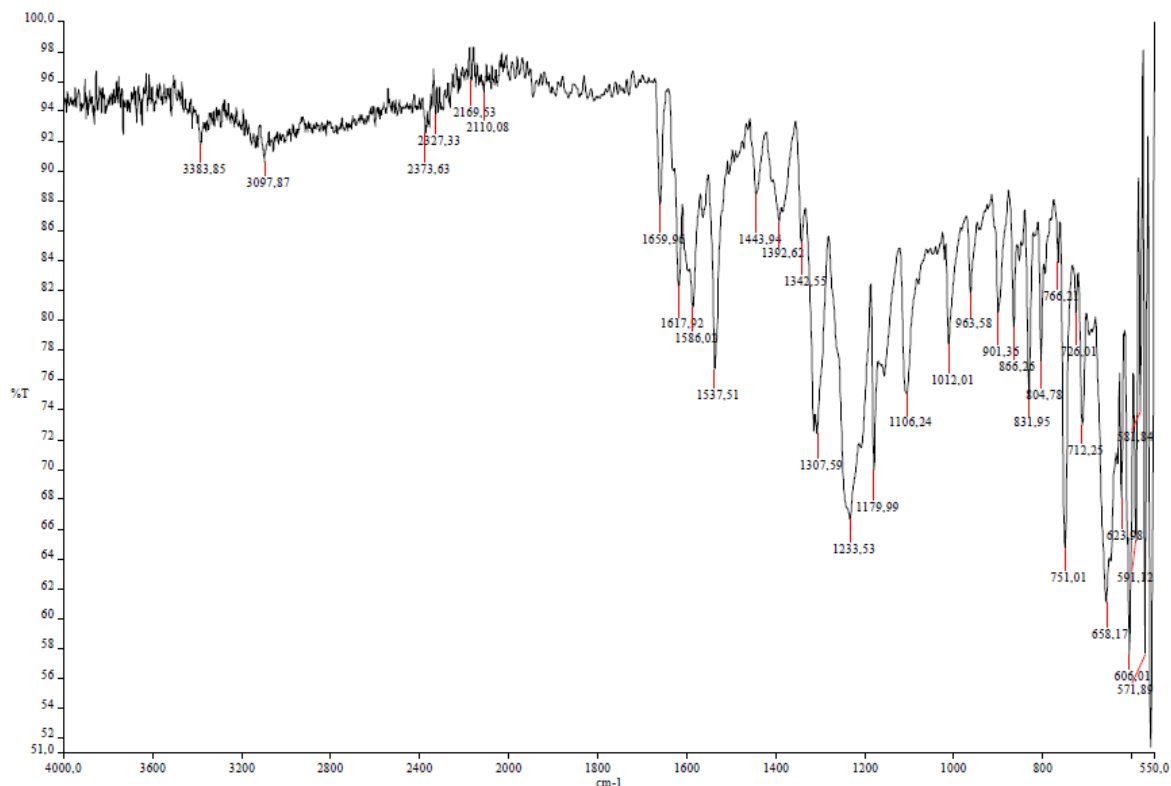


Figura 21: Espectro IR obtenido según la determinación en la Unidad de Química Farmacéutica de la Facultad de Farmacia de la Universidad de Barcelona.

El espectro IR (**Figura 21**) muestra que este lote de Tolcapone presenta menor cantidad de impurezas que el lote SOM0114599.

Se concluye que se trata de la sustancia en cuestión, Tolcapone, por los resultados obtenidos ya que se compara con la bibliografía específica USP36 y se observa que presenta picos de absorción característicos.

6.2.2. Determinación Difracción de Rayos X

La **Figura 22** representa el diagrama de difracción del principio activo, obtenido en el rango angular principal de 2 a 60 °2θ y la **Tabla 6** la relación de los picos obtenidos junto con sus valores numéricos.

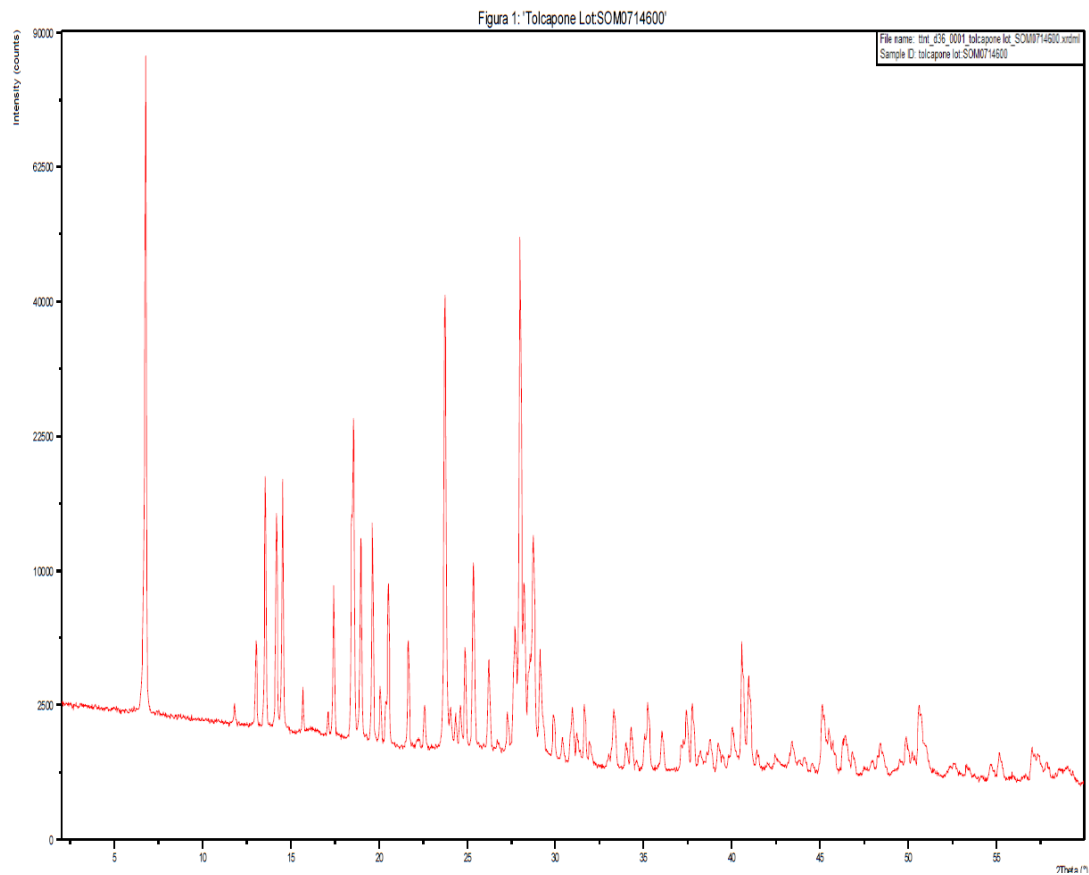


Figura 22: Diagrama de Difracción de rayos X.

La tabla relaciona los picos observados en el mismo rango angular.

Pos. (2 θ)	Height (cts)	FWHM (°2 θ)	d-spacing (Å)	Rel. Int. (%)
6,7471	70135,81	0,0768	13,10103	100,00
11,7854	640,05	0,0768	7,50921	0,91
13,0152	3653,46	0,0768	6,80230	5,21
13,5371	15074,25	0,0768	6,54116	21,49
14,1695	12477,63	0,1023	6,25062	17,79
14,5165	16396,45	0,0768	6,10198	23,38
15,6661	1573,77	0,0768	5,65671	2,24
17,0910	774,69	0,0768	5,18819	1,10
17,4143	7396,81	0,0768	5,09260	10,55
18,4174	11635,37	0,0768	4,81742	16,59
18,5499	20964,89	0,1023	4,78562	29,89
18,9593	10630,18	0,1023	4,68093	15,16
19,6085	11804,57	0,1023	4,52739	16,83
20,0569	1854,49	0,0768	4,42719	2,62
20,5160	7717,34	0,1023	4,32914	11,00
21,5458	4111,44	0,0768	4,10567	5,86
22,1969	146,72	0,1535	4,00497	0,21
22,5686	1251,36	0,1023	3,93984	1,78
23,7196	38759,04	0,1279	3,75119	55,26
24,0371	1099,99	0,0768	3,70236	1,57
24,3302	806,17	0,1023	3,65842	1,15
24,5976	1154,54	0,1023	3,61925	1,65
24,8726	3438,89	0,1023	3,57986	4,90
25,3345	9130,11	0,1279	3,51563	13,02
26,2071	3297,72	0,1023	3,40052	4,70
26,7062	194,30	0,1279	3,33809	0,28
27,2718	1001,09	0,1023	3,27013	1,43
27,6829	4961,70	0,1535	3,22250	7,07
27,9767	48279,64	0,1279	3,18932	68,84
28,2191	7442,93	0,1023	3,16247	10,61
28,4616	2663,01	0,1023	3,13608	3,80
28,7432	11157,57	0,1279	3,10599	15,91
29,1111	3646,99	0,1023	3,06757	5,20
29,8907	1152,37	0,1279	2,98932	1,64
30,3914	456,82	0,1023	2,94120	0,65
30,9476	1426,15	0,1023	2,88959	2,03
31,1919	581,48	0,0768	2,86752	0,83
31,6247	1548,27	0,1279	2,82926	2,21
31,9236	429,88	0,1535	2,80345	0,61
33,2891	1640,76	0,1535	2,69151	2,34
33,9802	592,90	0,1535	2,63833	0,85
34,2644	1015,74	0,1279	2,61709	1,45
34,5900	158,56	0,1279	2,59321	0,23
35,0309	803,23	0,0768	2,56157	1,15
35,2289	1816,14	0,1535	2,54762	2,59
36,0171	981,64	0,1535	2,49366	1,40
37,1028	457,45	0,0512	2,42315	0,65
37,4126	1521,76	0,1279	2,40379	2,17
37,7374	1750,79	0,1023	2,38384	2,50
38,2158	317,51	0,1791	2,35510	0,45
38,7463	653,27	0,1023	2,32406	0,93
39,2094	563,72	0,1279	2,29768	0,80
39,5138	166,26	0,1279	2,28067	0,24
39,7948	160,70	0,0768	2,26522	0,23
40,0041	888,53	0,1535	2,25385	1,27
40,5452	4225,24	0,1248	2,22317	6,02
40,6701	2502,46	0,0624	2,22213	3,57
40,9357	2854,14	0,1248	2,20286	4,07
41,0543	1834,88	0,0624	2,20223	2,62
41,4006	318,56	0,1248	2,17919	0,45
42,0373	81,89	0,1872	2,14764	0,12
42,4580	244,86	0,0936	2,12733	0,35
43,3948	555,03	0,1560	2,08355	0,79
44,0812	166,97	0,0936	2,05269	0,24
44,5348	70,09	0,1248	2,03283	0,10
45,1051	1799,48	0,1248	2,00844	2,57
45,2348	1423,56	0,0624	2,00796	2,03
45,5003	985,10	0,1248	1,99191	1,40
45,7211	625,19	0,0936	1,98773	0,89
46,2670	674,44	0,0936	1,96067	0,96
46,4163	838,93	0,0936	1,95471	1,20
46,8137	427,31	0,0936	1,93904	0,61
47,5019	88,32	0,1872	1,91254	0,13
47,9644	180,97	0,1872	1,89518	0,26
48,4033	607,55	0,0936	1,87901	0,87
49,5042	159,84	0,0936	1,83977	0,23
49,8495	647,67	0,1248	1,82783	0,92
50,2138	299,42	0,0936	1,81542	0,43
50,5879	1647,45	0,1248	1,80287	2,35
50,7387	1357,80	0,0936	1,80233	1,94
51,0264	484,68	0,1248	1,78840	0,69
52,6328	227,95	0,1872	1,73754	0,33
53,2927	184,82	0,0936	1,71757	0,26
54,6599	234,41	0,1872	1,67779	0,33
55,1554	473,58	0,1248	1,66389	0,68
57,0035	624,78	0,1248	1,61426	0,89
57,3919	410,77	0,1872	1,60425	0,59
57,8362	266,71	0,0936	1,59298	0,38
58,5751	160,64	0,1872	1,57463	0,23
58,9987	238,88	0,1872	1,56433	0,34

Tabla 6: Listado de picos observados en el diagrama de Difracción de rayos X del API.

Con los resultados obtenidos se comprueba que se trata de una sustancia cristalina con estructura definida.

6.2.3. Solubilidad

El principio activo es insoluble en agua desionizada a las concentraciones (10 mg/ml, 50 mg/ml y 100 mg/ml) y pH (1.2, 4.5, 6.8 y 8.0) estudiados.

A pH 6.8 se observa una ligera mejora de la solubilización del principio activo aunque aparece precipitado en las tres concentraciones estudiadas.

Así pues, a todas las concentraciones y a todos los pH estudiados se observa precipitación del principio activo.

Con los resultados obtenidos se concluye que Tolcapone lote SOM0714600 del proveedor Porchem es insoluble en agua a distintos pH (1.2, 4.5, 6.8 y 8.0), tal como se indica en la propia monografía del principio activo en USP36.

6.2.4. Tamaño de partícula

Los resultados se presentan en los “Result Analysis Report” facilitados por el instrumento de medición Mastersizer 2000 que se muestran a continuación (**Figura 23**). De éstos se extraen los datos de distribución de tamaño de partícula y se presentan en la **Tabla 7**.

10%	50%	90%	100%
< 6,085 μm	< 17,620 μm	< 54,329 μm	< 316,228 μm

Tabla 7: Porcentaje de volumen de partículas con un tamaño (μm) inferior al indicado.

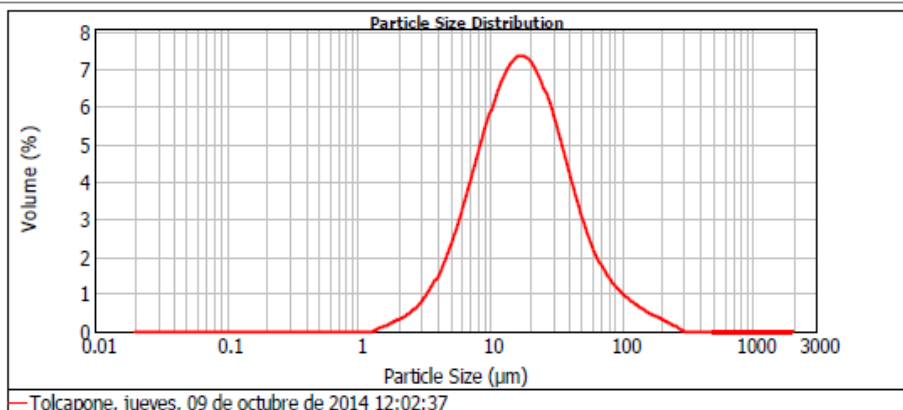
Result Analysis Report

Sample Name: Tolcapone	SOP Name: SDM_Tolcapone	Measured: jueves, 09 de octubre de 2014 12:02:37
Sample Source & type: Supplier = SOM Biotech	Measured by: SDM-Mastersizer	Analysed: jueves, 09 de octubre de 2014 12:02:39
Sample bulk lot ref: 0714600	Result Source: Averaged	

Particle Name: Polystyrene latex	Accessory Name: Hydro 2000SM (A)	Analysis model: General purpose	Sensitivity: Enhanced
Particle RI: 1.590	Absorption: 0	Size range: 0.020 to 2000.000 μm	Obscuration: 13.01 %
Dispersant Name: Water	Dispersant RI: 1.330	Weighted Residual: 0.241 %	Result Emulation: Off

Concentration: 0.0227 %Vol	Span : 2.738	Uniformity: 0.934	Result units: Volume
Specific Surface Area: 0.478 m^2/g	Surface Weighted Mean D[3,2]: 12.551 μm	Vol. Weighted Mean D[4,3]: 26.565 μm	

d(0.1): 6.085 μm d(0.5): 17.620 μm d(0.9): 54.329 μm



Size (μm)	Vol Under %	Size (μm)	Vol Under %	Size (μm)	Vol Under %	Size (μm)	Vol Under %	Size (μm)	Vol Under %	Size (μm)	Vol Under %
0.010	0.00	0.106	0.00	1.096	0.00	11.482	30.21	120.236	97.81	1258.925	100.00
0.011	0.00	0.120	0.00	1.259	0.00	13.183	36.29	138.039	98.45	1445.440	100.00
0.013	0.00	0.138	0.00	1.445	0.02	15.136	42.71	158.489	98.97	1659.587	100.00
0.015	0.00	0.158	0.00	1.660	0.14	17.378	49.33	181.970	99.38	1905.461	100.00
0.017	0.00	0.182	0.00	1.905	0.34	19.953	55.96	208.930	99.67	2187.752	100.00
0.020	0.00	0.209	0.00	2.188	0.64	22.909	62.38	239.883	99.88	2511.886	100.00
0.023	0.00	0.240	0.00	2.512	1.03	26.303	68.43	275.423	99.99	2894.032	100.00
0.026	0.00	0.275	0.00	2.884	1.58	30.200	73.95	315.228	100.00	3311.311	100.00
0.030	0.00	0.316	0.00	3.311	2.33	34.674	78.83	363.079	100.00	3801.894	100.00
0.035	0.00	0.363	0.00	3.802	3.35	39.911	83.02	415.869	100.00	4365.158	100.00
0.040	0.00	0.417	0.00	4.365	4.72	45.709	86.52	478.630	100.00	5011.872	100.00
0.046	0.00	0.479	0.00	5.012	6.54	52.481	89.38	549.541	100.00	5754.399	100.00
0.052	0.00	0.550	0.00	5.754	8.88	60.256	91.66	630.957	100.00	6606.934	100.00
0.060	0.00	0.631	0.00	6.607	11.83	69.183	93.48	724.436	100.00	7585.776	100.00
0.069	0.00	0.724	0.00	7.586	15.43	79.433	94.92	831.764	100.00	8709.636	100.00
0.079	0.00	0.832	0.00	8.710	19.71	91.201	96.08	954.993	100.00	10000.000	100.00
0.091	0.00	0.955	0.00	10.000	24.65	104.713	97.03	1096.478	100.00		

Operator notes: Average of 3 measurements from lot 0714600

Figura 23: Tamaño de partícula del principio activo.

El 10% del volumen de las partículas del principio activo tiene un tamaño inferior a 6,085 μm , el 50% del volumen de las partículas tiene un tamaño inferior a 17,620 μm , el 90% inferior a 54,329 μm y el 100% inferior a 316,228 μm .

Se trata de una sustancia finamente pulverizada. A diferencia del lote anterior, presenta una distribución de tamaño de partícula entre el 71% y el 82% más

pequeña (**Tabla 8**), pudiéndose considerar que el lote SOM0714600 tiene una medida de tamaño de partícula a nivel de polvo micronizado lo que, en principio, no sería adecuado para su incorporación a una forma farmacéutica sólida de liberación lenta, ya que a menor tamaño de partícula, más rápida será la disolución de la sustancia.

Volumen de partícula	Tamaño partícula máximo lote SOM0114599	Tamaño partícula máximo lote SOM0714600	% disminución tamaño partícula lote SOM0114599 respecto SOM0714600
10%	22,449 µm	6,085 µm	72,89%
50%	87,223 µm	17,620 µm	79,79%
90%	307,859 µm	54,329 µm	82,35%
100%	1096,478 µm	316,228 µm	71,15%

Tabla 8: Disminución del tamaño de partícula del lote SOM0714600 respecto al lote SOM0114599.

6.2.5. Diagrama SeDeM

- Aspecto: polvo fino amarillento con tendencia a aglomerarse.

A continuación se muestra el diagrama SeDeM y los valores obtenidos en la caracterización reológica para Tolcapone lote SOM0714600 del proveedor Porchem (**Figura 24**).

INCIDENCIA	Parámetro	siglas	unidad	valores experimentales (v)	(r)	media incidencia
Dimensiones	Densidad aparente	Da	g/ml	0,450	4,50	5,72
	Densidad compactada	Dc	g/ml	0,693	6,93	
Compresibilidad	Índice de esponjosidad	Ie	-	0,779	6,49	4,80
	Índice de Carr	IC	%	35,065	7,01	
	Índice de Cohesividad	Icd	N	18,200	0,91	
Deslizamiento / Fluidez	Índice de Hausner	IH	-	1,540	7,30	3,20
	Ángulo de reposo	(α)	°	38,535	2,29	
	Tiempos de deslizamiento	t	seg	NA	0,00	
Lubricación/ Estabilidad	Humedad relativa	%HR	%	0,284	9,72	9,84
	Higroscopicidad	%H	%	0,088	9,96	
Dosificación / Lubricación	Partículas finas (<50 μ)	% Pf	μ	52,004	0,00	1,80
	Índice de Homogenidad	(I θ)		0,0072	3,60	

INDICE PARAMETRICO	0,50
PERFIL PARAMETRICO (media de todos los radios)	4,89
INDICE DE BUENA COMPRESIÓN (IGC)	4,66

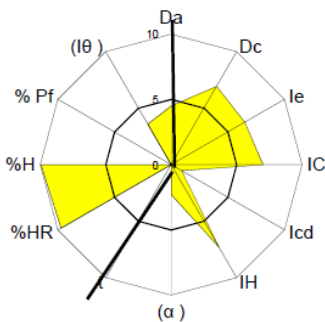


Figura 24: Diagrama SeDeM; Radios de los parámetros individuales, valores de las medias de incidencias e Índice Paramétrico.

El Índice Paramétrico (0,50), el Perfil Paramétrico (4,89) y el Índice de Buena Compresión (4,66) presentan valores que presuponen un comportamiento moderadamente aceptable con respecto a la capacidad para la obtención de comprimidos, incluso mediante la tecnología por vía directa.

Las medias de incidencia presentan valores superiores a 5 en “Dimensiones” (5,72) y “Lubricación/Estabilidad” (9,84), muy aceptables para la compresión de la sustancia.

En “Compresibilidad” se obtiene un valor de 4,80, siendo el índice de cohesividad inferior a 1 (0,91). Se trata de valores bajos que demuestran la dificultad de la sustancia para ser comprimida en solitario, exigiendo en consecuencia la presencia de excipientes de buena compresibilidad para su compresión por vía directa.

En “Deslizamiento/Fluidez” se obtiene un valor de 3,20, pero cabe destacar que no se ha podido realizar el ensayo de velocidad de deslizamiento ya que la capacidad de flujo ha sido nula debido a que la muestra no ha pasado por el embudo. Ello hace necesario contemplar la adición de lubricantes a la formulación para lograr la correcta compresión tal y como se ha comentado anteriormente.

En “Dosificación/Lubricación” se obtiene un valor de 1,80 siendo el valor de índice de homogeneidad de 3,60. Se trata de valores bajos que no hacen otra cosa que confirmar lo señalado en el anterior parámetro analizado: la sustancia activa presenta características reológicas que deben ser corregidas mediante la formulación adecuada para ello.

6.3. CONCLUSIONES

- ✓ Mediante los ensayos analíticos (IR, NMR-H and NMR-C) se confirma que la sustancia en cuestión es, en ambos lotes, Tolcapone con un grado de pureza elevado.
- ✓ Con los resultados obtenidos del ensayo de Difracción Rayos X se comprueba que, en ambos lotes, se trata de una sustancia cristalina.
- ✓ Se confirma que Tolcapone es insoluble en agua desionizada a diferentes pH (1.2, 4.5, 6.8 y 8.0).
- ✓ El tamaño de partícula del lote SOM0714600 es muy inferior al del lote SOM0114599 (70% a 80% inferior).
- ✓ En ambos lotes, Tolcapone presenta un perfil moderadamente aceptable para la compresión por vía directa (valores de IPP e IGC cercanos a 5) si bien los resultados obtenidos en la incidencia de “Compresibilidad”

muestran una cohesividad deficitaria que debería compensarse con el uso de excipientes con valores elevados en este parámetro.

7. ESTUDIOS DE PRE-FORMULACIÓN DEL PRINCIPIO ACTIVO EN RELACIÓN A LA FORMA FARMACÉUTICA

7.1. OBJETIVO

Desarrollar los correspondientes estudios de preformulación relacionados directamente con la forma farmacéutica considerada para conocer la viabilidad del principio activo para ser formulado en dicha forma farmacéutica.

Considerando los estudios de caracterización del principio activo ya realizados (que también deben considerarse parte de la preformulación), se define la aptitud del mismo para poder ser incorporado en la forma farmacéutica escogida.

Igualmente, se establece frente a qué excipientes propios de la forma farmacéutica es compatible o incompatible el principio activo.

7.2. ESTUDIO DE LAS CARACTERÍSTICAS FÍSICO-QUÍMICAS Y GALÉNICAS DEL PRINCIPIO ACTIVO COMPONENTE DE LA FÓRMULA, EN RELACIÓN CON LA FORMA FARMACÉUTICA ESCOGIDA

Se realiza un estudio teórico de la viabilidad de formulación del principio activo en relación a la forma farmacéutica escogida. Se efectúa el estudio a través de la consulta de bibliografía basada en Tecnología Farmacéutica con el objetivo de conocer las características del principio activo Tolcapone y, de este modo, describir las dificultades y facilidades de su formulación en la forma farmacéutica. También se tienen en cuenta las características del principio activo determinadas experimentalmente en el anterior apartado.

PRINCIPIO ACTIVO:

El Tolcapone (**Figura 25**) es un polvo fino, ligeramente amarillento, inodoro o prácticamente sin olor y con muy baja higroscopicidad [Martindale, 2009; The Merck Index, 2013].

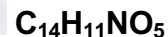
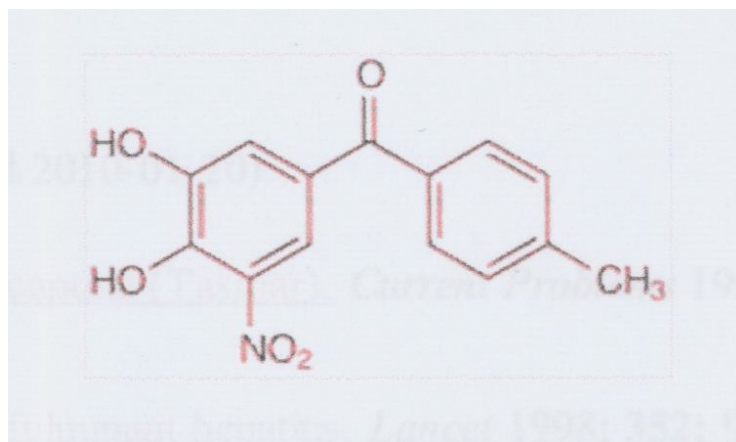


Figura 25: Estructura Tolcapone [Martindale, 2009].

Es insoluble en agua a diferentes pH y muy soluble en acetona y tetrahidrofurano.

Es fotosensible por lo que debe preservarse de la luz.

Presenta una biodisponibilidad absoluta vía oral del 65% [AHFS Drug Information, 2014].

Una Cmax (100 mg y 200 mg cada 8 h) de 3 y 6 µg/ml.

El volumen de distribución es de 9 litros y la unión a proteínas plasmáticas (albúmina) del 99.9%.

Se excreta en un 60% por la orina y en un 40% por heces.

Presenta un coeficiente de extracción de 0.15 y un aclaramiento sistémico de 7 l/h.

La semivida es de 2 horas.

El diagrama SeDeM de la materia prima indica que es viable efectuar con la misma un comprimido matricial por vía directa, ya que posee un Índice Paramétrico, Perfil Paramétrico e Índice de Buena Compresión cercanos al valor considerado como mínimo necesario para ello. Aún así, presenta un Índice de Cohesividad muy deficiente, lo que implica que deberá formularse añadiendo un excipiente diluyente de compresión directa con un Índice de Cohesividad elevado. Dado que debe desarrollarse un comprimido matricial de liberación lenta, el excipiente diluyente que cumple con las características necesarias para ello es la celulosa microcristalina.

Por otra parte, los parámetros de fluidez correspondientes a ángulo de reposo y a tiempo de deslizamiento también son muy deficientes para tolcapone, lo que obliga

a plantear la adición de lubricantes en la formulación. Para ello, se recurre al uso de la trilogía habitualmente considerada en la práctica galénica: talco, estearato de magnesio y sílice coloidal anhidra.

Debe tenerse en cuenta que debe dotarse al medicamento de un mecanismo de liberación lenta del fármaco, para la cual se plantea emplear la hidroxipropilmetilcelulosa. Este excipiente, integrado en una matriz de celulosa microcristalina, provoca el hinchamiento ilimitado del comprimido formando una estructura gelificada que permite la difusión lenta del principio activo hacia el medio de disolución.

A medida que la investigación de la formulación vaya avanzando, es posible que deba considerarse la utilización de otros excipientes que ayuden a definir la fórmula definitiva con las características deseadas. En este sentido, se plantea el posible uso de moduladores de la cesión del fármaco, como puedan ser excipientes con distintas características intrínsecas: ácido cítrico (solubilizante, acidificante), glicina (solubilizante, acidificante), carbómero (gelificante) y gliceril-behenato (agente retardante).

7.3. ESTUDIO DE LAS CARACTERÍSTICAS FÍSICO-QUÍMICAS Y GALÉNICAS DE LOS EXCIPIENTES VIABLES PARA LA FORMULACIÓN

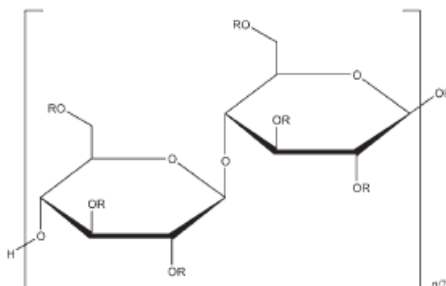
Se efectúa una búsqueda bibliográfica recurriendo a diversas fuentes para establecer los posibles excipientes [Rowe y col, 2009].

✓ **HIDROXIPROPILMETILCELULOSA:**

Sinónimos: Methocel[®], Metolose[®]

Función: modificación de liberación controlada

Fórmula:



Características:

- *Densidad aparente:* 0.341 g/cm³
- *Densidad compactada:* 0.557 g/cm³
- *Punto de fusión:* aprox. 225-230 °C
- *Humedad relativa:* Es higroscópica
- *Solubilidad:* Soluble en agua fría
Insoluble en agua caliente, cloroformo, etanol y éter
- *Viscosidades:* Hay un amplio rango de viscosidades (Véase **Figura 26**).

Methocel and Metolose products	JP/PhEur/ USP designation	Nominal viscosity (mPa s)
Methocel K3 Premium LV	2208	3
Methocel K100 Premium IVEP	2208	100
Methocel K4M Premium	2208	4000
Methocel K15M Premium	2208	15 000
Methocel K100M Premium	2208	100 000
Methocel E3 Premium LV	2910	3
Methocel E5 Premium LV	2910	5
Methocel E6 Premium LV	2910	6
Methocel E15 Premium LV	2910	15
Methocel E50 Premium LV	2910	50
Methocel E4M Premium	2910	4000
Methocel E10M Premium CR	2910	10 000
Methocel F50 Premium	2906	50
Methocel F4M Premium	2906	4000
Metolose 60SH	2910	50, 4000, 10 000
Metolose 65SH	2906	50, 400, 1500, 4000
Metolose 90SH	2208	100, 400, 4000, 15 000

Figura 26: Valores de viscosidad para soluciones acuosas 2% /p/v) de Methocel (Dow Wolff Cellulosics) y Metolose (Shin-Etsu Chemical Co. Ltd.). Viscosidades medidas a 20 °C [Rowe y col, 2009].

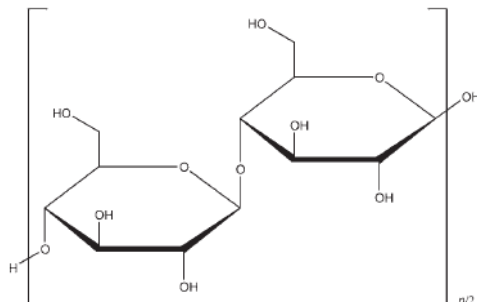
- *Incompatibilidades:* Es incompatible con agentes oxidantes.

✓ **CELULOSA MICROCRISTALINA:**

Sinónimos: Vivapur[®], Avicel[®], Emcocel[®], Pharmacel[®]

Función: Diluyente

Fórmula:



Características:

- *Densidad aparente:* 0.337 g/cm³
- *Densidad compactada:* 0.478 g/cm³
- *Punto de fusión:* aprox. 260-270 °C
- *Humedad relativa:* Generalmente inferior al 5%. Es higroscópica
- *Solubilidad:* Ligeramente soluble en solución 5% de hidróxido sódico.
Insoluble en agua, ácidos diluidos y muchos solventes orgánicos
- *Incompatibilidades:* Es incompatible con agentes altamente oxidantes

Grados de celulosa microcristalina: (Véase **Figura 27**)

Grade	Nominal mean particle size (µm)	Particle size analysis		Moisture content (%)
		Mesh size	Amount retained (%)	
Avicel PH-101 ^(a)	50	60	≤ 1.0	≤ 5.0
		200	≤ 30.0	
Avicel PH-102 ^(a)	100	60	≤ 8.0	≤ 5.0
		200	≥ 45.0	
Avicel PH-103 ^(a)	50	60	≤ 1.0	≤ 3.0
		200	≤ 30.0	
Avicel PH-105 ^(a)	20	400	≤ 1.0	≤ 5.0
Avicel PH-112 ^(a)	100	60	≤ 8.0	≤ 1.5
Avicel PH-113 ^(a)	50	60	≤ 1.0	≤ 1.5
		200	≤ 30.0	
Avicel PH-200 ^(a)	180	60	≥ 10.0	≤ 5.0
		100	≥ 50.0	
Avicel PH-301 ^(a)	50	60	≤ 1.0	≤ 5.0
		200	≤ 30.0	
Avicel PH-302 ^(a)	100	60	≤ 8.0	≤ 5.0
		200	≥ 45.0	
Celex 101 ^(b)	75	60	≤ 1.0	≤ 5.0
		200	≥ 30.0	
Ceolus KG-802 ^(c)	50	60	≤ 0.5	≤ 6.0
		200	≤ 30.0	
Emcocel 50M ^(d)	50	60	≤ 0.25	≤ 5.0
		200	≤ 30.0	
Emcocel 90M ^(d)	91	60	≤ 8.0	≤ 5.0
		200	≥ 45.0	
MCC Sanaq 101 ^(e)	50	60	≤ 1.0	≤ 6.0
		200	≤ 30.0	
MCC Sanaq 102 ^(e)	100	60	≤ 8.0	≤ 6.0
		200	≥ 45.0	
MCC Sanaq 200 ^(e)	180	60	≥ 10.0	≤ 6.0
		100	≥ 50.0	
MCC Sanaq 301 ^(e)	50	60	≤ 1.0	≤ 6.0
		200	≥ 30.0	
MCC Sanaq 302 ^(e)	100	60	≤ 8.0	≤ 6.0
		200	≥ 45.0	
MCC Sanaq UL-002 ^(e)	50	60	< 0.5	≤ 6.0
		100	< 5.0	
		200	< 5.0–30.0	
Vivapur 101 ^(a)	50	60	≤ 1.0	≤ 5.0
		200	≤ 30.0	
Vivapur 102 ^(a)	90	60	≤ 8.0	≤ 5.0
		200	≥ 45.0	
Vivapur 12 ^(d)	160	38	≤ 1.0	≤ 5.0
		94	≤ 50.0	

Suppliers:
 (a) FMC Biopolymer
 (b) International Specialty Products
 (c) Asahi Kasei Corporation
 (d) JRS Pharma
 (e) Pharmatrans Sanaq AG

Figura 27: Propiedades de los diferentes grados de celulosa microcristalina comerciales [Rowe y col, 2009].

✓ **TALCO:**

Sinónimos: Talcum, Purtalc[®]

Función: Lubricante

Características:

- *Acidez/Alcalinidad:* pH 7-10 en dispersiones acuosas al 20%
- *Solubilidad:* Insoluble en agua, e ácidos y álcalis diluidos y solventes orgánicos

- *Incompatibilidades:* Es incompatible con compuestos de amonio cuaternarios

✓ **ESTEARATO MAGNÉSICO:**

Sinónimos: Estearato magnésico dibásico, ácido esteárico

Función: Lubricante

Características:

- *Densidad aparente:* 0.159 g/cm³
- *Densidad compactada:* 0.286 g/cm³
- *Punto de fusión:* aprox. 117-150 °C
- *Solubilidad:* Insoluble en agua, etanol y éter.
- *Incompatibilidades:* Es incompatible con ácidos fuerte, álcalis y sales férricas.

Evitar su mezcla con materiales altamente oxidantes.

No emplear en productos que contengan aspirina, algunas vitaminas y sales alcalinas.

✓ **SÍLICE COLOIDAL ANHIDRA:**

Sinónimos: Aerosil[®], Cab-O-Sil[®]

Función: Deslizante

Características:

- *Densidad aparente:* 0.029-0.042 g/cm³
- *Punto de fusión:* aprox. 1600 °C
- *Solubilidad:* Prácticamente insoluble en agua, ácidos y solventes orgánicos, excepto ácido hidrofúrico. Soluble en soluciones de hidróxido sódico a alta temperatura
- *Tipos y características de Aerosil[®]* (Véase **Tabla 9**)

Grade	Specific surface area ^(a) (m ² /g)	Density (tapped) (g/cm ³)
130	130 ± 25	0.05
130v	130 ± 25	0.12
200	200 ± 25	0.05
200v	200 ± 25	0.12
300	300 ± 30	0.05
300	300 ± 30	0.12
380	380 ± 30	0.05
380	380 ± 30	0.12

(a) BET method.

Tabla 9: Características de diferentes tipos Aerosil® [Rowe y col, 2009].

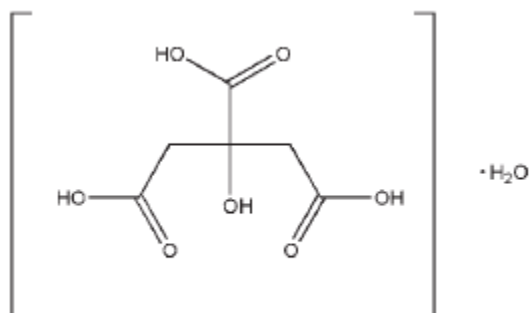
- *Incompatibilidades:* Es incompatible con dietilestilbestrol

✓ **ÁCIDO CÍTRICO:**

Sinónimos: Ácido cítrico monohidrato

Función: Acidificante

Fórmula:



- *Constante de disociación:*

$$pK_{a1} = 3.128 \text{ a } (25 \text{ }^{\circ}\text{C})$$

$$pK_{a2} = 4.761 \text{ a } (25 \text{ }^{\circ}\text{C})$$

$$pK_{a3} = 6.396 \text{ a } (25 \text{ }^{\circ}\text{C})$$

- *Punto de fusión:* aprox. 100 °C
- *Solubilidad:* Soluble en 1:1.5 partes de etanol 95 % y 1:<1 partes de agua

Incompatibilidades: Es incompatible con tartrato potásico, bicarbonatos y carbonatos alcalinos, acetatos, sulfitos, agentes oxidantes, bases, agentes reductores y nitratos. Es explosivo en combinación con nitratos metálicos

Características:

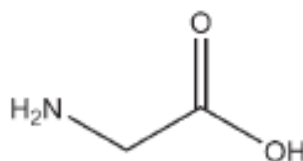
- *Acidez/Alcalinidad:* pH= 2.2 (solución acuosa 1%)

✓ **GLICINA:**

Sinónimos: Ácido aminoacético, glicocola

Función: Acidificante.

Fórmula:



Características:

- *Acidez/Alcalinidad:* pH= 4 (solución acuosa 0.2 M)
- *Punto de fusión:* aprox. 232-236 °C
- *Solubilidad:* Véase **Tabla 10**.

Solvent	Solubility at 20°C unless otherwise stated
Ethanol (95%)	1 in 1254
Ether	Very slightly soluble or practically insoluble
Pyridine	1 in 164
Water	1 in 4 at 25°C
	1 in 2.6 at 50°C
	1 in 1.9 at 75°C
	1 in 1.5 at 100°C

Tabla 10: Solubilidad de Glicina [Rowe y col, 2009].

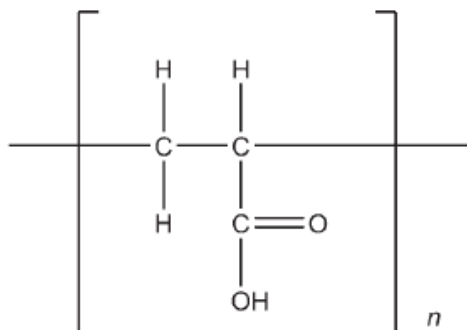
- *Incompatibilidades:* Pueden reaccionar con amino ácidos ocasionando reacciones de Maillard y en consecuencia coloración marrón o amarillenta

✓ **CARBÓMERO 971:**

Sinónimos: Carbopol[®], polímero de ácido acrílico

Función: gelificante, agente modificador de liberación controlada

Fórmula:



Características:

- *Densidad aparente:* 0.2 g/cm³
- *Densidad compactada:* 0.3 g/cm³
- *Constante de disociación:*
 $pK_{a1} = 6.0 \pm 0.5$
- *Punto de fusión:* aprox. 260 °C
- *Solubilidad:* Soluble en agua y glicerina tras su neutralización con etanol 95%
- *Viscosidad:*

Los Carbómeros se dispersan en agua formando dispersiones coloidales que al ser neutralizadas producen geles de alta viscosidad

- *Incompatibilidades:* Son incompatible con resorcinol, fenol, polímeros catiónicos, ácidos fuertes y niveles elevados de electrolitos.

Trazas de hierro y otros metales pueden degradar las dispersiones de carbómero.

✓ **GLICERIL BEHENATO:**

Sinónimos: Compritol® 888

Función: modificación de liberación controlada

Características:

- *HLB:* 2
- *Punto de fusión:* aprox. 65-77 °C
- *Solubilidad:* Insoluble en agua, etanol frío, hexano y aceite mineral. Soluble en solventes orgánicos si se calienta

✓ **ÁCIDO ESTEÁRICO:**

Sinónimos: Ácido cetilacético; Crodacid®; Pearl Steric®; Cristal S

Función: Lubrificante

Características:

- *Punto ebullición:* 383 °C
- *Densidad aparente:* 0.537 g/cm³
- *Densidad compactada:* 0.571 g/cm³
- *Densidad real:* 0.980 g/cm³
- *Punto de fusión:* aprox. 69-70 °C
- *Solubilidad:* Insoluble en agua. Soluble en etanol (95%), hexano y propilenglicol
- *Incompatibilidades:* Es incompatible con hidróxidos metálicos, álcalis, agentes reductores y agentes oxidantes.

Evitar su mezcla con materiales altamente oxidantes.

7.4. COMPATIBILIDAD TEÓRICA ENTRE LOS COMPONENTES

A partir del estudio de las estructuras moleculares de cada excipiente, se observa que no existe ninguna incompatibilidad entre los excipientes seleccionados ni entre los mismos y Tolcapone. En efecto, los distintos grupos químicos presentes en las estructuras moleculares de todas las sustancias consideradas, no hacen suponer interacción entre las mismas ni reacción química alguna.

7.5. COMPATIBILIDAD EXPERIMENTAL ENTRE LOS COMPONENTES (DSC)

El estudio se plantea con el fin de obtener, por calorimetría diferencial de barrido (DSC), información útil para anticipar posibles interacciones entre Tolcapone y algunos materiales que se pretenden utilizar como excipientes en su formulación.

El análisis comparativo de los termogramas de DSC de la mezcla primaria principio activo:excipiente en relación con los registros de cada componente por separado, se utiliza habitualmente para poner de manifiesto, de manera rápida, interacciones químicas y físicas a partir de las modificaciones producidas en los eventos térmicos [Balasubramanian A y Panpalia GM, 2001] [Brittain H, 2008] [Ford JL y Timmins P, 1989].

Para ello, se han preparado muestras a partir de mezclas binarias manteniendo como elemento constante a Tolcapone y variando el excipiente, llegándose a la obtención de 5 mezclas distintas con sus correspondientes blancos (**Tabla 11**). Se decide estudiar tan sólo aquellos excipientes que, tras la investigación realizada, han demostrado ser los más aptos para constituir la formulación final del medicamento.

DSC-INT-15-54-1	MEZCLA 1	Tolcapone	2,5 g
		Methocel® K100M Premium	2,5 g
DSC-INT-15-54-2	MEZCLA 2	Tolcapone	2,5 g
		Vivapur® 102	2,5 g
DSC-INT-15-54-3	MEZCLA 3	Tolcapone	2,5 g
		Aerosil® 200	2,5 g
DSC-INT-15-54-4	MEZCLA 4	Tolcapone	2,5 g
		Talco	2,5 g
DSC-INT-15-54-5	MEZCLA 5	Tolcapone	2,5 g
		Estearato magnésico	2,5 g
DSC-INT-15-54-6	API	Tolcapone	2,5 g
DSC-INT-15-54-7	EXCIPIENTE	Methocel® K100M Premium	2,5 g
DSC-INT-15-54-8	EXCIPIENTE	Vivapur® 102	2,5 g
DSC-INT-15-54-9	EXCIPIENTE	Aerosil® 200	2,5 g
DSC-INT-15-54-10	EXCIPIENTE	Talco	2,5 g
DSC-INT-15-54-11	EXCIPIENTE	Estearato magnésico	2,5 g

Tabla 11: Mezclas binarias, excipientes y API para ensayo de compatibilidad de excipientes por DSC.

Seguidamente se exponen los diagramas endotérmicos correspondientes a cada blanco y a cada mezcla binaria analizada (**Figura 28 a Figura 38**).

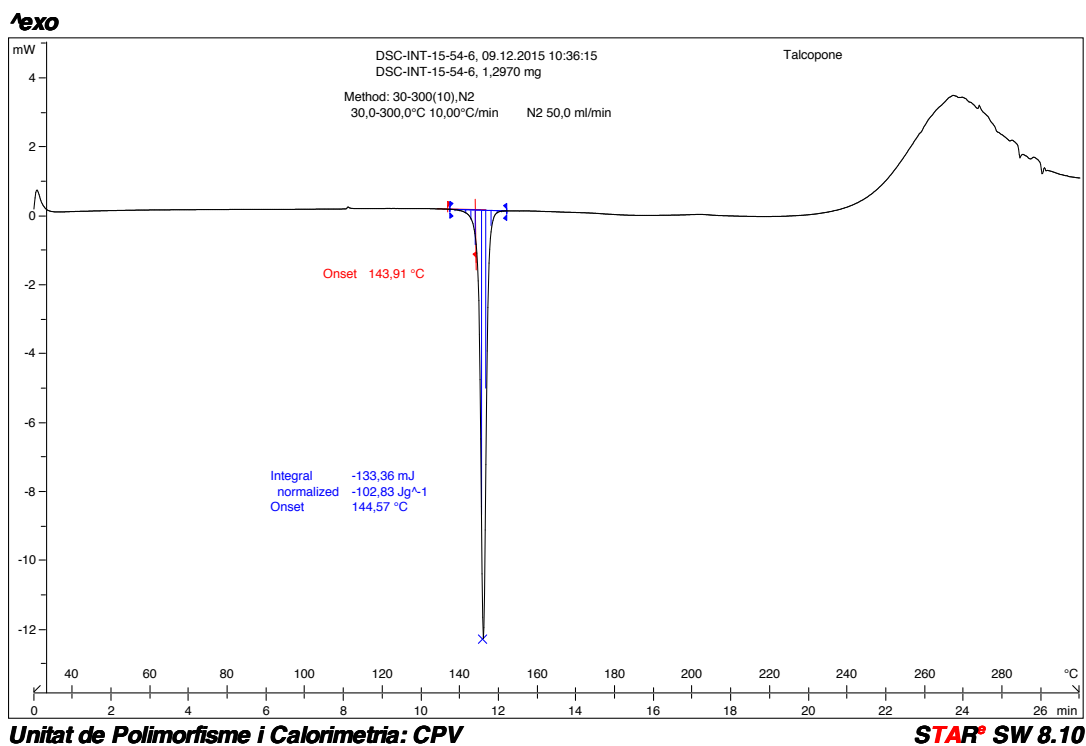


Figura 28: Termograma de Tolcapone.

- Termogramas Mezcla 1 (Methocel® K100M Premium CR / Tolcapone):

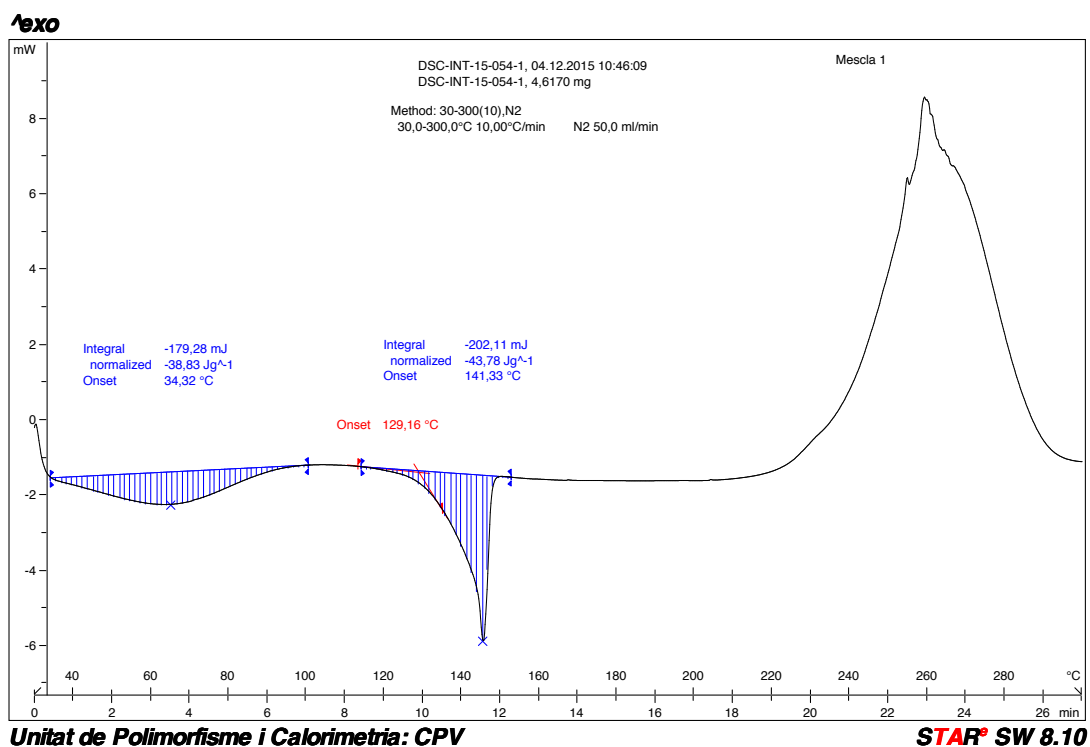


Figura 29: Termograma Mezcla 1: Methocel® K100M Premium CR/ Tolcapone.

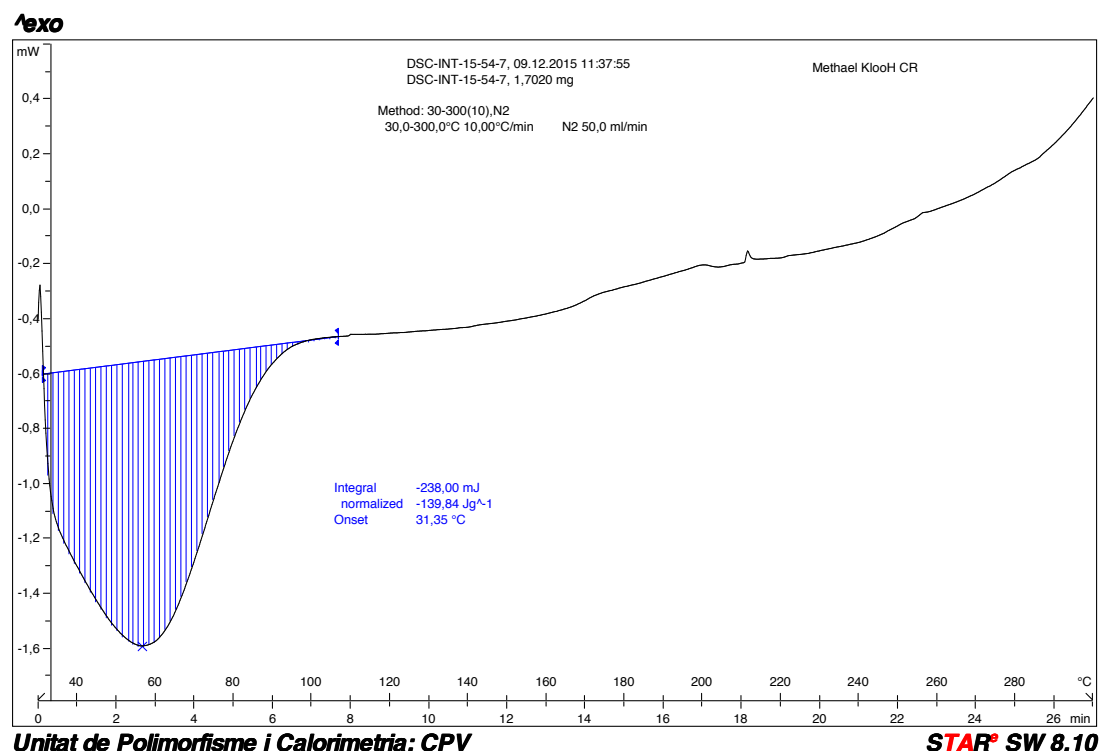


Figura 30: Termograma de Methocel® K100M Premium CR.

El registro de DSC de la mezcla Methocel® K100M Premium CR / Tolcapone en las proporciones 1:1 muestra alteraciones apreciables en el pico característico del excipiente (31.35 °C, -139.84 J/g para la sustancia sola) ya que aparece disminuido en el termograma de la mezcla.

No se observan alteraciones en el pico del principio activo, siendo en la sustancia pura 144.57 °C y -102.83 J/g, y de 141.33 °C, -43.78 J/g cuando se trata de la mezcla.

En la mezcla existe una disminución apreciable de la entalpía en el pico principal de Tolcapone.

Como puede comprobarse, no se produce la aparición de nuevos picos exotérmicos reflejo de la generación de posibles productos de degradación.

Los cambios observados son característicos de fenómenos físicos que no indican la existencia de interacciones de carácter químico, por lo que puede afirmarse que el excipiente analizado es compatible químicamente con el fármaco estudiado.

• Termogramas Mezcla 2 (Vivapur® 102 / Tolcapone):

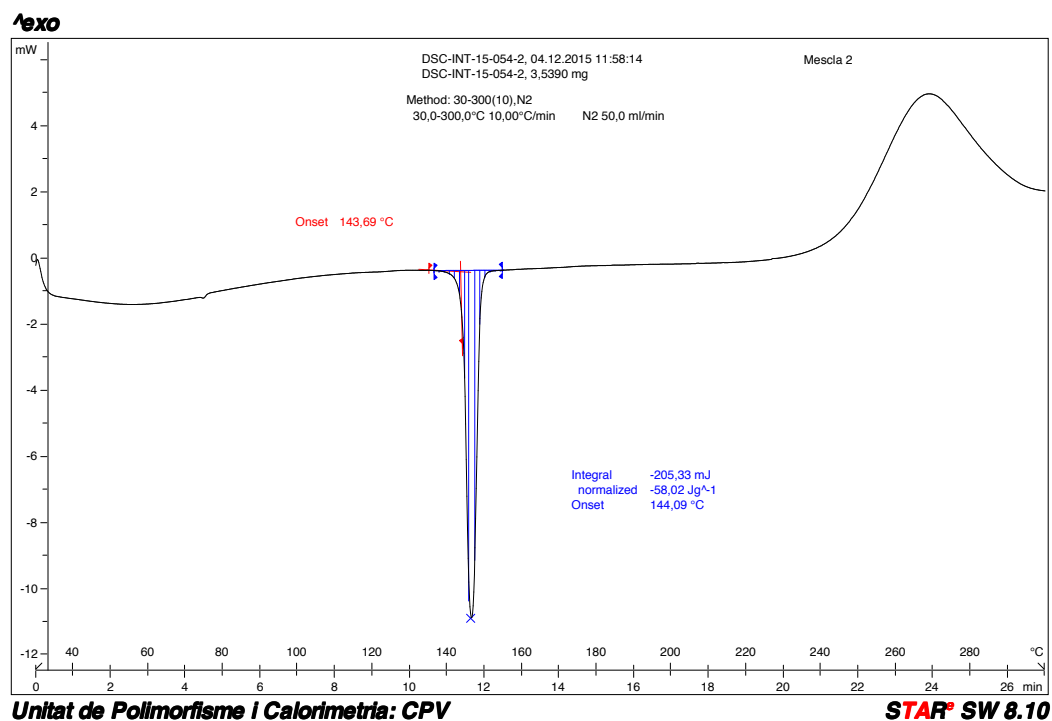


Figura 31: Termograma Mezcla 2: Vivapur® 102 / Tolcapone.

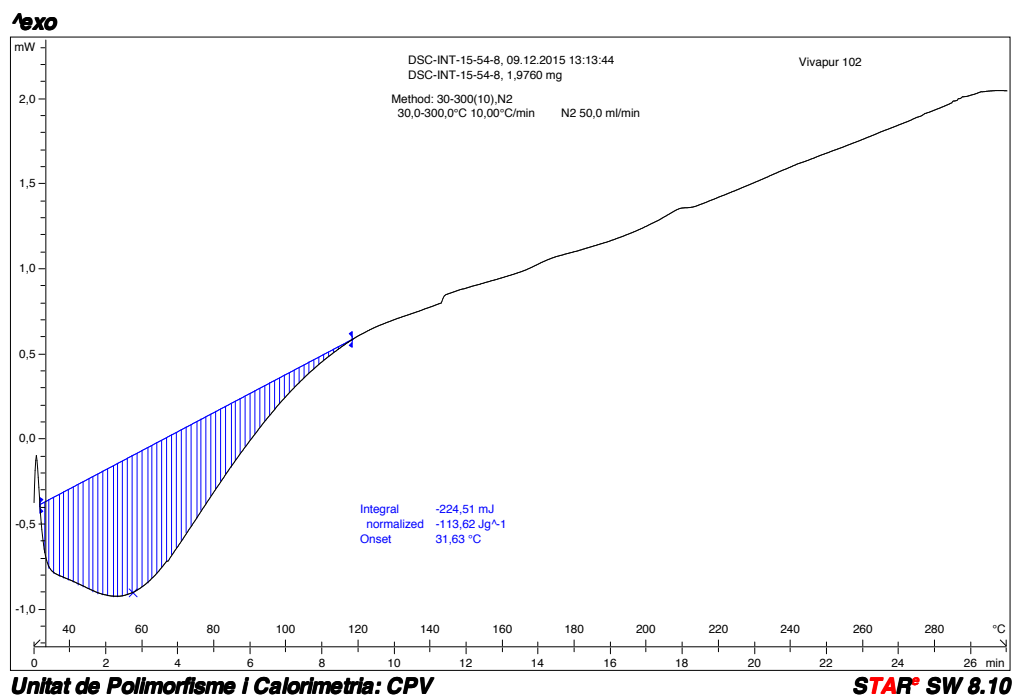


Figura 32: Termograma de Vivapur® 102.

El registro de DSC de la mezcla Vivapur® 102 / Tolcapone en las proporciones 1:1 muestra alteraciones apreciables en el pico característico del excipiente

(31.63 °C, -133.62 J/g para la sustancia sola) ya que no aparece en el termograma de la mezcla.

No se observan alteraciones en el pico del principio activo, siendo en la sustancia pura 144.57 °C y -102.83 J/g, y de 144.09 °C, -58.02 J/g cuando se trata de la mezcla.

En la mezcla existe una disminución apreciable de la entalpía en el pico principal de Tolcapone.

Como puede comprobarse, no se produce la aparición de nuevos picos exotérmicos reflejo de la generación de posibles productos de degradación.

Los cambios observados son característicos de fenómenos físicos que no indican la existencia de interacciones de carácter químico, por lo que puede afirmarse que el excipiente analizado es compatible químicamente con el fármaco estudiado.

- Termogramas Mezcla 3 (Aerosil® 200 / Tolcapone):

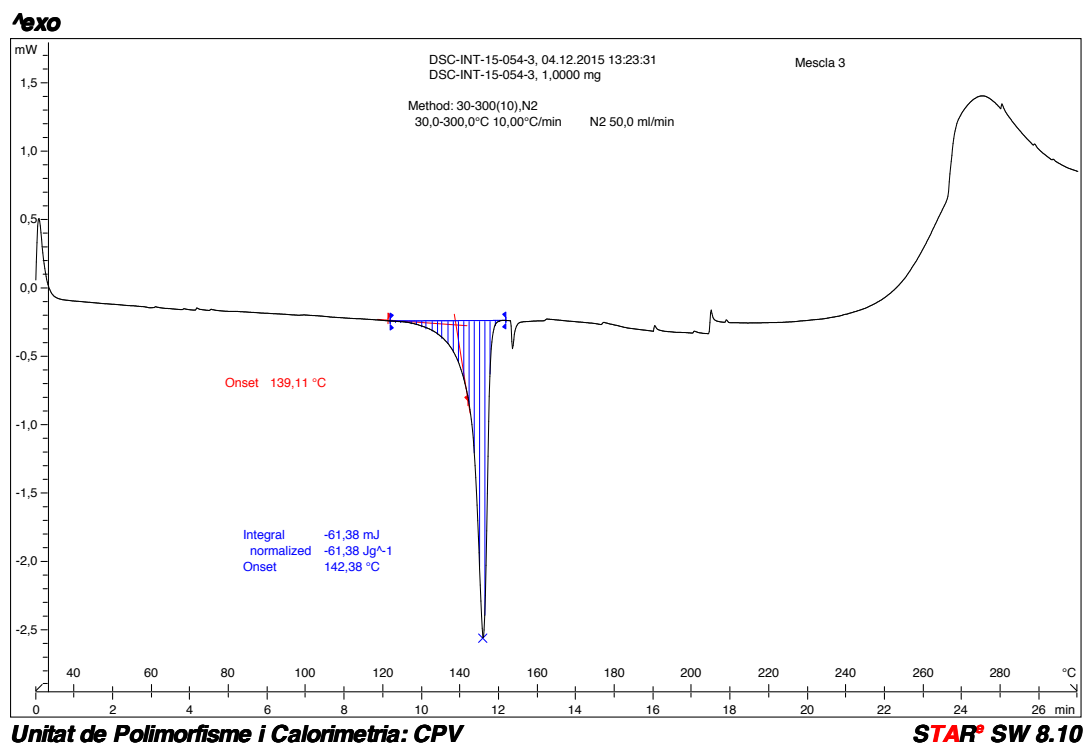


Figura 33: Termograma Mezcla 3: Aerosil® 200 / Tolcapone.

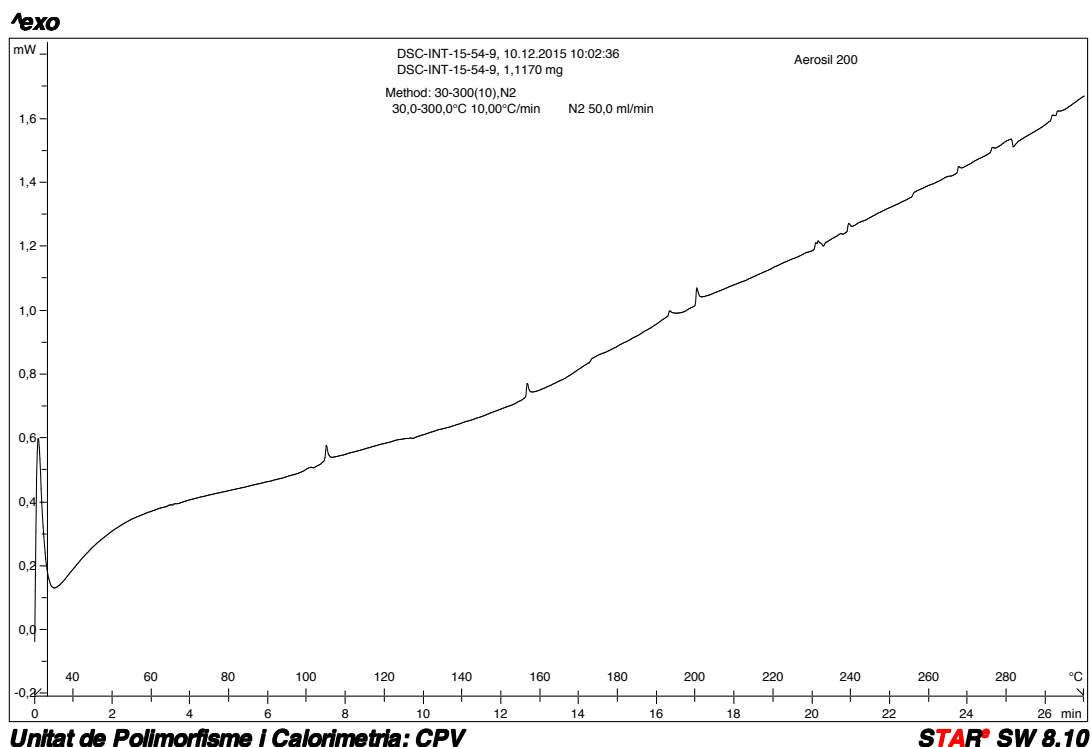


Figura 34: Termograma de Aerosil® 200.

El registro de DSC de la mezcla Aerosil® 200 / Tolcapone en las proporciones 1:1 no muestra alteraciones apreciables en el pico característico del excipiente ya que no aparece ningún pico representativo y cuantificable en el termograma de Aerosil® 200.

No se observan alteraciones en el pico del principio activo, siendo en la sustancia pura 144.57 °C y -102.83 J/g, y de 142.38 °C, -61.38 J/g cuando se trata de la mezcla.

En la mezcla existe una disminución apreciable de la entalpía en el pico principal de Tolcapone.

Como puede comprobarse, no se produce la aparición de nuevos picos exotérmicos reflejo de la generación de posibles productos de degradación.

Los cambios observados son característicos de fenómenos físicos que no indican la existencia de interacciones de carácter químico, por lo que puede afirmarse que el excipiente analizado es compatible químicamente con el fármaco estudiado.

• Termogramas Mezcla 4 (Talco / Tolcapone):

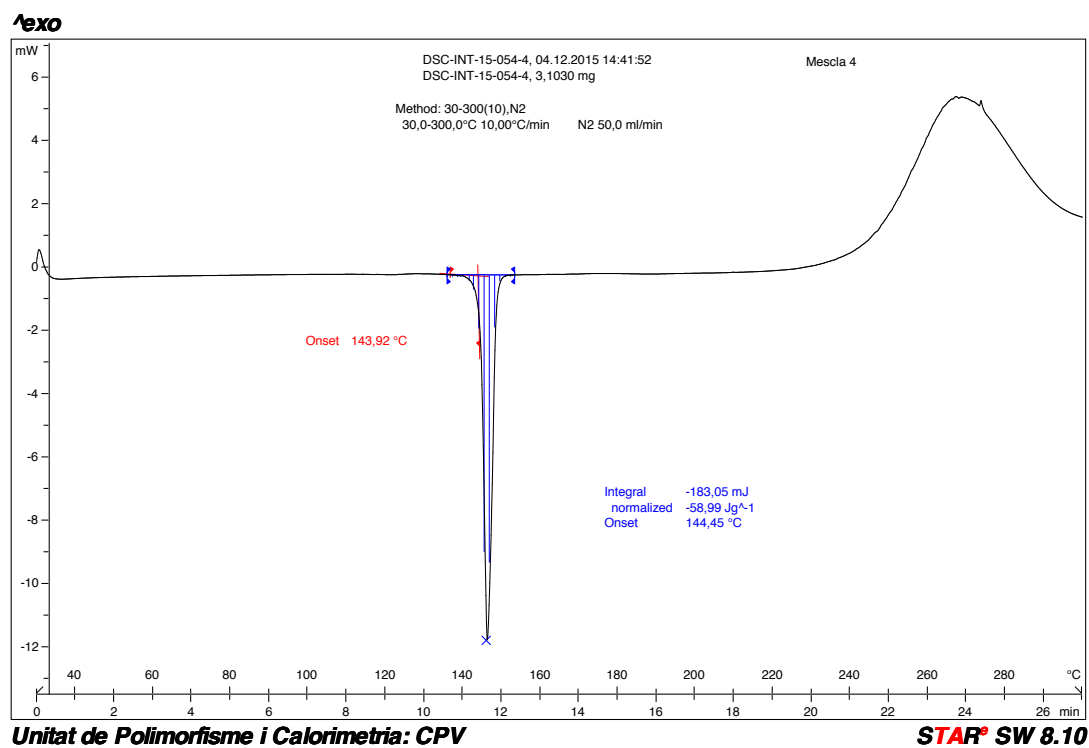


Figura 35: Termograma Mezcla 4: Talco / Tolcapone.

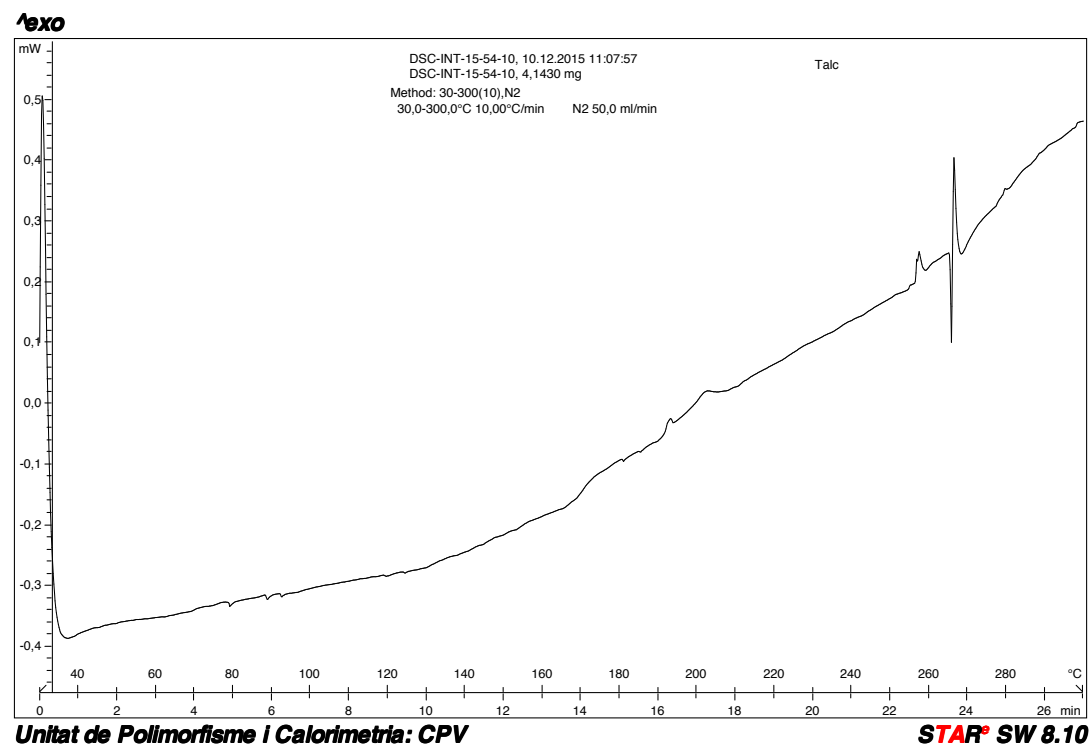


Figura 36: Termograma de Talco.

El registro de DSC de la mezcla Talco / Tolcapone en las proporciones 1:1 no muestra alteraciones apreciables en el pico característico del excipiente ya que no aparece ningún pico representativo y cuantificable en el termograma de Talco.

No se observan alteraciones en el pico del principio activo, siendo en la sustancia pura 144.57 °C y -102.83 J/g, y de 144.45 °C, -58.99 J/g cuando se trata de la mezcla.

En la mezcla existe una disminución apreciable de la entalpía en el pico principal de Tolcapone.

Como puede comprobarse, no se produce la aparición de nuevos picos exotérmicos reflejo de la generación de posibles productos de degradación.

Los cambios observados son característicos de fenómenos físicos que no indican la existencia de interacciones de carácter químico, por lo que puede afirmarse que el excipiente analizado es compatible químicamente con el fármaco estudiado.

- Termogramas Mezcla 5 (Estearato magnésico / Tolcapone):

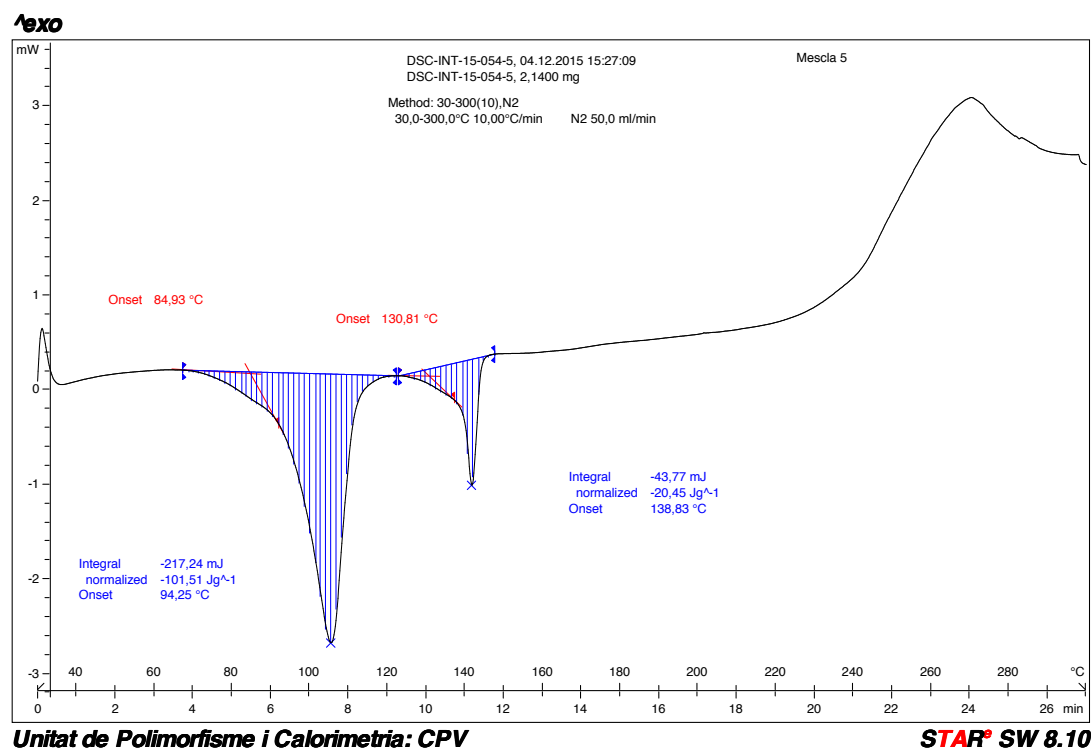


Figura 37: Termograma Mezcla 5: Estearato magnésico / Tolcapone.

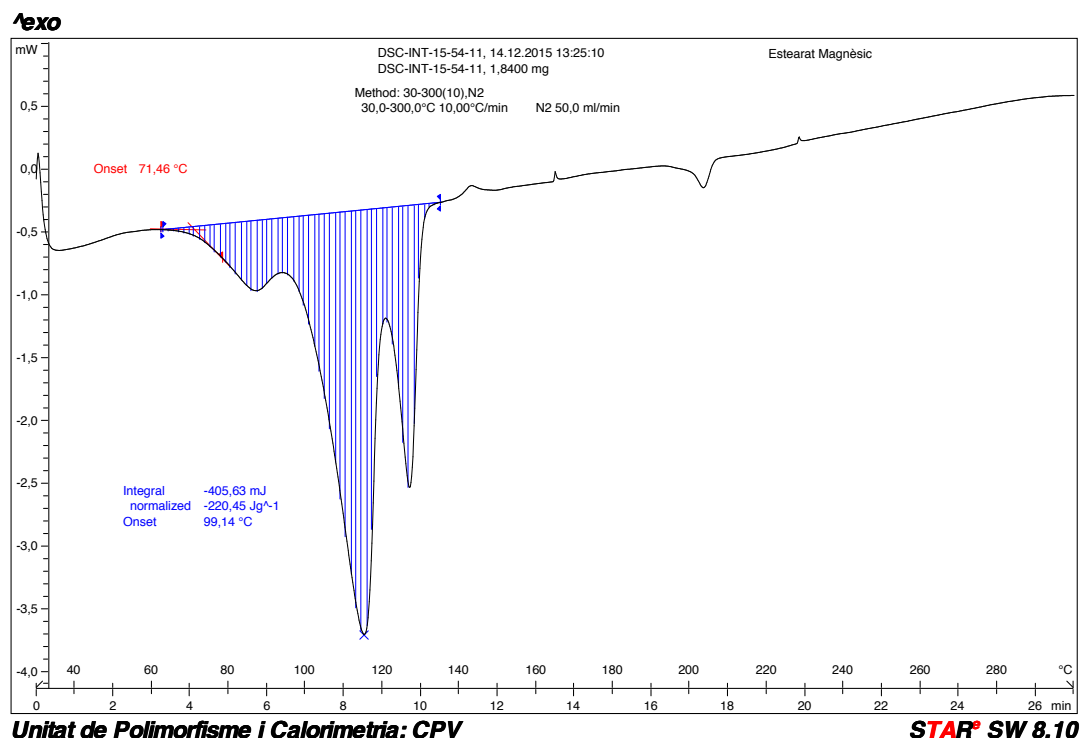


Figura 38: Termograma de Estearato magnésico.

El registro de DSC de la mezcla Estearato magnésico / Tolcapone en las proporciones 1:1 muestra alteraciones apreciables en el pico característico del excipiente (99.14 °C, -220.45 J/g para la sustancia sola) ya que aparece disminuido en el termograma de la mezcla.

No se observan alteraciones en el pico del principio activo, siendo en la sustancia pura 144.57 °C y -102.83 J/g, y de 138.83 °C, -20.45 J/g cuando se trata de la mezcla.

En la mezcla existe una disminución considerable de la entalpía en el pico principal de Tolcapone.

Como puede comprobarse, no se produce la aparición de nuevos picos exotérmicos reflejo de la generación de posibles productos de degradación.

Los cambios observados son característicos de fenómenos físicos que no indican la existencia de interacciones de carácter químico, por lo que puede afirmarse que el excipiente analizado es compatible químicamente con el fármaco estudiado.

Conclusiones:

- a) No se observa interacción química alguna entre Tolcapone y los excipientes escogidos.
- b) Los desplazamientos de las endotermas observados en los termogramas de las mezclas de Tolcapone y los diferentes excipientes, pueden considerarse no significativos, sugiriendo la presencia de interacciones físicas. No son indicativos, por el contrario, de una potencial incompatibilidad química.
- c) La ausencia de nuevos picos exotérmicos, propios de la generación de productos de degradación, es indicativa de la ausencia de una potencial incompatibilidad química.
- d) En función de los resultados experimentales hallados, puede afirmarse que todos los excipientes analizados no presentan interacciones químicas con Tolcapone, lo cual hace suponer que son compatibles con dicho principio activo. Ello deberá ser ratificado con los correspondientes estudios de estabilidad según ICH a desarrollar sobre el producto acabado.

8. ESTUDIO DE LA FORMULACIÓN

8.1. OBJETIVOS

Obtención de una fórmula galénicamente correcta, segura, eficaz, estable, de calidad y patentable con un contenido de 300 mg de API por comprimido.

Simultáneamente, se propondrá la técnica de elaboración más adecuada a la formulación planteada.

8.2. ESTUDIOS DE FORMULACIONES BASE TEÓRICAMENTE VIABLES

En los ensayos de preformulación, se han realizado una serie de ensayos previos de caracterización de mezclas binarias, los cuales se relacionan en la **Tabla 12**.

Referencia	Formulación de la Mezcla
1	Methocel® K15M CR 50% Vivapur® 102 50%
2	Methocel® K100M CR 30% Vivapur® 102 70%
3	Methocel® K100M CR 10% Vivapur® 102 90%
4	Methocel® K100M CR 33,3% Tolcapone 66,6%
5	Methocel® K100M CR 10% Vivapur® 102 102%
6	Vivapur® 102

Tabla 12: Ensayos previos de caracterización.

Se han desarrollado 3 líneas de investigación en función del tipo de matriz utilizada, los cuales se indican en la **Tabla 13**:

Línea de investigación	Tipo de matriz	Comportamiento	Excipiente
1	Hidrófila	Hinchamiento ilimitado	Hidroxipropilmetilcelulosa
2	Hidrófila	Hinchamiento limitado	Carbómero 971
3	Hidrófoba	—	Gliceril Behenato

Tabla 13: Líneas de investigación desarrolladas.

Estas líneas se han llevado a cabo de forma simultánea por lo que la numeración de las diferentes formulaciones realizadas no es correlativa.

A continuación, se detalla la relación entre las referencias de las formulaciones y el tipo de matriz (**Tabla 14**).

Línea de investigación	Matriz	Excipiente	Referencia
1	Hidrófila de hinchamiento ilimitado	Hidroxipropilmetilcelulosa	7
			8
			9
			11
			13
			14
			15
			16
			17
			18
			19
			20
			21
			22
			23
			24
			25
2	Hidrófila de hinchamiento limitado	Carbómero 971	10
3	Hidrófoba	Gliceril behenato	12

Tabla 14: Relación entre las referencias de las formulaciones y el tipo de matriz.

8.2.1. Formulaciones

1) Referencia 1:

➤ Objetivo:

Se escoge el Methocel[®] K15M CR (hidroxipropilmetilcelulosa) como polímero matricial y Vivapur[®] 102 (celulosa microcristalina) como diluyente y excipiente para compensar la cohesividad deficitaria del principio activo.

Se realiza una mezcla al 50% de ambos componentes (**Tabla 15**) con el fin de comprobar la aptitud de la misma para la compresión directa y para conocer si sería capaz de compensar las deficiencias que presenta tolcapone para su correcta compresión por vía directa.

➤ Fórmula:

Composición	%	Peso real
Methocel [®] K15M CR	50%	50.01 g
Vivapur [®] 102	50%	50.1 g

Tabla 15: Composición Referencia 1.

➤ Procedimiento:

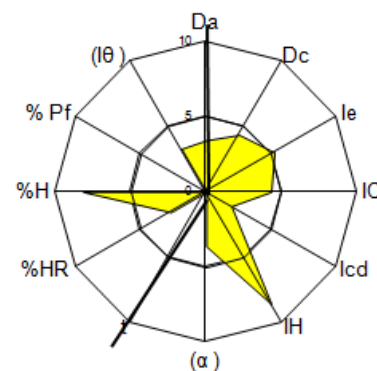
Se pesan los componentes de la formulación y se mezclan en el bombo biconico durante 10 minutos a 20 rpm.

Se procede a la realización del Diagrama SeDeM, cuyos resultados se muestran en la **Figura 39**.

➤ Resultados y conclusiones:

Muestra	Mezcla 1:1 Vivapur 102_Methocel K15	Lote	Referencia 1	Nº Anal.	
Fecha	28/02/2014				

INCIDENCIA	Parámetro	siglas	unidad	valores experimentales	(r)	media incidencia
Dimensiones	Densidad aparente	Da	g/ml	0,343	3,43	3,90
	Densidad compactada	Dc	g/ml	0,437	4,37	
Compresibilidad	Índice de esponjosidad	Ie	-	0,627	5,23	3,82
	Índice de Carr	IC	%	21,510	4,30	
	Índice de Cohesividad	Icd	N	38,400	1,92	
Deslizamiento / Fluidez	Índice de Hausner	IH	-	1,274	8,63	4,09
	Ángulo de reposo	(α)	°	31,815	3,64	
	Tiempos de deslizamiento	t	seg	38,667	0,00	
Lubricación/ Estabilidad	Humedad relativa	%HR	%	7,285	2,72	5,45
	Higroscopicidad	%H	%	3,621	8,19	
Dosificación / Lubricación	Partículas finas (<50 μ)	% Pf	μ	50,909	0,00	1,65
	Índice de Homogenidad	(I θ)		0,0066	3,30	



INDICE PARAMÉTRICO	0,25
PERFIL PARAMÉTRICO (media de todos los radios)	3,81
INDICE DE BUENA COMPRESIÓN (IGC)	3,63

Figura 39: Resultados SeDeM Referencia 1.

El Perfil Paramétrico y el Índice de Buena Compresión presentan valores inferiores a 4 (se consideran correctos valores comprendidos entre 5 y 10) y solamente una media de incidencia presenta valores superiores a 5 (Lubricación/Estabilidad).

Los resultados obtenidos indican que la mezcla de Methocel® K15M CR y Vivapur® 102 a partes iguales no proporciona características adecuadas para su compresión directa y mucho menos para compensar las características deficitarias de tolcapone para su correcta compresión.

Con estos resultados debe descartarse el uso de esta mezcla como vehículo para la consecución de comprimidos matriciales de tolcapone por vía directa.

2) **Referencia 2:**

➤ Objetivo:

Los resultados obtenidos con la Referencia 1 demuestran que la presencia en gran cantidad de Methocel® en la mezcla disminuye las buenas características de Vivapur® 102 para la compresión directa. En consecuencia, es lógico plantear la disminución de la cantidad de Methocel® a la misma. Sin embargo el Methocel® es un excipiente cuya función es la de retardar la liberación de tolcapone a partir del comprimido matricial, lo que no realizará de forma importante si se coloca en menor porcentaje en la fabricación. Una manera de compensar esta disminución de su acción retardante es el empleo del mismo Methocel® pero de mayor viscosidad o mayor grado de polimerización.

Así pues, se sustituye el Methocel® K15M CR por Methocel® K100M CR ya que este último presenta una viscosidad más elevada y compensará la disminución del porcentaje del mismo en la fórmula que se realiza en esta Referencia.

Se realiza una mezcla al 30% / 70% de Methocel® K100M CR y Vivapur® 102 (**Tabla 16**).

➤ Fórmula:

Composición	%	Peso real
Methocel® K100M CR	30%	45.10 g
Vivapur® 102	70%	105.02 g

Tabla 16: Composición Referencia 2.

➤ Procedimiento:

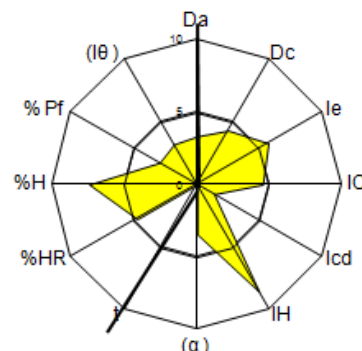
Se pesan los componentes de la formulación y se mezclan en el bombo biconico durante 10 minutos a 20 rpm.

Se procede a la realización del Diagrama SeDeM cuyos resultados se muestran en la **Figura 40**.

➤ Resultados y conclusiones:

Muestra	Methocel K100M 30%_Vivapur 102 70%	Lote	Referencia 2	Nº Anal.	
Fecha	05/03/2014				

INCIDENCIA	Parámetro	siglas	unidad	valores experi- n-ales	(r)	media incidencia
Dimensiones	Densidad aparente	Da	g/ml	0,332	3,32	3,81
	Densidad compactada	Dc	g/ml	0,429	4,29	
Compresibilidad	Índice de esponjosidad	Ie	-	0,681	5,68	3,85
	Índice de Carr	IC	%	22,611	4,52	
	Índice de Cohesividad	Icd	N	26,800	1,34	
Deslizamiento / Fluidez	Índice de Hausner	IH	-	1,292	8,54	3,99
	Ángulo de reposo	(α)	°	32,845	3,43	
	Tiempos de deslizamiento	t	seg	25,667	0,00	
Lubricación/ Estabilidad	Humedad relativa	%HR	%	5,236	4,76	6,10
	Higroscopicidad	%H	%	5,118	7,44	
Dosificación / Lubricación	Partículas finas (<50 μ)	% Pf	μ	34,980	3,00	3,10
	Índice de Homogenidad	(I _H)		0,0064	3,20	



ÍNDICE PARAMÉTRICO	0,25
PERFIL PARAMÉTRICO (media de todos los radios)	4,13
ÍNDICE DE BUENA COMPRESIÓN (IGC)	3,93

Figura 40: Resultados SeDeM Referencia 2.

El Perfil Paramétrico y el Índice de Buena Compresión presentan valores más cercanos a 4 (se consideran correctos valores comprendidos entre 5 y 10) que en la referencia anterior pero sin ser suficientes para considerarla una mezcla con buenas aptitudes para la compresión directa.

Solamente una media de incidencia presenta valores superiores a 5 (Lubricación/Estabilidad).

Los resultados obtenidos indican que la Referencia 2 sigue sin presentar unas características adecuadas para su uso como mezcla para la compresión directa. A pesar de haber sustituido el tipo de hidroxipropilmetilcelulosa y haber disminuido su porcentaje en la mezcla, sus deficientes características intrínsecas hacen que el excipiente celulosa microcristalina no sea capaz de compensarlas y se siga obteniendo una fórmula no adecuada para la compresión directa.

En consecuencia, la incorporación de tolcapone a la misma no haría otra cosa mas que empeorar la situación, haciendo inviable la obtención de comprimidos matriciales por compresión directa.

Lógicamente, el siguiente experimento debe plantear una mayor disminución de la cantidad de Methocel® a la mezcla, con el fin de mejorar las características de compresibilidad de la misma.

3) Referencia 3:

➤ Objetivo:

Se disminuye la cantidad de Methocel® K100M CR en la mezcla y consecuentemente se aumenta la concentración de Vivapur® 102 (diluyente de compresión directa) para mejorar el Perfil Paramétrico y el Índice de Buena Compresión. Para ello, se realiza una mezcla 10% / 90% de Methocel® K100M CR y Vivapur® 102 (**Tabla 17**).

➤ Fórmula:

Composición	%	Peso real
Methocel® K100M CR	10%	15.02 g
Vivapur®102	90%	135.02 g

Tabla 17: Composición Referencia 3.

➤ Procedimiento:

Se pesan los componentes de la formulación y se mezclan en el bombo biconico durante 10 minutos a 20 rpm.

Se procede a la realización del Diagrama SeDeM cuyos resultados se muestran en la **Figura 41**.

➤ Resultados y conclusiones:

Muestra	Methocel K100M 10%_Vivapur 102 30	Lote	Referencia 3	Nº Anal.	
Fecha	07/03/2014				

INCIDENCIA	Parámetro	siglas	unidad	valores experi- mentales	(r)	media incidencia
Dimensiones	Densidad aparente	Da	g/ml	0,323	3,23	3,84
	Densidad compactada	Dc	g/ml	0,433	4,33	
Compresibilidad	Índice de esponjosidad	Ie	-	0,762	6,35	4,32
	Índice de Carr	IC	%	25,057	5,01	
	Índice de Cohesividad	Icd	N	68,200	3,41	
Deslizamiento / Fluides	Índice de Hausner	IH	-	1,334	8,33	4,12
	Ángulo de reposo (α)	α	°	23,836	4,02	
	Tiempos de deslizamiento	t	seg	26,333	0,00	
Lubricación/ Estabilidad	Humedad relativa	%HR	%	5,231	4,77	6,42
	Higroscopicidad	%H	%	3,860	8,07	
Dosificación / Lubricación	Partículas finas (<50 μ)	% Pf	μ	37,664	2,47	2,38
	Índice de Homogenidad (IH)	(IH)		0,0070	3,50	

ÍNDICE PARAMÉTRICO	0,33
PERFIL PARAMÉTRICO (media de todos los radios)	4,47
ÍNDICE DE BUENA COMPRESIÓN (IGC)	4,25

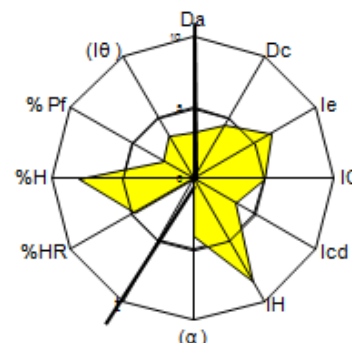


Figura 41: Resultados SeDeM Referencia 3.

El Perfil Paramétrico y el Índice de Buena Compresión presentan valores cercanos a 4,5 (se consideran correctos valores comprendidos entre 5 y 10) y solamente una media de incidencia presenta valores superiores a 5 (Lubricación/Estabilidad).

Lógicamente se han mejorado las características de compresibilidad, obteniéndose una mezcla que pueda ser comprimida por compresión directa si se completan y mejoran aquellos parámetros que aún resultan algo deficitarios. Ello puede realizarse añadiendo los excipientes adecuados a la formulación.

Una vez se ha comprobado la viabilidad de obtener mezclas de celulosa microcristalina e hidroxipropilcelulosa con posibilidad de poder ser comprimida por vía directa, se plantea efectuar mezclas de Methocel® K100M CR y tolcapone como peor caso previo al inicio de los estudios tendentes al establecimiento de una formulación completa apta para lo compresión directa.

4) **Referencia 4:**

➤ **Objetivo:**

Se realiza una mezcla entre el principio activo (Tolcapone) y Methocel[®] K100M CR con el fin de caracterizar esta mezcla y en función de los resultados obtenidos corregir sus características según el Diagrama SeDeM con el excipiente que se considere oportuno (**Tabla 18**).

➤ **Fórmula:**

Composición	%	Peso real
Methocel [®] K100M CR	33.3%	50.01 g
Tolcapone	66.6%	100.01 g

Tabla 18: Composición Referencia 4.

➤ **Procedimiento:**

Se pesan los componentes de la formulación y se mezclan en el bombo biconico durante 10 minutos a 20 rpm.

Se procede a la realización del Diagrama SeDeM cuyos resultados se muestran en la **Figura 42**.

➤ Resultados y conclusiones:

Muestra	Tolcapone_Methocel K100M	Lote	Referencia 4	Nº Anal.	
Fecha	11/04/2014				

INCIDENCIA	Parámetro	siglas	unidad	valores experimentales	(r)	media incidencia
Dimensiones	Densidad aparente	Da	g/ml	0,445	4,45	5,29
	Densidad compactada	Dc	g/ml	0,612	6,12	
Compresibilidad	Índice de esponjosidad	Ie	-	0,613	5,11	6,38
	Índice de Carr	IC	%	27,288	5,46	
	Índice de Cohesividad	Icd	N	171,400	8,57	
Deslizamiento / Fluidez	Índice de Hausner	IH	-	1,375	8,13	3,49
	Ángulo de reposo	(α)	°	38,222	2,36	
	Tiempos de deslizamiento	t	seg	NA	0,00	
Lubricación / Estabilidad	Humedad relativa	%HR	%	1,993	8,01	8,12
	Higroscopicidad	%H	%	3,542	8,23	
Dosificación / Lubricación	Partículas finas (<50 μ)	% Pf	μ	17,435	6,51	4,03
	Índice de Homogenidad	(I θ)		0,0031	1,55	

ÍNDICE PARAMÉTRICO	0,67
PERFIL PARAMÉTRICO (media de todos los radios)	5,37
ÍNDICE DE BUENA COMPRESIÓN (IGC)	5,12

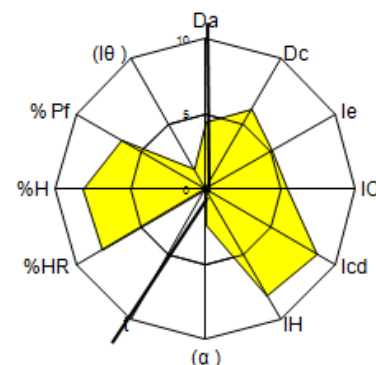


Figura 42: Resultados SeDeM Referencia 4.

El Perfil Paramétrico y el Índice de Buena Compresión presentan valores superiores a 5. El Índice Paramétrico tiene un valor superior a 0.5.

Existen tres medias de incidencia que presenta valores superiores a 5 (Dimensiones, Compresibilidad y Lubricación/Estabilidad).

Estos resultados indican que la mezcla obtenida puede ser comprimida por vía directa, pudiendo ser la base de una formulación tecnológicamente viable.

En consecuencia, se selecciona el Methocel® K100M CR para formar la matriz hidrófila de hinchamiento ilimitado que se pretende.

5) Referencia 5:

➤ Objetivo:

Se repite la Referencia 3 ya que los resultados moderadamente bajos obtenidos en la aplicación del SeDeM de dicha referencia dan lugar a

sospechar en la posibilidad de que el lote de Vivapur® 102 empleado no se encontrara en buen estado.

Por tanto, se realiza una mezcla 10% / 90% de Methocel® K100M CR y Vivapur® 102 (**Tabla 19**).

➤ Fórmula:

Componente	%	Peso real
Methocel K100M CR	10%	15.02 g
Vivapur 102	90%	135.00 g

Tabla 19: Composición Referencia 5.

➤ Procedimiento:

Se pesan los componentes de la formulación y se mezclan en el bombo biconico durante 10 minutos a 20 rpm.

Se inicia el SeDeM empezando por el apartado de Indice de Cohesividad. Se fabrican los comprimidos en 2 máquinas de comprimir excéntricas diferentes para contrastar los resultados.

➤ Resultados y conclusiones:

Una de las máquinas de comprimir sólo permite fabricar comprimidos de peso máximo 0.8 g debido al valor bajo de densidad aparente de este lote de Vivapur® 102.

La otra máquina de comprimir, por sus características intrínsecas, permite fabricar comprimidos de peso máximo de 1 g por lo que las durezas de estos comprimidos presentan valores más bajos, como era de esperar.

En cualquier caso, se obtienen comprimidos de dureza moderada de acuerdo a lo previsible.

Así pues, se confirma el buen estado del Vivapur® 102 y la aptitud para utilizarlo para formular.

6) Referencia 6:

➤ Objetivo:

Se realiza el SeDeM completo del Vivapur® 102 Lote: 5610201109 con el fin de confirmar los resultados obtenidos en la Referencia 5.

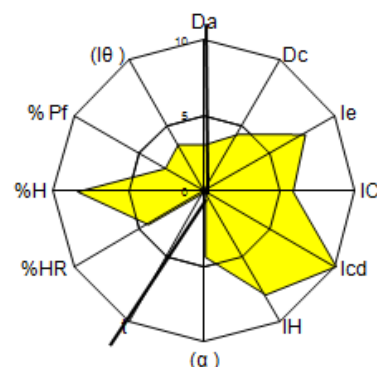
➤ Procedimiento:

Se procede a la realización del Diagrama SeDeM, cuyos resultados se muestran en la **Figura 43**.

➤ Resultados y conclusiones:

Muestra	Vivapur 102	Lote	5610201109	Nº Anal.	
Fecha	17/03/2014				

INCIDENCIA	Parámetro	siglas	unidad	valores experimentales	(r)	media incidencia
Dimensiones	Densidad aparente	Da	g/ml	0,316	3,16	3,81
	Densidad compactada	Dc	g/ml	0,445	4,45	
Compresibilidad	Índice de esponjosidad	Ie	-	0,917	7,64	7,81
	Índice de Carr	IC	%	28,989	5,80	
	Índice de Cohesividad	Icd	N	235,200	10,00	
Deslizamiento / Fluidez	Índice de Hausner	IH	-	1,408	7,96	4,11
	Ángulo de reposo	(α)	°	28,099	4,38	
	Tiempos de deslizamiento	t	seg	33,000	0,00	
Lubricación/ Estabilidad	Humedad relativa	%HR	%	5,608	4,39	6,44
	Higroscopicidad	%H	%	3,017	8,49	
Dosificación / Lubricación	Partículas finas (<50 μ)	%Pf	μ	34,500	3,10	3,37
	Índice de Homogenidad	(I θ)		0,0073	3,65	



ÍNDICE PARAMÉTRICO	0,42
PERFIL PARAMÉTRICO (media de todos los radios)	5,25
ÍNDICE DE BUENA COMPRESIÓN (IGC)	5,00

Figura 43: Resultados SeDeM Referencia 6.

El Perfil Paramétrico y el Índice de Buena Compresión presentan valores iguales o superiores a 5.

Dos medias de incidencia presentan valores superiores a 5 (Compresibilidad, Deslizamiento/Fluidez y Lubricación/Estabilidad).

Como era de esperar, las características de SeDeM de Vivapur® 102 son las adecuadas para su uso como excipiente diluyente de compresión

directa, por lo que puede considerarse apto para su uso en la investigación que se plantea.

7) **Referencias 7, 8 y 9:**

Estas formulaciones pertenecen a la línea de investigación 1, en las que se utilizará una matriz hidrófila de hinchamiento ilimitado, la hidroxipropilmetilcelulosa (concretamente, Methocel® K100M CR).

➤ Objetivo:

Estas formulaciones contienen una concentración de Methocel® K100M CR del 18.75%.

Se añade Vivapur® 102 como diluyente, talco y estearato magnésico como lubricantes y Aerosil® 200 como deslizante **Tabla 20**.

➤ Fórmulas:

Composición	Ref.7		Ref.8		Ref.9	
	%	Peso real	%	Peso real	%	Peso real
Tolcapone	37.5%	150.01 g	—	—	37.5%	11.26 g
Methocel® K100M CR	18.75%	75.01 g	18.75%	18.75 g	18.75%	18.75 g
Vivapur® 102	43.75%	175.02 g	43.75%	43.75 g	43.75%	43.75 g
Talco	0.12%	0.38 g	0.12%	0.1251 g	0.12%	0.1251 g
Estearato Magnésico	0.05%	0.17 g	0.05%	0.0506 g	0.05%	0.0506 g
Aerosil® 200	0.3%	0.95 g	0.3%	0.3012 g	0.3%	0.3012 g

Tabla 20: Composición Referencias 7, 8 y 9.

La Referencia 8 no contiene principio activo ya que es un placebo cuya finalidad es la puesta a punto del método analítico desarrollado para efectuar el ensayo de disolución. No se realiza con ella el Diagrama SeDeM.

La Referencia 9 es un replicado de la Referencia 7 cuya finalidad es el estudio de la reproducibilidad de la fórmula. Tampoco se realiza con ella el Diagrama SeDeM.

➤ Procedimiento:

Se pesan los componentes de la fórmula.

Se tamizan por tamiz de 0.8 mm de luz de malla.

Se mezclan en el bombo biconico durante 10 minutos a 20 rpm.

Se procede a la realización del Diagrama SeDeM y posterior compresión de la mezcla, cuyos resultados se muestran en la **Figura 44** y en la **Figura 45**.

Se comprime en la máquina de comprimir excéntrica con los punzones de 19x10 mm sin ranura.

Las especificaciones de compresión son las siguientes:

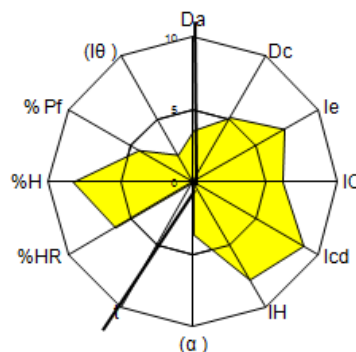
$$\text{Peso (mg)} = 800 \text{ mg} \pm 5 \%$$

$$\text{Dureza} = 130\text{-}150 \text{ N}$$

➤ Resultados y conclusiones:

Muestra	Tolcapone_Methocel K100M_Vivapur 1	Lote	Ref.7	Nº Anal.	
Fecha	19/03/2014				

INCIDENCIA	Parámetro	siglas	unidad	valores experimentales	(t)	media incidencia
Dimensiones	Densidad aparente	Da	g/ml	0,354	3,54	4,33
	Densidad compactada	Dc	g/ml	0,512	5,12	
Compresibilidad	Índice de esponjosidad	Ie	-	0,872	7,27	7,41
	Índice de Carr	IC	%	30,859	6,17	
	Índice de Cohesividad	Icd	N	176,000	8,80	
Deslizamiento / Fluidez	Índice de Hausner	IH	-	1,446	7,77	3,80
	Ángulo de reposo	(α)	°	31,862	3,63	
	Tiempos de deslizamiento	t	seg	36,000	0,00	
Lubricación / Estabilidad	Humedad relativa	%HR	%	3,732	6,27	7,31
	Higroscopicidad	%H	%	3,287	8,36	
Dosificación / Lubricación	Partículas finas (<50 μ)	% Pf	μ	28,203	4,36	3,25
	Índice de Homogenidad	(Iθ)		0,0043	2,15	

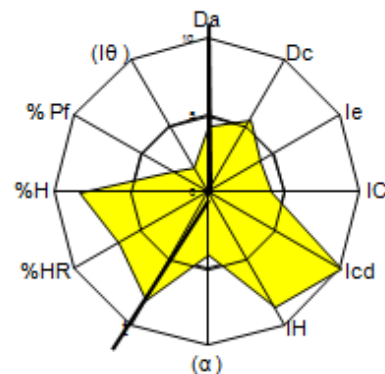


ÍNDICE PARAMÉTRICO	0,58
PERFIL PARAMÉTRICO (media de todos los radios)	5,29
ÍNDICE DE BUENA COMPRESIÓN (IGC)	5,03

Figura 44: Resultados Referencia 7 (SeDeM parcial realizado antes de adicionar los lubricantes y el deslizante).

Muestra	Ref.7	Lote	Form. Final	Nº Anal.	
Fecha	21/03/2014				

INCIDENCIA	Parámetro	siglas	unidad	valores experime- n-tales	(r)	media incidencia
Dimensiones	Densidad aparente	Da	g/ml	0,437	4,37	4,34
	Densidad compactada	Dc	g/ml	0,551	5,51	
Compresibilidad	Índice de esponjosidad	Ie	-	0,473	3,94	6,03
	Índice de Carr	IC	%	20,630	4,14	
	Índice de Cohesividad	Icd	N	352,600	10,00	
Deslizamiento / Fluidez	Índice de Hausner	IH	-	1,261	8,70	6,38
	Ángulo de reposo	(α)	°	29,567	4,09	
	Tiempos de deslizamiento	t	seg	3,667	8,17	
Lubricación/ Estabilidad	Humedad relativa	%HR	%	3,277	6,72	7,56
	Higroscopicidad	%H	%	3,207	8,40	
Dosificación / Lubricación	Partículas finas (<50 μ)	% Pf	μ	36,181	2,76	2,33
	Índice de Homogenidad	(I _H)		0,0038	1,30	



ÍNDICE PARAMÉTRICO	0,50
PERFIL PARAMÉTRICO (media de todos los radios)	5,72
ÍNDICE DE BUENA COMPRESIÓN (IGC)	5,45

Figura 45: Resultados Referencia 7 (SeDeM de la mezcla completa).

Los resultados de Diagrama SeDeM de la Referencia 7 son correctos ofreciendo valores paramétricos que demuestran que la mezcla es apta para su compresión directa.

El Perfil Paramétrico y el Índice de Buena Compresión presentan valores superiores a 5 y el Índice paramétrico presenta un valor igual a 0.5.

Tres medias de incidencia presentan valores superiores a 6 (Compresibilidad, Deslizamiento/Fluidez y Lubricación/Estabilidad).

Por tanto, se ha procedido a la obtención de comprimidos matriciales por vía directa.

La compresión se ha llevado a cabo sin ningún tipo de incidencia.

Controles fisicoquímicos de los comprimidos:

- *Aspecto:*

Se obtienen comprimidos amarillentos oblongos sin ranura.

- Uniformidad de masa:

Los resultados obtenidos para el ensayo de uniformidad de masa se exponen en la **Tabla 21**.

Referencia 7	
Comprimido	Peso (mg)
1	792,80
2	794,00
3	789,50
4	789,86
5	791,00
6	819,10
7	791,10
8	792,80
9	804,40
10	797,00
11	793,40
12	793,10
13	802,00
14	795,00
15	787,80
16	798,90
17	787,98
18	793,90
19	792,800
20	799,00
Media	794,09
Desv estándar	4,63
CV(%)	0,58
Valor máximo	804,4
Valor mínimo	787,8

- Peso teórico del comprimido:
800,00 mg

- Peso medio experimental del
comprimido: 794,09 mg

- Límites de aceptación de las 20
unidades estudiadas: [754,38 mg –
833,79 mg]

Todos los comprimidos ensayados
se encuentran entre los límites de
peso establecidos, así que el
ensayo de uniformidad de masa se
considera correcto.

Tabla 21: Resultados Uniformidad de masa de la Referencia 7.

- *Dureza:*

Los resultados obtenidos para el ensayo de dureza se exponen en la **Tabla 22**:

Referencia 7	
Comprimido	Dureza (N)
1	135
2	134
3	133
4	137
5	130
6	145
7	147
8	144
9	147
10	149
Media	140,1
Desv estándar	6,98
CV (%)	4,98
Valor máximo	149
Valor mínimo	130

Tabla 22: Resultados Dureza de la Referencia 7.

Los valores de resistencia a la rotura están comprendidos entre 130 y 150 N.

- *Ensayo de Disolución:*

Se realiza el ensayo de disolución siguiendo monografía USP36 comprimidos de tolcapone (ver apartado 5.2.1 de la tesis) cuyos resultados se indican en la **Figura 46** y **Figura 47**.

Composition	Ref.7 (Methocel K100M CR 19%)		
Time (min)	% Tolcapone dissolved		
	M1	M2	Mean
0	0,90	0,60	0,75
5	16,60	17,70	17,15
10	27,30	29,00	28,15
15	34,10	35,70	34,90
30	45,60	46,80	46,20
45	51,30	52,40	51,85
60	59,80	60,70	60,25
75	63,10	63,30	63,20
90	65,80	65,50	65,65
105	68,60	67,90	68,25
120	71,50	70,30	70,90
150	76,30	75,40	75,85
180	81,70	80,50	81,10
210	86,10	84,60	85,35
240	89,70	88,00	88,85
270	92,70	90,80	91,75
300	95,30	93,20	94,25
330	97,60	95,30	96,45
360	99,60	97,20	98,40
390	101,30	98,80	100,05
420	102,80	100,20	101,50
450	104,10	101,40	102,75
480	105,20	102,50	103,85
510	106,20	103,40	104,80
540	107,10	104,30	105,70
570	108,00	105,10	106,55
600	108,60	105,90	107,25
630	109,20	106,60	107,90
660	109,70	107,20	108,45
690	110,10	107,50	108,80
720	110,40	107,80	109,10
750	110,70	108,00	109,35
780	110,90	108,20	109,55
810	111,10	108,30	109,70
840	111,20	108,50	109,85
870	111,30	108,60	109,95
900	111,40	108,70	110,05
930	111,50	108,70	110,10
960	111,60	108,90	110,25
990	111,70	109,10	110,40
1020	111,80	109,20	110,50
1050	111,90	109,10	110,50
1080	111,90	109,10	110,50
1110	111,90	109,10	110,50
1140	112,00	109,20	110,60
1170	112,00	109,30	110,65
1200	112,20	109,30	110,75
1230	112,10	109,40	110,75
1260	112,20	109,40	110,80
1290	112,30	109,50	110,90
1320	112,00	109,20	110,60
1350	111,80	109,00	110,40
1380	111,70	108,90	110,30

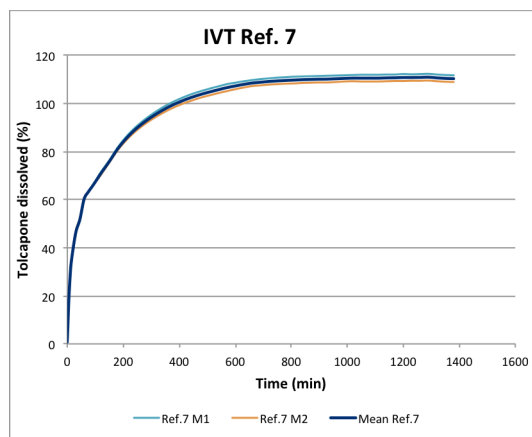


Figura 46 y Figura 47: Resultados del Ensayo de Disolución de la Referencia 7.

Los resultados del ensayo de disolución indican que a tiempo = 6.5 horas (390 minutos) se ha liberado el 100% del principio activo. Se obtiene una liberación del API lenta, pero no lo suficiente como para asegurar una administración de 1 comprimido al día.

Para seguir con esta línea de investigación debería aumentarse la concentración de Methocel® K100M CR con el fin de retardar la liberación del principio activo. Ahora bien, antes de proseguir con esta línea de estudio, se decide explorar las otras dos líneas planteadas para comprobar cuál de las tres es la que ofrece mayores perspectivas de resolución del problema: obtención de una forma farmacéutica sólida de administración oral de liberación lenta que permita la administración de una unidad de dosificación cada 12 o 24 horas.

8) **Referencias 10 y 11:**

Estas formulaciones pertenecen a la línea de investigación 2, en las que se utiliza una matriz hidrófila de hinchamiento limitado, para la cual se emplea Carbómero 971 (concretamente, Carbopol® 971) que es el excipiente típico para la obtención de este tipo de comprimidos matriciales de liberación lenta por este mecanismo funcional.

➤ Objetivo:

Estas formulaciones contienen una concentración de Carbopol® 971 del 30%. Simultáneamente, se añade ácido cítrico y glicina como acidificantes y reguladores funcionales del hinchamiento limitado y de la solubilización del principio activo, Vivapur® 102 como diluyente, talco y ácido esteárico como lubricantes y Aerosil® 200 como deslizante (**Tabla 23**). Se sustituye el estearato de magnesio por ácido esteárico con el fin de evitar en la formulación la presencia de cationes metálicos (Mg) que puedan degradar las dispersiones de carbómero, disminuyendo su funcionalidad.

➤ Fórmulas:

Composición	Ref.10		Ref.11	
	%	Peso real	%	Peso real
Tolcapone	37.5%	75.00 g	—	—
Ácido Cítrico	2.0%	4.0204 g	2.0%	1.0034 g
Glicina	0.2%	0.4060 g	0.2%	0.1050 g
Carbopol® 971	30.0%	60.01 g	30.0%	15.01 g
Vivapur® 102	22.3%	44.61 g	22.3%	11.15 g
Talco	4.8%	9.6079 g	4.8%	2.4027 g
Ácido esteárico	3.0%	6.0264 g	3.0%	0.1026 g
Aerosil® 200	0.2%	0.4066 g	0.2%	1.5053 g

Tabla 23: Composición Referencias 10 y 11.

La Referencia 11 no contiene principio activo ya que es un placebo cuya finalidad es la puesta a punto del método analítico desarrollado para efectuar el ensayo de disolución. No se realiza el Diagrama SeDeM.

➤ Procedimiento:

Se pesan los componentes de la fórmula.

Preparación Mezcla 1

Se mezclan en un mortero el Tolcapone, el ácido cítrico y la glicina.

Se tamizan por tamiz de 0.8 mm de luz de malla.

Preparación Mezcla 2

Se tamiza el Carbopol® 971 por tamiz de 1.00 mm de luz de malla.

Se mezclan el Vivapur® 102, el talco, el Aerosil® 200, el ácido esteárico y el Carbopol® 971 en el bombo biconico durante 10 minutos a 20 rpm.

Se tamiza la mezcla por tamiz de 0.9 mm de luz de malla.

Preparación Mezcla Final

Se incorpora la Mezcla 2 a la Mezcla 1 y se mezcla en el bombo biconico durante 10 minutos a 20 rpm.

Se tamiza la mezcla por tamiz de 0.8 mm de luz de malla.

Se procede a la realización del Diagrama SeDeM (**Figura 48**) y posterior compresión de la mezcla.

Se comprime en la máquina de comprimir excéntrica con los punzones de 19x10 mm sin ranura.

Las especificaciones de compresión son las siguientes:

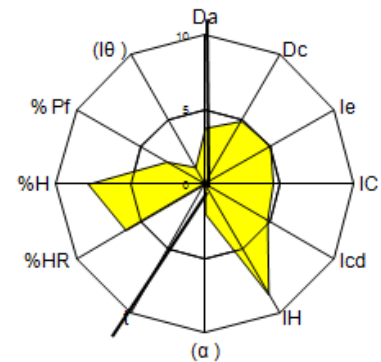
$$\text{Peso (mg)} = 800 \text{ mg} \pm 5\%$$

$$\text{Dureza} = 130-150 \text{ N}$$

➤ Resultados y conclusiones:

Muestra	Ref.10	Lote	Form. Final	Nº Anal.	
Fecha	08/04/2014				

INCIDENCIA	Parámetro	siglas	unidad	valores experime n-tales	(r)	media incidencia
Dimensiones	Densidad aparente	Da	g/ml	0,375	3,75	4,31
	Densidad compactada	Dc	g/ml	0,486	4,86	
Compresibilidad	Índice de esponjosidad	Ie	-	0,609	5,08	4,82
	Índice de Carr	IC	%	22,840	4,57	
	Índice de Cohesividad	Icd	N	96,600	4,83	
Deslizamiento / Fluidez	Índice de Hausner	IH	-	1,296	8,52	3,50
	Ángulo de reposo	(α)	°	40,079	1,98	
	Tiempos de deslizamiento	t	seg	NA	0,00	
Lubrificación/ Estabilidad	Humedad relativa	%HR	%	3,831	6,17	7,03
	Higroscopicidad	%H	%	4,232	7,88	
Dosificación / Lubrificación	Partículas finas (<50 μ)	% Pf	μ	35,124	2,98	2,14
	Índice de Homogenidad	(I _H)		0,0026	1,30	



ÍNDICE PARAMÉTRICO	0,33
PERFIL PARAMÉTRICO (media de todos los radios)	4,33
ÍNDICE DE BUENA COMPRESIÓN (IGC)	4,12

Figura 48: Resultados Referencia 10.

El Perfil Paramétrico y el Índice de Buena Compresión presentan valores algo superiores a 4 pero por debajo del 5 mínimo valor de aceptación.

Solamente una media de incidencia presenta valores superiores a 5 (Lubricación/Estabilidad).

Aunque los valores del Diagrama SeDeM no son óptimos se decide proseguir con la compresión para la obtención de comprimidos con el fin de valorar el tiempo de disolución, lo cual es posible al tener valores paramétricos próximos al mínimo exigible.

Efectivamente, la compresión se ha llevado a cabo sin ningún tipo de incidencia.

Controles fisicoquímicos de los comprimidos:

- *Aspecto:*

Se obtienen comprimidos amarillentos oblongos sin ranura.

- *Uniformidad de masa:*

Los resultados obtenidos para el ensayo de uniformidad de masa se exponen en la **Tabla 24**.

Referencia 10	
Comprimido	Peso (mg)
1	791,99
2	787,12
3	789,50
4	788,98
5	793,00
6	811,76
7	793,00
8	794,88
9	805,55
10	794,94
11	789,22
12	793,10
13	807,87
14	798,99
15	785,65
16	798,93
17	789,43
18	794,55
19	792,450
20	800,00
Media	795,05
Desv estándar	6,97
CV(%)	0,88
Valor máximo	811,76
Valor mínimo	785,65

- Peso teórico del comprimido:
800,00 mg

- Peso medio experimental del
comprimido: 795,05 mg

- Límites de aceptación de las 20
unidades estudiadas: [755,29 mg –
834,80 mg]

Todos los comprimidos ensayados
se encuentran entre los límites de
peso establecidos, así que el
ensayo de uniformidad de masa se
considera correcto.

Tabla 24: Resultados Uniformidad de masa de la Referencia 10.

- *Dureza:*

Los resultados obtenidos para el ensayo de dureza se exponen en la **Tabla 25**.

Referencia 10	
Comprimido	Dureza (N)
1	133
2	134
3	130
4	144
5	132
6	146
7	147
8	144
9	148
10	149
Media	140,7
Desv estándar	7,50
CV(%)	5,33
Valor máximo	149,00
Valor mínimo	130

Tabla 25: Resultados Dureza de la Referencia 10.

Los valores de resistencia a la rotura están comprendidos entre 130 y 150 N.

- *Ensayo de Disolución:*

Se realiza el ensayo de disolución siguiendo monografía USP36 de comprimidos de tolcapone (ver apartado 5.2.1 de la tesis), cuyos resultados se indican en la **Figura 49** y **Figura 50**.

Composition	Ref.10 (Carbopol/Citric acid)			
Time (min)	% Tolcapone dissolved			
	M1	M2	M3	Mean
0	0,3	0,3	0,5	0,37
5	0,3	0,4	0,6	0,43
10	0,4	0,5	0,6	0,50
15	0,5	0,5	0,7	0,57
30	0,5	0,5	0,7	0,57
45	0,5	0,5	0,7	0,57
60	27,9	27,3	28,6	27,93
75	27,9	27,4	28,7	28,00
90	28,0	27,5	28,8	28,10
105	28,1	27,6	28,9	28,20
120	28,2	27,6	29,0	28,27
150	28,5	27,9	29,5	28,63
180	29,0	28,4	30,1	29,17
210	29,6	29,0	30,7	29,77
240	30,2	29,6	31,3	30,37
270	30,8	30,3	31,8	30,97
300	31,6	30,9	32,5	31,67
330	32,4	31,5	33,3	32,40
360	33,3	32,2	34,6	33,37
390	34,2	32,9	35,8	34,30
420	35,0	33,8	36,8	35,20
450	35,7	34,6	37,8	36,03
480	36,6	35,5	38,8	36,97
510	37,6	36,4	39,8	37,93
540	38,7	37,2	40,6	38,83
570	39,5	38,2	41,6	39,77
600	40,4	39,0	42,9	40,77
630	41,3	39,9	43,9	41,70
660	42,2	40,8	45,1	42,70
690	43,0	41,9	46,1	43,67
720	43,8	42,7	47,1	44,53
750	44,5	43,5	48,0	45,33
780	45,3	44,3	48,9	46,17
810	46,1	45,2	49,8	47,03
840	47,0	46,2	50,7	47,97
870	47,8	47,2	51,6	48,87
900	48,6	48,1	52,4	49,70
930	49,4	48,9	53,4	50,57
960	50,1	49,8	54,3	51,40
990	50,9	50,4	55,3	52,20
1020	51,8	51,1	56,1	53,00
1050	52,6	51,9	57,0	53,83
1080	53,5	52,6	57,8	54,63
1110	54,5	53,2	58,4	55,37
1140	55,2	54,0	59,2	56,13
1170	55,9	54,8	59,9	56,87
1200	56,6	55,5	60,6	57,57
1230	57,3	56,2	61,2	58,23
1260	58,1	56,9	61,8	58,93
1290	59,0	57,5	62,4	59,63
1320	59,6	58,1	62,9	60,20
1350	60,2	58,5	63,5	60,73
1380	60,8	59,1	64,1	61,33

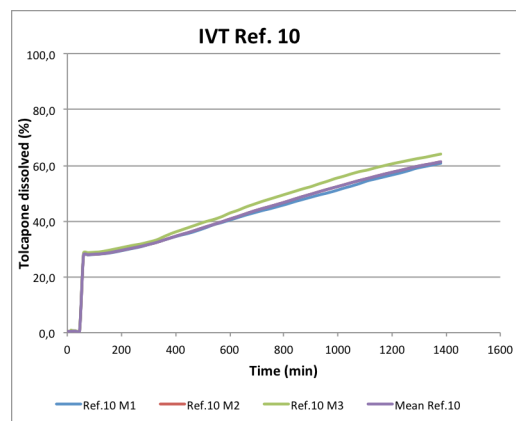


Figura 49 y Figura 50: Resultados del Ensayo de Disolución de la Referencia 10.

Los resultados del ensayo de Disolución indican que a tiempo = 8 horas (480 minutos) se ha liberado tan solo el 35% del principio activo y casi el 30% a la primera hora de iniciado el ensayo de disolución con un tiempo de latencia superior a 30 minutos.

Estos resultados en la cinética de disolución de tolcapone demuestran que, para este principio activo, resultaría extremadamente difícil obtener un comprimido matricial de hinchamiento limitado que se ajustara a los

objetivos previstos, por lo que parece lógico descartar esta línea de investigación.

9) **Referencia 12:**

Estas formulaciones pertenecen a la línea de investigación 3, en las que se utiliza una matriz hidrófoba, empleando un excipiente lipófilo de uso habitual en este tipo de formas farmacéuticas como es el Gliceril Behenato (concretamente, Compritol® 888).

➤ **Objetivo:**

Estas formulaciones contienen una concentración de Compritol® 888 del 18.75%. También se añade Vivapur® 102 como diluyente, talco y estearato magnésico como lubricantes y Aerosil® 200 como deslizante.

➤ **Fórmulas:**

Composición	Ref.12	
	%	Peso real
Tolcapone	37.50%	75.00 g
Compritol® 888	18.75%	37.50 g
Vivapur® 102	43.75%	87.51 g
Talco	0.12%	0.2406 g
Estearato Magnésico	0.05%	0.1004 g
Aerosil® 200	0.30%	0.6003 g

Tabla 26: Composición Referencia 12.

➤ **Procedimiento:**

Se pesan los componentes de la fórmula.

Se tamizan por tamiz de 0.8 mm de luz de malla.

Se mezclan en el bombo bicónico durante 10 minutos a 20 rpm.

Se procede a la realización del Diagrama Sede cuyos resultados se exponen en la **Figura 51** y posterior compresión de la mezcla.

Se comprime en la máquina de comprimir excéntrica con los punzones de 19x10 mm sin ranura.

Las especificaciones de compresión son las siguientes:

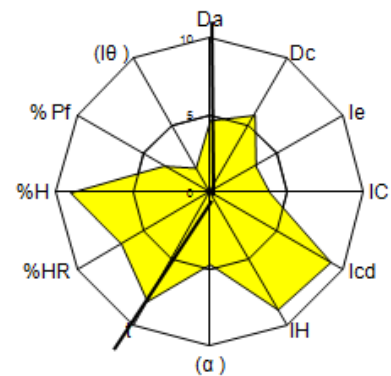
$$\text{Peso (mg)} = 800 \text{ mg} \pm 5\%$$

$$\text{Dureza} = 130\text{-}150 \text{ N}$$

➤ Resultados y conclusiones:

Muestra	Referencia 12	Lote	Fórmula final	Nº Anal.	
Fecha	25/04/2014				

INCIDENCIA	Parámetro	siglas	unidad	valores experime n-tales	(r)	media incidencia
Dimensiones	Densidad aparente	Da	g/ml	0,470	4,70	5,27
	Densidad compactada	Dc	g/ml	0,583	5,83	
Compresibilidad	Índice de esponjosidad	Ie	-	0,412	3,43	5,45
	Índice de Carr	IC	%	19,383	3,88	
	Índice de Cohesividad	Icd	N	181,000	9,05	
Deslizamiento / Fluidez	Índice de Hausner	IH	-	1,240	8,80	7,21
	Ángulo de reposo	(α)	°	26,662	4,67	
	Tiempos de deslizamiento	t	seg	3,667	8,17	
Lubricación / Estabilidad	Humedad relativa	%HR	%	3,333	6,67	7,87
	Higroscopicidad	%H	%	1,867	9,07	
Dosificación / Lubricación	Partículas finas (<50 μ)	%Pf	μ	32,626	3,47	2,66
	Índice de Homogenidad	(I θ)		0,0037	1,85	



ÍNDICE PARAMÉTRICO	0,50
PERFIL PARAMÉTRICO (media de todos los radios)	5,80
ÍNDICE DE BUENA COMPRESIÓN (IGC)	5,52

Figura 51: Resultados Referencia 12.

Los resultados del Diagrama SeDeM de la Referencia 12 son correctos.

El Perfil Paramétrico y el Índice de Buena Compresión presentan valores superiores a 5, mínimo valor de aceptabilidad. También el Índice Paramétrico tiene un valor suficientemente correcto (0.50).

Cuatro medias de incidencia presentan valores superiores a 5 (Dimensiones, Compresibilidad, Deslizamiento/Fluidez y Lubricación/Estabilidad).

La compresión se ha llevado a cabo sin ningún tipo de incidencia.

Controles fisicoquímicos de los comprimidos:

- *Aspecto:*

Se obtienen comprimidos amarillentos oblongos sin ranura.

- *Uniformidad de masa:*

Los resultados obtenidos para el ensayo de uniformidad de masa se exponen en la **Tabla 27**.

Referencia 12	
Comprimido	Peso (mg)
1	792,34
2	791,01
3	787,77
4	788,88
5	793,00
6	812,00
7	799,09
8	795,56
9	806,76
10	801,22
11	785,55
12	792,12
13	807,44
14	799,99
15	786,86
16	799,76
17	786,36
18	795,15
19	794,240
20	801,01
Media	795,81
Desv estándar	7,48
CV(%)	0,94
Valor máximo	812,00
Valor mínimo	785,55

- Peso teórico del comprimido:
800,00 mg

- Peso medio experimental del
comprimido: 795,81 mg

- Límites de aceptación de las 20
unidades estudiadas: [756,201 mg
– 835,60 mg]

Todos los comprimidos ensayados
se encuentran entre los límites de
peso establecidos, así que el
ensayo de uniformidad de masa se
considera correcto.

Tabla 27: Resultados Uniformidad de masa de la Referencia 12.

- *Dureza:*

Los resultados obtenidos para el ensayo de dureza se exponen en la **Tabla 28**:

Referencia 12	
Comprimido	Dureza (N)
1	132
2	133
3	145
4	142
5	144
6	148
7	139
8	140
9	144
10	142
Media	140,9
Desv estándar	5,11
CV(%)	3,63
Valor máximo	148
Valor mínimo	132

Tabla 28: Resultados Dureza de la Referencia 12.

Los valores de resistencia a la rotura están comprendidos entre 130 y 150 N.

- *Ensayo de Disolución:*

Se realiza el ensayo de disolución siguiendo monografía USP36 de comprimidos de Tolcapone (ver apartado 5.2.1 de la tesis), cuyos resultados se indican en la **Figura 52** y **Figura 53**.

Composition Time (min)	Ref.12 (Compritol 888)						
	% Tolcapone dissolved						
	M1	M2	M3	M4	M5	M6	Mean
0	0,10	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,02
5	1,90	1,90	1,70	1,70	1,60	1,80	1,77
10	3,50	3,40	3,10	3,20	3,20	3,30	3,28
15	4,70	4,60	4,20	4,30	4,30	4,50	4,43
30	6,90	7,00	6,30	6,50	6,50	6,70	6,65
45	8,20	8,30	7,50	7,80	7,90	7,90	7,93
60	9,20	9,40	8,50	8,70	8,80	8,90	8,92
75	10,10	10,30	9,30	9,60	9,70	9,80	9,80
90	10,80	11,00	10,00	10,20	10,40	10,50	10,48
105	11,50	11,70	10,60	10,80	11,00	11,10	11,12
120	12,00	12,20	11,10	11,40	11,50	11,60	11,63
150	13,10	13,40	12,20	12,40	12,60	12,80	12,75
180	14,10	14,50	13,40	13,40	13,70	13,80	13,82
210	15,20	15,70	14,50	14,40	14,70	14,90	14,90
240	16,30	16,90	15,60	15,40	15,80	15,90	15,98
270	17,50	18,10	16,70	16,40	16,80	16,90	17,07
300	18,60	19,10	17,80	17,30	17,90	17,90	18,10
330	19,70	20,20	19,00	18,30	18,90	18,90	19,17
360	20,80	21,20	20,00	19,40	19,90	19,90	20,20
390	21,80	22,30	21,00	20,40	20,90	21,00	21,23
420	22,70	23,40	22,00	21,40	21,90	22,00	22,23
450	23,70	24,50	23,00	22,40	23,00	23,10	23,28
480	24,70	25,70	24,00	23,50	24,00	24,20	24,35
510	25,70	27,10	25,00	24,50	25,00	25,40	25,45
540	26,70	28,70	26,00	25,60	26,00	26,80	26,63
570	27,60	30,40	27,00	26,60	27,10	28,10	27,80
600	28,60	32,20	28,10	27,70	28,10	29,60	29,05
630	29,60	33,90	29,20	28,80	29,30	31,10	30,32
660	30,60	35,40	30,30	29,90	30,60	32,60	31,57
690	31,50	37,00	31,40	31,00	32,10	34,30	32,88
720	32,60	38,50	32,50	32,10	33,60	36,00	34,22
750	33,70	39,90	33,70	33,30	35,20	37,80	35,60
780	34,80	41,40	34,90	34,50	36,80	39,60	37,00
810	35,90	42,80	36,00	35,70	38,40	41,50	38,38
840	37,10	44,20	37,20	36,90	40,00	43,50	39,82
870	38,40	45,60	38,40	38,30	41,60	45,50	41,30
900	39,70	47,00	39,80	39,70	43,30	47,40	42,82
930	40,90	48,40	41,30	41,10	44,90	49,20	44,30
960	42,10	49,70	42,70	42,50	46,30	50,90	45,70
990	43,30	51,20	44,10	43,90	47,70	52,30	47,08
1020	44,70	52,60	45,40	45,30	49,10	54,00	48,52
1050	45,90	53,90	46,70	46,70	50,30	55,60	49,85
1080	47,20	55,30	48,00	48,00	51,50	57,10	51,18
1110	48,60	56,50	49,30	49,20	52,70	58,50	52,47
1140	50,00	57,70	50,60	50,40	53,80	59,70	53,70
1170	51,20	59,40	51,80	51,50	54,80	60,80	54,92
1200	52,50	61,30	53,00	52,60	55,90	62,00	56,22
1230	53,80	63,10	54,20	53,70	56,90	63,10	57,47
1260	55,10	64,80	55,90	54,70	57,90	64,10	58,75
1290	56,20	66,40	57,50	55,70	58,90	65,10	59,97
1320	57,40	67,90	58,90	56,70	59,90	66,00	61,13
1350	58,40	69,30	60,20	57,60	60,70	67,00	62,20
1380	59,20	70,50	61,20	58,20	61,50	67,70	63,05
1410	60,00	71,60	62,20	58,80	62,20	68,40	63,87
1440	60,80	72,60	63,10	59,30	62,90	69,10	64,63

Figura 52: Resultados del Ensayo de Disolución de la Referencia 12.

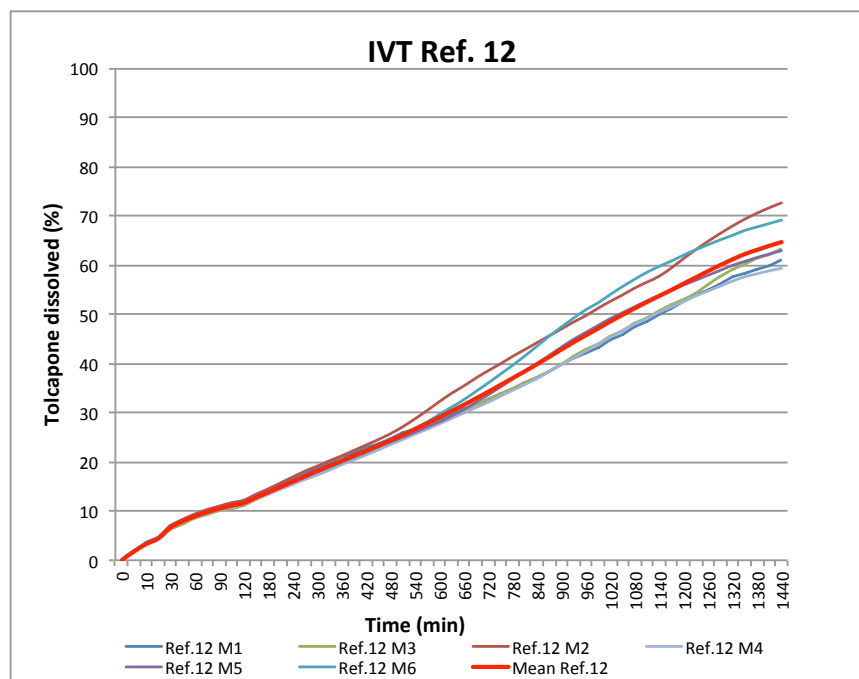


Figura 53: Resultados del Ensayo de Disolución de la Referencia 12.

Los resultados del ensayo de disolución indican que a tiempo = 8 horas (480 minutos) se ha liberado tan solo el 25% del principio activo.

Se trata de una cinética extremadamente lenta, probablemente debida a la alta insolubilidad del tolcapone, la cual unida a la característica lipófila del comprimido matricial hace que sea muy difícil obtener una cinética de disolución adecuada a los objetivos planteados.

En consecuencia, se descarta el uso de este polímero y de esta línea de investigación al no obtener el medicamento que se desea.

10) Referencias 13, 14, 15, 16 y 17:

Estas formulaciones pertenecen a la línea de investigación 1, basada en la formulación de una matriz hidrófila de hinchamiento ilimitado, cuyo excipiente matricial es la hidroxipropilmetilcelulosa (concretamente, Methocel® K100M CR). Esta línea es la de elección ya que es con la que parece viable obtener el objetivo previsto para la liberación lenta adecuada para tolcapone.

➤ Objetivo:

Tras los resultados del ensayo de disolución de la Referencia 7 se decide aumentar la concentración de Methocel[®] K100M CR con el fin de hacer más lenta la liberación del principio activo.

Se prueban diferentes concentraciones de Methocel[®] K100M CR (**Tabla 29** y **Tabla 30**) con el fin de obtener un perfil de disolución en el que un 80% del principio activo esté liberado a las 8 horas del inicio del ensayo, lo que según especificaciones USP36 establecidas para monografías de medicamentos de liberación prolongada en formas farmacéuticas sólidas de administración oral, corresponde a una liberación adecuada para la administración de una unidad cada 24 horas “in vivo”.

También se fabrica una Referencia sin Methocel[®] K100M CR (Referencia 18) con el fin de compararla con el resto de referencias y estudiar el comportamiento de éstas.

Se añade Vivapur[®] 102 como diluyente, talco y estearato magnésico como lubricantes y Aerosil[®] 200 como deslizante.

➤ Fórmulas:

Composición	Ref.13		Ref.14		Ref.15	
	%	Peso real	%	Peso real	%	Peso real
Tolcapone	37.5%	75.06 g	37.5%	75.01 g	37.5%	18.78 g
Methocel® K100M CR	29.00%	58.04 g	35.00%	70.05 g	23.00%	11.51 g
Vivapur® 102	33.03%	66.06 g	27.03%	54.07 g	39.03%	19.50 g
Talco	0.12%	0.2406 g	0.12%	0.24556 g	0.12%	0.60282 g
Estearato Magnésico	0.05%	0.1010 g	0.05%	0.10500 g	0.05%	0.02571 g
Aerosil® 200	0.3%	0.6005 g	0.3%	0.60482 g	0.3%	0.15241 g

Tabla 29: Composición Referencias 13, 14 y 15

Composición	Ref.16		Ref.17		Ref.18	
	%	Peso real	%	Peso real	%	Peso real
Tolcapone	37.5%	18.75 g	37.5%	18.75 g	37.5%	9.3763 g
Methocel® K100M CR	26.00%	13.00 g	20.00%	10.00 g	—	—
Vivapur® 102	36.03%	18.01 g	42.03%	21.03 g	62.03%	15.5180 g
Talco	0.12%	0.0626 g	0.12%	0.0252 g	0.12%	0.0321 g
Estearato Magnésico	0.05%	0.02540g	0.05%	0.1515 g	0.05%	0.0125 g
Aerosil® 200	0.30%	0.1518 g	0.30%	0.0608 g	0.30%	0.0780 g

Tabla 30: Composición Referencias 16, 17 y 18.➤ Procedimiento:

Se pesan los componentes de la fórmula.

Se tamizan por tamiz de 0.8 mm de luz de malla.

Se mezclan en el bombo biconico durante 10 minutos a 20 rpm.

Se procede a la realización del diagrama SedeM, cuyos resultados se indican en la **Figura 54** para la Referencia 13 y en la **Figura 57** para la Referencia 14 y posterior compresión de la mezcla.

Se comprime en la máquina de comprimir excéntrica con los punzones de 19x10 mm sin ranura.

Las especificaciones de compresión son las siguientes:

$$\text{Peso (mg)} = 800 \text{ mg} \pm 5\%$$

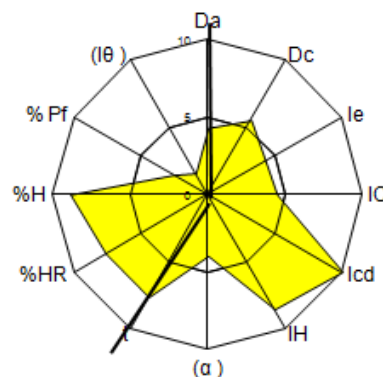
$$\text{Dureza} = 130\text{-}150 \text{ N}$$

➤ Resultados y conclusiones:

Referencia 13:

Muestra	Ref.13	Lote	Form. Final	Nº Anal.	
Fecha	06/05/2014				

INCIDENCIA	Parámetro	siglas	unidad	valores experi- n-tales	(r)	media incidencia
Dimensiones	Densidad aparente	Da	g/ml	0,432	4,32	4,94
	Densidad compactada	Dc	g/ml	0,555	5,55	
Compresibilidad	Índice de esponjosidad	Ie	-	0,513	4,28	6,24
	Índice de Carr	IC	%	22,162	4,43	
	Índice de Cohesividad	Icd	N	456,000	10,00	
Deslizamiento / Fluidez	Índice de Hausner	IH	-	1,285	8,58	6,74
	Ángulo de reposo	(α)	°	30,128	3,97	
	Tiempos de deslizamiento	t	seg	4,667	7,67	
Lubricación/ Estabilidad	Humedad relativa	%HR	%	2,375	7,63	8,25
	Higroscopicidad	%H	%	2,243	8,88	
Dosificación / Lubricación	Partículas finas (<50 μ)	%Pf	μ	37,212	2,56	2,08
	Índice de Homogenidad	(Iθ)		0,0032	1,60	



ÍNDICE PARAMÉTRICO	0,50
PERFIL PARAMÉTRICO (media de todos los radios)	5,79
ÍNDICE DE BUENA COMPRESIÓN (IGC)	5,51

Figura 54: Resultados Referencia 13.

Los resultados del Diagrama SeDeM de la Referencia 13 son correctos.

El Perfil Paramétrico y el Índice de Buena Compresión presentan valores superiores a 5. También el Índice Paramétrico presenta un valor adecuado de 0.5.

Tres medias de incidencia presentan valores superiores a 6 (Compresibilidad, Deslizamiento/Fluidez y Lubrificación/Estabilidad).

La compresión se ha llevado a cabo sin ningún tipo de incidencia.

Controles fisicoquímicos de los comprimidos:

- *Aspecto:*

Se obtienen comprimidos amarillentos oblongos sin ranura.

- *Uniformidad de masa:*

Los resultados obtenidos para el ensayo de uniformidad de masa se exponen en la **Tabla 31**.

Referencia 13	
Comprimido	Peso (mg)
1	791,31
2	794,56
3	799,14
4	785,85
5	792,11
6	803,03
7	799,19
8	786,15
9	805,14
10	807,17
11	798,98
12	800,01
13	809,12
14	795,13
15	812,10
16	795,13
17	788,89
18	799,76
19	797,980
20	798,65
Media	797,97
Desv estándar	7,16
CV(%)	0,90
Valor máximo	812,10
Valor mínimo	785,85

- Peso teórico del comprimido:
800,00 mg

- Peso medio experimental del comprimido: 797,97 mg

- Límites de aceptación de las 20 unidades estudiadas: [758,07 mg – 837,86 mg]

Todos los comprimidos ensayados se encuentran entre los límites de peso establecidos, así que el ensayo de uniformidad de masa se considera correcto.

Tabla 31: Resultados Uniformidad de masa de la Referencia 13.

- *Dureza:*

Los resultados obtenidos para el ensayo de dureza se exponen en la **Tabla 32**.

Referencia 13	
Comprimido	Dureza (N)
1	134
2	131
3	142
4	144
5	136
6	138
7	140
8	140
9	141
10	142
Media	138,8
Desv estándar	4,05
CV(%)	2,92
Valor máximo	144,00
Valor mínimo	131,00

Tabla 32: Resultados Dureza de la Referencia 13.

Los valores de resistencia a la rotura están comprendidos entre 130 y 150 N.

- *Ensayo de Disolución:*

Se realiza el ensayo de disolución siguiendo monografía USP36 de comprimidos de Tolcapone (ver apartado 5.2.1 de la tesis), cuyos resultados se indican en la **Figura 55 y Figura 56**.

Composition	Ref.13 (Methocel K100M CR 29%)			
Time (min)	% Tolcapone dissolved			
	M1	M2	M3	Mean
0	0,00	0,00	0,00	0,00
5	5,10	3,10	4,80	4,33
10	9,70	6,60	9,00	8,43
15	11,90	9,00	11,10	10,67
30	15,70	13,40	14,60	14,57
45	17,60	15,70	16,60	16,63
60	19,30	17,80	18,40	18,50
75	20,40	19,20	19,60	19,73
90	21,30	20,40	20,60	20,77
105	22,10	21,40	21,40	21,63
120	23,00	22,40	22,20	22,53
150	24,70	24,40	24,00	24,37
180	26,20	26,10	25,50	25,93
210	27,50	27,70	27,00	27,40
240	28,90	29,20	28,40	28,83
270	30,30	30,60	29,80	30,23
300	32,00	31,90	31,10	31,67
330	33,80	33,30	32,90	33,33
360	35,60	35,10	34,80	35,17
390	37,30	36,80	36,40	36,83
420	38,90	38,40	38,20	38,50
450	40,70	40,20	40,00	40,30
480	42,50	41,80	41,90	42,07
510	44,60	43,50	43,90	44,00
540	46,50	45,20	45,90	45,87
570	48,40	46,80	47,90	47,70
600	50,40	48,30	49,80	49,50
630	52,40	49,90	51,80	51,37
660	54,40	51,40	53,90	53,23
690	56,40	52,90	55,90	55,07
720	58,30	54,40	58,00	56,90
750	60,10	55,90	60,00	58,67
780	61,70	57,40	62,00	60,37
810	63,30	59,00	64,00	62,10
840	64,80	60,50	66,10	63,80
870	66,20	62,10	68,10	65,47
900	67,50	63,50	70,00	67,00
930	68,80	65,10	71,80	68,57
960	70,00	66,60	73,30	69,97
990	71,20	68,00	74,80	71,33
1020	72,30	69,50	76,20	72,67
1050	73,40	71,00	77,70	74,03
1080	74,60	72,50	79,30	75,47
1110	76,00	73,90	80,90	76,93
1140	77,40	75,30	82,60	78,43
1170	78,70	76,60	84,10	79,80
1200	80,00	78,00	85,70	81,23
1230	80,90	79,20	87,20	82,43
1260	82,00	80,40	88,50	83,63
1290	83,40	81,70	89,70	84,93
1320	84,50	82,70	90,80	86,00
1350	85,60	83,80	91,70	87,03
1380	86,70	84,80	92,50	88,00
1410	87,80	86,00	93,30	89,03
1440	88,80	87,00	94,10	89,97

Figura 55: Resultados del Ensayo de Disolución de la Referencia 13.

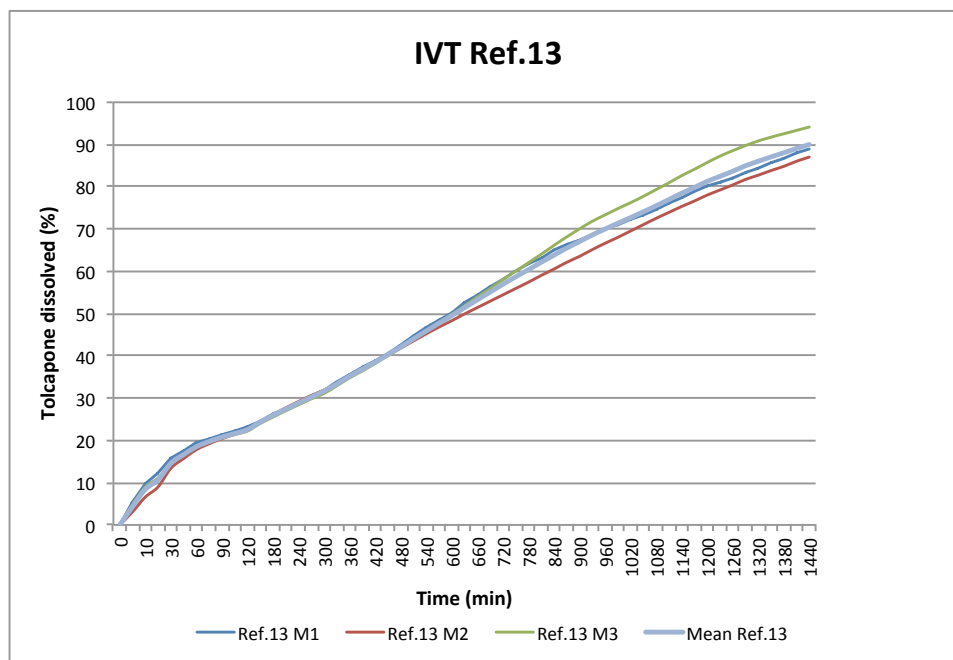


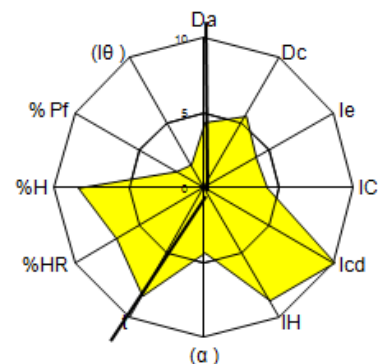
Figura 56: Resultados del Ensayo de Disolución de la Referencia 13.

Los resultados del ensayo de disolución indican que a tiempo = 8 horas (480 minutos) se ha liberado el 42% del principio activo. La liberación del principio activo es demasiado lenta según objetivos establecidos anteriormente. En efecto, para poder tener unos resultados adecuados “in vitro” debería liberarse un mínimo del 80% a las 8 horas de iniciado el ensayo de disolución. La Referencia 13 presenta un perfil cinético muy lento, necesitando un mínimo de 20 horas para llegar a liberar al medio de disolución el 80% de principio activo. Esta extrema lentitud demuestra que la cantidad de excipiente retardante de la liberación Methocel® K100M CR es excesiva, la cual provoca la existencia de una matriz demasiado gelificada que dificulta la difusión del fármaco a su través a la velocidad deseada.

Referencia 14:

Muestra	Ref.14	Lote	Form. Final	N° Anal.	
Fecha	08/05/2014				

INCIDENCIA	Parámetro	siglas	unidad	valores experime n-tales	(r)	media incidencia
Dimensiones	Densidad aparente	Da	g/ml	0,438	4,38	4,96
	Densidad compactada	Dc	g/ml	0,553	5,53	
Compresibilidad	Índice de esponjosidad	le	-	0,475	3,96	6,04
	Índice de Carr	IC	%	20,796	4,16	
	Índice de Cohesividad	Icd	N	436,400	10,00	
Deslizamiento / Fluidez	Índice de Hausner	IH	-	1,263	8,69	7,12
	Ángulo de reposo	(α)	°	28,363	4,33	
	Tiempos de deslizamiento	t	seg	3,333	8,33	
Lubricación/ Estabilidad	Humedad relativa	%HR	%	3,195	6,81	7,62
	Higroscopicidad	%H	%	3,112	8,44	
Dosificación / Lubricación	Partículas finas (<50 μ)	% Pf	μ	39,039	2,19	2,00
	Índice de Homogenidad	(IH)		0,0036	1,80	



ÍNDICE PARAMÉTRICO	0,50
PERFIL PARAMÉTRICO (media de todos los radios)	5,72
ÍNDICE DE BUENA COMPRESIÓN (IGC)	5,44

Figura 57: Resultados Referencia 14.

Los resultados del Diagrama SeDeM de la Referencia 14 son correctos.

El Perfil Paramétrico y el Índice de Buena Compresión presentan valores superiores a 5. También el Índice Paramétrico presenta un valor adecuado de 0.5.

Tres medias de incidencia presentan valores superiores a 6 (Compresibilidad, Deslizamiento/Fluidez y Lubricación/Estabilidad).

La compresión se ha llevado a cabo sin ningún tipo de incidencia.

Controles fisicoquímicos de los comprimidos:

- Aspecto:

Se obtienen comprimidos amarillentos oblongos sin ranura.

- Uniformidad de masa:

Los resultados obtenidos para el ensayo de uniformidad de masa se exponen en la **Tabla 33**.

Referencia 14	
Comprimido	Peso (mg)
1	792,99
2	801,89
3	803,12
4	798,97
5	797,77
6	802,21
7	798,34
8	802,88
9	807,07
10	809,12
11	792,13
12	803,45
13	805,33
14	799,89
15	806,73
16	799,88
17	789,98
18	795,15
19	801,12
20	801,23
Media	800,46
Desv estándar	5,07
CV(%)	0,63
Valor máximo	809,12
Valor mínimo	789,98

- Peso teórico del comprimido:
800,00 mg

- Peso medio experimental del
comprimido: 800,46 mg

- Límites de aceptación de las 20
unidades estudiadas: [760,37 mg –
840,48 mg]

Todos los comprimidos ensayados
se encuentran entre los límites de
peso establecidos, así que el
ensayo de uniformidad de masa se
considera correcto.

Tabla 33: Resultados Uniformidad de masa de la Referencia 14.

- *Dureza:*

Los resultados obtenidos para el ensayo de dureza se exponen en la **Tabla 34**.

Referencia 14	
Comprimido	Dureza (N)
1	130
2	132
3	144
4	145
5	134
6	137
7	147
8	150
9	149
10	148
Media	141,6
Desv estándar	7,59
CV(%)	5,36
Valor máximo	150,00
Valor mínimo	130,00

Tabla 34: Resultados Dureza de la Referencia 14.

Los valores de resistencia a la rotura están comprendidos entre 130 y 150 N.

- *Ensayo de Disolución:*

Se realiza el ensayo de disolución siguiendo monografía USP36 de comprimidos de Tolcapone (ver apartado 5.2.1 de la tesis), cuyos resultados se indican en las **Figura 58** y **Figura 59**.

Composition	Ref.14 (Methocel K100M CR 35%)			
Time (min)	% Tolcapone dissolved			
	M1	M2	M3	Mean
0	0,00	0,50	0,10	0,20
5	1,90	2,30	2,40	2,20
10	3,60	3,60	4,20	3,80
15	4,80	4,50	5,50	4,93
30	7,20	6,40	7,60	7,07
45	8,80	7,60	8,90	8,43
60	10,40	9,00	10,30	9,90
75	11,30	9,80	11,10	10,73
90	12,10	10,60	11,80	11,50
105	12,70	11,10	12,20	12,00
120	13,40	11,80	12,80	12,67
150	14,80	13,00	14,00	13,93
180	16,00	14,30	15,40	15,23
210	17,50	15,70	16,90	16,70
240	19,20	17,50	18,50	18,40
270	21,00	19,10	19,90	20,00
300	22,60	20,70	21,40	21,57
330	24,20	22,20	22,90	23,10
360	26,00	23,90	24,50	24,80
390	27,90	25,70	26,30	26,63
420	29,90	27,50	28,10	28,50
450	32,00	29,40	30,00	30,47
480	34,00	31,30	32,00	32,43
510	36,20	33,20	33,90	34,43
540	38,40	35,50	35,70	36,53
570	40,50	37,40	37,60	38,50
600	42,60	39,30	39,40	40,43
630	44,70	41,00	41,00	42,23
660	46,80	42,70	42,70	44,07
690	49,00	44,30	44,30	45,87
720	51,10	46,00	45,90	47,67
750	53,30	47,80	47,40	49,50
780	55,40	49,50	48,90	51,27
810	57,60	51,20	50,50	53,10
840	59,80	52,80	51,90	54,83
870	61,90	54,40	53,20	56,50
900	64,10	56,00	54,60	58,23
930	66,20	57,50	55,90	59,87
960	68,30	58,90	57,30	61,50
990	70,40	60,20	58,50	63,03
1020	72,40	61,50	59,80	64,57
1050	74,40	62,70	61,00	66,03
1080	76,50	63,80	62,40	67,57
1110	78,40	64,90	63,80	69,03
1140	80,40	66,00	65,20	70,53
1170	82,40	67,10	66,60	72,03
1200	84,30	68,10	67,80	73,40
1230	86,10	69,10	69,10	74,77
1260	87,70	69,90	70,30	75,97
1290	89,40	70,80	71,50	77,23
1320	90,50	71,70	72,50	78,23
1350	91,60	72,80	73,40	79,27
1380	92,60	73,90	74,40	80,30
1410	93,80	75,00	75,30	81,37
1440	94,90	76,00	76,30	82,40

Figura 58: Resultados del Ensayo de Disolución de la Referencia 14.

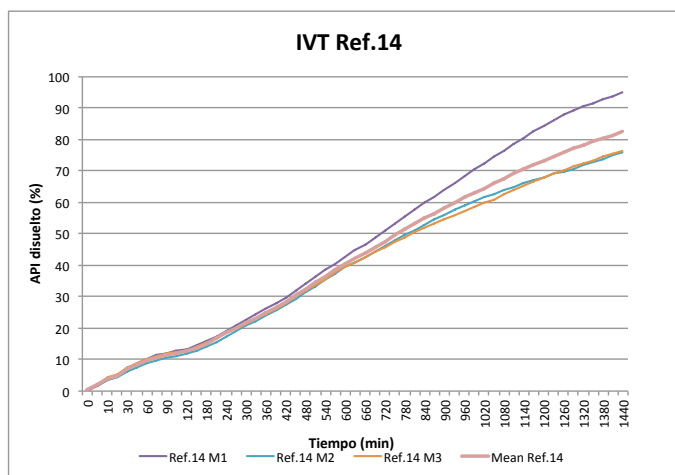


Figura 59: Resultados del Ensayo de Disolución de la Referencia 14.

Los resultados del ensayo de disolución indican que a tiempo = 8 horas (480 minutos) se ha liberado el 32% del principio activo. La liberación del principio activo es demasiado lenta según objetivos establecidos.

Se confirma lo anteriormente observado en la Referencia 13. En este caso, la cantidad de Methocel® K100M CR es superior (35% del peso total del comprimido), lo que provoca que la velocidad de liberación del fármaco sea más lenta: la Referencia 14 necesita unas 23 horas para conseguir liberar el 80% de tolcapone.

Referencia 15:

No se realiza el Diagrama SeDeM por no disponer de suficiente muestra, si bien no resulta necesario ya que si se ha realizado con los peores casos de las formulaciones planteadas, es decir, con aquellas que incorporaban un porcentaje más elevado de Methocel® K100M CR. Dado que las formulaciones peor caso han proporcionado un Diagrama SedeM correcto, lo que indica que son mezclas adecuadas para la compresión por vía directa, el resto de formulaciones también serán adecuadas para su compresión vía directa.

Ello es así al mantener constante su composición para el resto de componentes, a excepción de las variables cantidad de Methocel® K100M CR y cantidad de Vivapur® 102 (este último debe variarse para compensar la variación de Methocel® K100M CR con el fin de disponer siempre de comprimidos con el mismo peso final).

La compresión se ha llevado a cabo sin ningún tipo de incidencia.

Controles fisicoquímicos de los comprimidos:

- *Aspecto:*

Se obtienen comprimidos amarillentos oblongos sin ranura.

- *Uniformidad de masa:*

Los resultados obtenidos para el ensayo de uniformidad de masa se exponen en la **Tabla 35**.

Referencia 15	
Comprimido	Peso (mg)
1	798,99
2	782,12
3	790,99
4	801,12
5	802,22
6	798,99
7	795,56
8	789,67
9	802,12
10	805,66
11	798,67
12	797,34
13	799,54
14	802,12
15	805,44
16	809,78
17	790,87
18	798,56
19	802,12
20	810,34
Media	799,11
Desv estándar	6,85
CV(%)	0,86
Valor máximo	810,34
Valor mínimo	782,12

- Peso teórico del comprimido:
800,00 mg

- Peso medio experimental del comprimido: 799,11 mg

- Límites de aceptación de las 20 unidades estudiadas: [759,15 mg – 839,06 mg]

Todos los comprimidos ensayados se encuentran entre los límites de peso establecidos, así que el ensayo de uniformidad de masa se considera correcto.

Tabla 35: Resultados Uniformidad de masa de la Referencia 15.

- *Dureza:*

Los resultados obtenidos para el ensayo de dureza se exponen en la **Tabla 36**.

Referencia 15	
Comprimido	Dureza (N)
1	140
2	145
3	131
4	133
5	145
6	139
7	149
8	135
9	132
10	133
Media	149
Desv estándar	6,39
CV(%)	4,29
Valor máximo	149,00
Valor mínimo	131,00

Tabla 36: Resultados Dureza de la Referencia 15.

Los valores de resistencia a la rotura están comprendidos entre 130 y 150 N.

- *Ensayo de Disolución:*

Se realiza el ensayo de disolución siguiendo monografía USP36 de comprimidos de Tolcapone (ver apartado 5.2.1 de la tesis), cuyos resultados se indican en la **Figura 60** y **Figura 61**.

Composition	Ref.15 (Methocel K100M CR 23%)			
Time (min)	% Tolcapone dissolved			
	M1	M2	M3	Mean
0	0,60	0,20	0,20	0,33
5	6,30	4,80	6,80	5,97
10	12,00	9,00	12,80	11,27
15	16,40	12,10	16,70	15,07
30	23,20	17,80	23,80	21,60
45	27,00	21,00	28,40	25,47
60	29,90	23,40	31,80	28,37
75	32,50	25,80	34,50	30,93
90	35,00	28,10	36,90	33,33
105	37,40	30,30	39,20	35,63
120	39,80	32,40	41,20	37,80
150	43,90	36,40	45,20	41,83
180	47,60	39,90	48,70	45,40
210	50,90	43,00	52,00	48,63
240	54,00	45,70	55,10	51,60
270	57,20	48,30	58,10	54,53
300	60,40	50,70	61,70	57,60
330	63,70	52,90	64,90	60,50
360	66,90	55,10	67,90	63,30
390	69,60	57,30	70,60	65,83
420	72,20	59,80	73,10	68,37
450	74,50	62,60	75,40	70,83
480	76,70	65,20	77,50	73,13
510	78,80	67,80	79,40	75,33
540	80,60	70,30	81,10	77,33
570	82,20	72,60	82,70	79,17
600	83,60	74,70	84,10	80,80
630	85,10	76,70	85,50	82,43
660	86,60	78,60	86,90	84,03
690	87,80	80,20	88,40	85,47
720	89,20	81,90	89,80	86,97
750	90,50	83,40	91,10	88,33
780	91,70	84,90	92,30	89,63
810	92,90	86,30	93,40	90,87
840	94,00	87,70	94,40	92,03
870	95,10	89,10	95,30	93,17
900	96,10	90,30	96,10	94,17
930	97,00	91,60	96,90	95,17
960	98,00	92,80	97,70	96,17
990	98,90	93,90	98,40	97,07
1020	99,70	95,00	99,10	97,93
1050	100,60	96,00	99,60	98,73
1080	101,60	96,80	100,20	99,53
1110	102,10	97,80	100,60	100,17
1140	102,50	98,70	100,90	100,70
1170	102,70	99,50	101,20	101,13
1200	102,90	100,20	101,50	101,53
1230	103,10	101,00	101,70	101,93
1260	103,20	101,80	101,80	102,27
1290	103,20	102,40	101,80	102,47
1320	103,20	102,80	101,80	102,60
1350	103,20	103,20	101,80	102,73
1380	103,10	103,70	101,70	102,83
1410	103,20	104,10	101,80	103,03
1440	103,30	104,60	101,90	103,27

Figura 60: Resultados del Ensayo de Disolución de la Referencia 15.

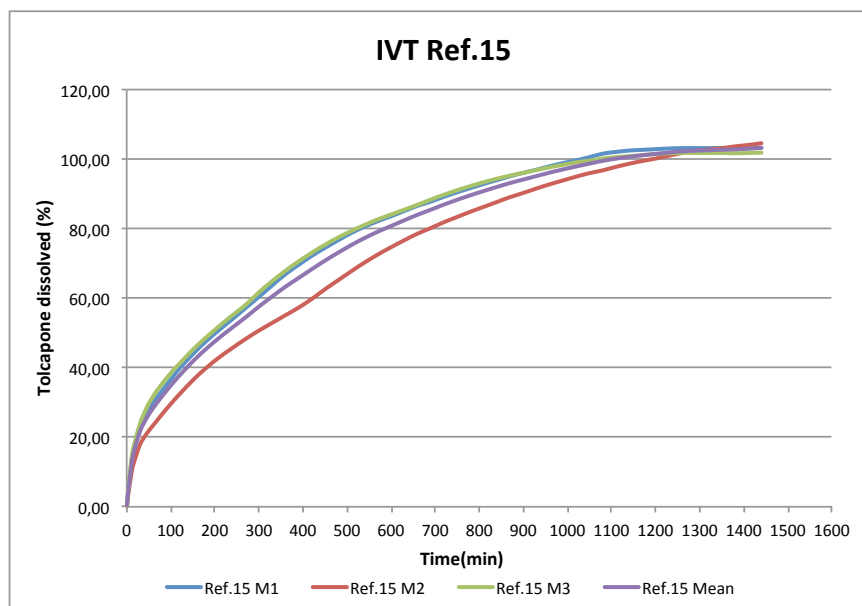


Figura 61: Resultados del Ensayo de Disolución de la Referencia 15.

Los resultados del ensayo de disolución indican que a tiempo = 8 horas (480 minutos) se ha liberado el 73% del principio activo. El perfil de liberación obtenido recrea al teórico pretendido según el objetivo establecido. En efecto, ya se obtiene un perfil cinético lo suficientemente lento, pero dentro del intervalo planteado como objetivo. Además, se obtienen unos valores de liberación lo suficientemente ajustados como para alcanzar niveles plasmáticos terapéuticos de forma rápida que se irán manteniendo a lo largo del tiempo. El hecho de liberar un 73% de formulación a las 8 horas “in vitro” asegura teóricamente la liberación efectiva de todas las dosis “in vivo”.

Finalmente, se confirma el hecho de que a menor porcentaje de Methocel® K100M CR en la formulación, menor lentitud en la liberación del principio activo.

Por lo tanto, se selecciona la Referencia 15 para realizar el estudio farmacocinético en modelo animal.

Referencia 16:

No se realiza el Diagrama SeDeM por no disponer de suficiente muestra, siendo de aplicación también para esta formulación lo indicado para la Referencia 15.

La compresión se ha llevado a cabo sin ningún tipo de incidencia.

Controles fisicoquímicos de los comprimidos:

- *Aspecto:*

Se obtienen comprimidos amarillentos oblongos sin ranura.

- *Uniformidad de masa:*

Los resultados obtenidos para el ensayo de uniformidad de masa se exponen en la **Tabla 37**.

Referencia 16	
Comprimido	Peso (mg)
1	799,89
2	785,33
3	801,23
4	792,45
5	803,13
6	810,25
7	796,98
8	798,43
9	802,12
10	804,12
11	811,21
12	798,34
13	789,13
14	801,12
15	806,22
16	810,11
17	797,21
18	795,55
19	803,12
20	811,34
Media	800,86
Desv estándar	7,11
CV(%)	0,89
Valor máximo	811,34
Valor mínimo	785,33

- Peso teórico del comprimido:
800,00 mg

- Peso medio experimental del
comprimido: 800,86 mg

- Límites de aceptación de las 20
unidades estudiadas: [760,81 mg –
840,90 mg]

Todos los comprimidos ensayados
se encuentran entre los límites de
peso establecidos, así que el
ensayo de uniformidad de masa se
considera correcto.

Tabla 37: Resultados Uniformidad de masa de la Referencia 16.

- *Dureza:*

Los resultados obtenidos para el ensayo de dureza se exponen en la **Tabla 38**.

Referencia 16	
Comprimido	Dureza (N)
1	133
2	145
3	132
4	130
5	131
6	135
7	136
8	132
9	133
10	135
Media	137
Desv estándar	4,24
CV(%)	3,09
Valor máximo	145,00
Valor mínimo	130,00

Tabla 38: Resultados Dureza de la Referencia 16.

Los valores de resistencia a la rotura están comprendidos entre 130 y 150 N.

- *Ensayo de Disolución:*

Se realiza el ensayo de disolución siguiendo monografía USP36 de comprimidos de Tolcapone (ver apartado 2.2.1 de la tesis), cuyos resultados se indican en la **Figura 62** y **Figura 63**.

Composition	Ref.16 (Methocel K100M CR 26%)			
Time (min)	% Tolcapone dissolved			
	M1	M2	M3	Mean
0	0,30	0,00	0,10	0,13
5	5,90	6,50	6,10	6,17
10	12,40	11,90	10,50	11,60
15	16,40	15,90	14,00	15,43
30	23,00	23,00	20,00	22,00
45	26,70	26,80	23,20	25,57
60	29,50	29,70	25,60	28,27
75	31,90	32,10	27,80	30,60
90	34,20	34,40	30,00	32,87
105	36,50	36,60	32,20	35,10
120	38,70	38,60	34,20	37,17
150	42,80	42,50	38,00	41,10
180	46,60	45,80	41,40	44,60
210	50,00	48,70	44,30	47,67
240	53,20	51,40	46,90	50,50
270	56,20	54,10	49,30	53,20
300	59,90	57,30	51,50	56,23
330	63,20	61,00	53,70	59,30
360	66,20	64,10	55,90	62,07
390	68,90	66,80	57,90	64,53
420	71,40	69,60	60,10	67,03
450	73,70	72,30	62,20	69,40
480	75,80	75,00	64,30	71,70
510	77,70	77,40	66,30	73,80
540	79,60	79,60	68,40	75,87
570	81,40	81,70	70,40	77,83
600	83,20	83,60	72,40	79,73
630	84,80	85,50	74,20	81,50
660	86,20	87,30	75,90	83,13
690	87,60	89,00	77,70	84,77
720	88,90	90,50	79,30	86,23
750	90,00	91,90	81,00	87,63
780	91,00	93,30	82,40	88,90
810	92,10	94,70	84,00	90,27
840	93,00	95,90	85,30	91,40
870	94,00	97,20	86,60	92,60
900	95,00	98,20	87,80	93,67
930	96,20	99,40	88,90	94,83
960	97,40	100,40	90,00	95,93
990	98,10	101,90	91,00	97,00
1020	98,60	103,10	92,00	97,90
1050	98,90	103,90	93,10	98,63
1080	99,20	104,50	94,00	99,23
1110	99,30	105,00	94,90	99,73
1140	99,50	105,50	95,80	100,27
1170	99,60	105,90	96,70	100,73
1200	99,80	106,20	97,40	101,13
1230	99,90	106,40	98,20	101,50
1260	100,00	106,60	99,10	101,90
1290	100,00	106,70	99,90	102,20
1320	100,00	106,70	100,50	102,40
1350	99,90	106,80	101,10	102,60
1380	99,80	106,70	101,50	102,67
1410	99,90	106,70	102,10	102,90
1440	100,00	106,90	102,80	103,23

Figura 62: Resultados del Ensayo de Disolución de la Referencia 16.

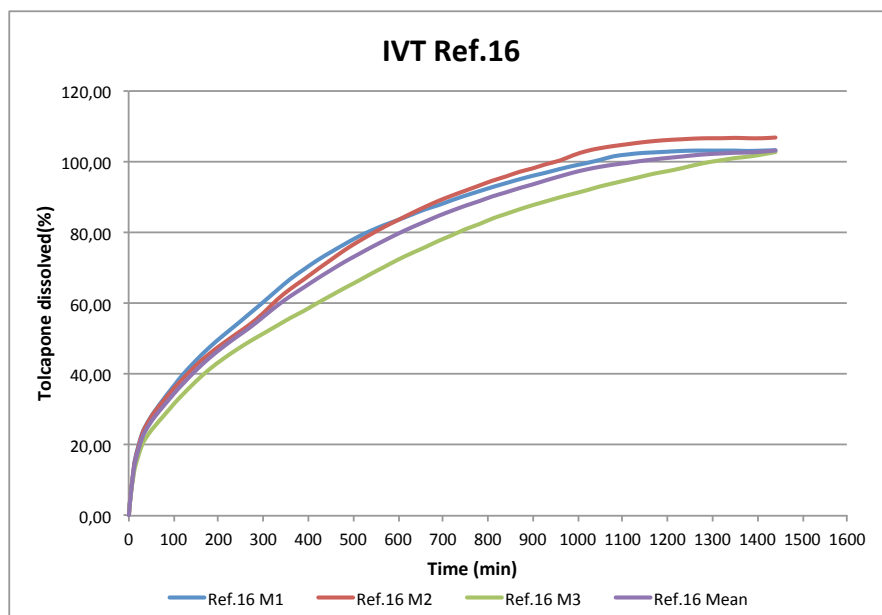


Figura 63: Resultados del Ensayo de Disolución de la Referencia 16.

Los resultados del ensayo de disolución indican que a tiempo = 8 horas (480 minutos) se ha liberado el 71% del principio activo. Se obtienen resultados algo inferiores a la Referencia 15, es decir, se tiene una cinética de liberación más lenta, lo que es compatible con el hecho de existir en la formulación un mayor porcentaje de Methocel® K100M CR (26,0% en la Referencia 16 por 23,0% en la Referencia 15).

En consecuencia, se mantiene la decisión tomada anteriormente, de manera que también se descarta la Referencia 16 para un ensayo con modelo animal por presentar una liberación del principio activo más lenta de lo deseado en condiciones “in vitro”.

Referencia 17:

No se realiza el Diagrama SeDeM por no disponer de suficiente muestra, siendo de aplicación también para esta formulación lo indicado para la Referencia 15.

La compresión se ha llevado a cabo sin ningún tipo de incidencia.

Controles fisicoquímicos de los comprimidos:

- *Aspecto:*

Se obtienen comprimidos amarillentos oblongos sin ranura.

- Uniformidad de masa:

Los resultados obtenidos para el ensayo de uniformidad de masa se exponen en la **Tabla 39**.

Referencia 17	
Comprimido	Peso (mg)
1	800,01
2	798,99
3	795,15
4	798,33
5	796,56
6	799,78
7	810,12
8	809,67
9	805,13
10	802,67
11	810,22
12	811,56
13	805,78
14	802,22
15	807,45
16	799,89
17	795,12
18	801,55
19	801,18
20	799,89
Media	802,56
Desv estándar	5,11
CV(%)	0,64
Valor máximo	811,56
Valor mínimo	795,12

- Peso teórico del comprimido:
800,00 mg

- Peso medio experimental del
comprimido: 802,56 mg

- Límites de aceptación de las 20
unidades estudiadas: [762,43 mg –
842,68 mg]

Todos los comprimidos ensayados
se encuentran entre los límites de
peso establecidos, así que el
ensayo de uniformidad de masa se
considera correcto.

Tabla 39: Resultados Uniformidad de masa de la Referencia 17.

- *Dureza:*

Los resultados obtenidos para el ensayo de dureza se exponen en la **Tabla 40**.

Referencia 17	
Comprimido	Dureza (N)
1	149
2	145
3	142
4	138
5	150
6	149
7	150
8	140
9	141
10	145
Media	149
Desv estándar	4,48
CV(%)	3,01
Valor máximo	150,00
Valor mínimo	138,00

Tabla 40: Resultados Dureza de la Referencia 17.

Los valores de resistencia a la rotura están comprendidos entre 130 y 150 N.

- *Determinación de Riqueza de Tolcapone:*

En este caso, se efectúa la valoración cuantitativa de tolcapone en el comprimido matricial como orientación para confirmar la validez del proceso de fabricación que se está llevando a cabo. El valor de la riqueza en fármaco de los comprimidos es del 96%, lo cual se encuentra dentro de las especificaciones de calidad establecidas ($\geq 95\%$). De esta manera, se confirma que la elaboración de la forma farmacéutica es adecuada y proporciona resultados correctos. En la **Figura 64** se muestra el cromatograma representativo del ensayo realizado.

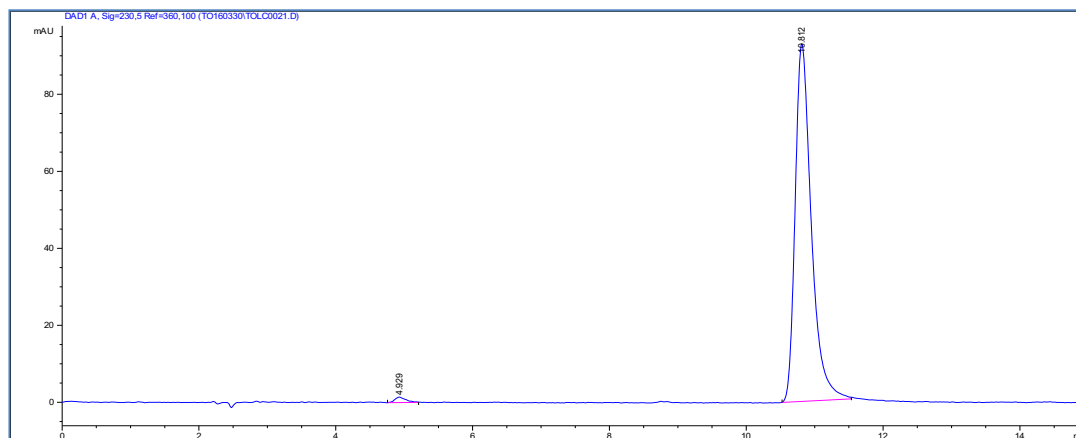


Figura 64: Cromatograma del ensayo de Pureza de la Referencia 17.

- *Ensayo de Disolución:*

Se realiza el ensayo de disolución siguiendo monografía USP36 de comprimidos de Tolcapone (ver apartado 5.2.1 de la tesis), cuyos resultados se indican en las **Figura 65** y **Figura 66**.

Composition	Ref.17 (Methocel K100M CR 20%)		
Time (min)	% Tolcapone dissolved		
	M1	M2	Mean
0	0,00	0,00	0,00
5	11,30	8,10	9,70
10	18,90	16,90	17,90
15	23,70	22,20	22,95
30	33,50	30,20	31,85
45	38,70	34,70	36,70
60	42,10	37,80	39,95
75	44,70	40,40	42,55
90	47,10	42,90	45,00
105	49,30	45,40	47,35
120	51,60	47,70	49,65
150	55,90	52,40	54,15
180	59,40	56,70	58,05
210	64,00	60,70	62,35
240	68,20	65,00	66,60
270	72,10	68,70	70,40
300	75,50	72,00	73,75
330	78,50	74,80	76,65
360	81,20	77,30	79,25
390	83,60	79,80	81,70
420	85,70	81,90	83,80
450	87,70	83,80	85,75
480	89,40	85,50	87,45
510	91,00	87,20	89,10
540	92,50	88,70	90,60
570	93,80	90,10	91,95
600	95,00	91,40	93,20
630	96,00	92,60	94,30
660	97,00	93,70	95,35
690	97,70	94,70	96,20
720	98,50	95,60	97,05
750	99,10	96,50	97,80
780	99,70	97,60	98,65
810	100,20	98,30	99,25
840	100,70	99,10	99,90
870	101,00	99,70	100,35
900	101,30	100,30	100,80
930	101,50	100,70	101,10
960	101,60	101,10	101,35
990	101,60	101,40	101,50
1020	101,60	101,60	101,60
1050	101,70	101,80	101,75
1080	101,70	101,90	101,80
1110	101,70	102,10	101,90
1140	101,70	102,20	101,95
1170	101,90	102,30	102,10
1200	102,00	102,50	102,25
1230	102,00	102,50	102,25
1260	102,00	102,50	102,25
1290	102,00	102,60	102,30
1320	101,90	102,50	102,20
1350	101,90	102,40	102,15
1380	101,80	102,40	102,10
1410	101,80	102,30	102,05
1440	101,60	102,10	101,85

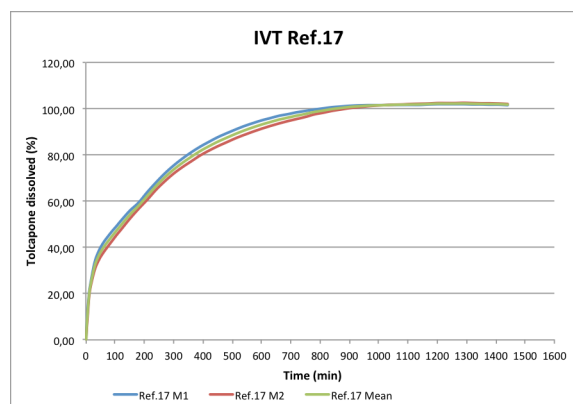


Figura 65 y Figura 66: Resultados del Ensayo de Disolución de la Referencia 17.

Los resultados del ensayo de disolución indican que a tiempo = 8 horas (480 minutos) se ha liberado el 90% del principio activo. Se obtienen unos resultados que se ajustan al perfil de disolución pretendido, pudiéndose seleccionar la fórmula de la Referencia 17 para realizar el estudio farmacocinético en modelo animal.

Se vuelve a confirmar el hecho de la dependencia existente entre la cantidad de Methocel® K100M CR existente en la formulación y la velocidad de liberación del fármaco a partir del comprimido matricial. En efecto, la Referencia 17 conteniendo un 20% de Methocel® K100M CR en su composición, presenta una liberación lenta pero algo más rápida que la que presenta la Referencia 15 (con un 23% de Methocel® K100M CR en su composición) y ésta a su vez respecto la Referencia 16 (26% de Methocel® K100M CR).

Ello permite efectuar un estudio de la relación existente entre el porcentaje de Methocel® K100M CR en la formulación planteada y la liberación de fármaco a las 8 horas de iniciado el ensayo de disolución “in vitro”. Para ello se emplea el programa informático Statgraphics 5.0 y se efectúa la correlación indirecta, obteniéndose los siguientes resultados:

Análisis de Regresión - Modelo Exponencial: $Y = \exp(a + b \cdot X)$

Variable dependiente: % pa liberado 8 h

Variable independiente: % methocel

Parámetro	Error Estadístico		T	P-Valor
	Estimación	estándar		
Ordenada	5,97227	0,301867	19,7845	0,0003
Pendiente	-0,0722178	0,0111406	-6,48241	0,0075

Análisis de la Varianza

Fuente	Suma de cuadrados	GL	Cuadrado medio	Cociente-F	P-Valor
Modelo	0,694694	1	0,694694	42,02	0,0075
Residuo	0,0495954	3	0,0165318		
Total (Corr.)	0,744289	4			

Coefficiente de Correlación = -0,966108

R-cuadrado = 93,3365 porcentaje

R-cuadrado (ajustado para g.l.) = 91,1154 porcentaje

Error estándar de est. = 0,128576

Error absoluto medio = 0,0756693

Estadístico de Durbin-Watson = 3,16263 (P=0,0021)

Autocorrelación residual en Lag 1 = -0,593763

La salida muestra los resultados del ajuste al modelo exponencial para describir la relación entre % principio activo liberado 8 h y % Methocel® K100M CR. La ecuación del modelo ajustado es:

$$\% \text{ pa liberado 8 h} = \exp(5,97227 - 0,0722178 * \% \text{ methocel})$$

Dado que el p-valor en la tabla ANOVA es inferior a 0.01, existe relación estadísticamente significativa entre % principio activo liberado 8 h y % Methocel® K100M CR para un nivel de confianza del 99%.

El estadístico R-cuadrado indica que el modelo explica un 93,3365% de la variabilidad en % principio activo liberado 8 h después de la transformación a escala logarítmica para linealizar el modelo. El coeficiente de correlación es igual a -0,966108, indicando una relación relativamente fuerte entre las variables. El error estándar de la estimación muestra la desviación típica de los residuos que es 0,128576.

Comparación de Modelos Alternativos

Modelo	Correlación	R-cuadrado
Exponencial	-0,9661	93,34%
Logarítmico-X	-0,9648	93,09%
Raiz cuadrada-Y	-0,9643	92,99%
Raiz cuadrada-X	-0,9636	92,85%
Inverso-Y	0,9635	92,84%
Inverso-X	0,9611	92,36%
Lineal	-0,9603	92,21%
Multiplicativo	-0,9600	92,15%
curva-S	0,9454	89,37%
Doble inverso	-0,9229	85,17%
Logístico	<sin ajuste>	
Log Probit	<sin ajuste>	

La **Figura 67** muestra los resultados de ajuste a los datos de varios modelos curvilíneos. De los modelos ajustados, el modelo exponencial procura el valor de R-cuadrado más alto con 93,3365%. Este es el modelo seleccionado en el que el p-valor es inferior a 0.05 proporcionando una posible correlación serial.

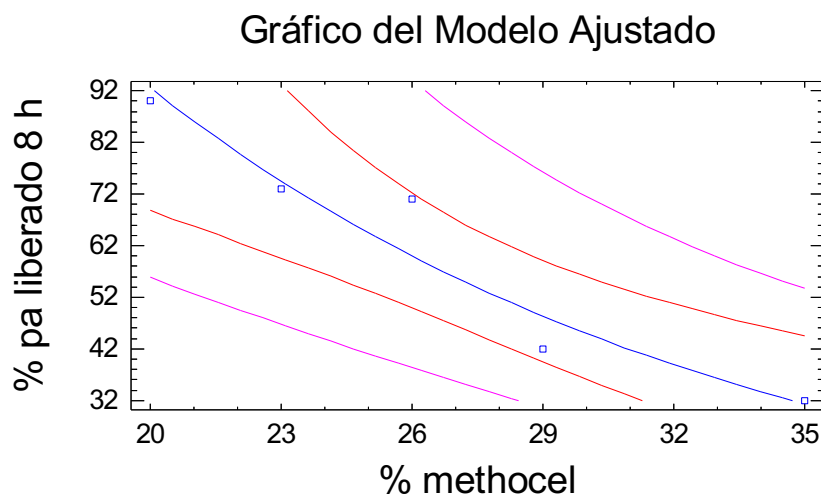


Figura 67: Representación gráfica del % Methocel® K100M CR respecto al % de tolcapone liberado a las 8 horas.

Se establece, por tanto, que existe una correlación entre el porcentaje de Methocel® K100M CR en la fabricación y el porcentaje de fármaco liberado a las 8 horas de iniciado el ensayo de disolución correspondiente a un modelo estadístico exponencial.

Referencia 18:

No se realiza el Diagrama SeDeM por no disponer de suficiente muestra siendo de aplicación también para esta formulación lo indicado para la Referencia15.

La compresión se ha llevado a cabo sin ningún tipo de incidencia.

Controles fisicoquímicos de los comprimidos:

- *Aspecto:*

Se obtienen comprimidos amarillentos oblongos sin ranura.

- *Uniformidad de masa:*

Los resultados obtenidos para el ensayo de uniformidad de masa se exponen en la **Tabla 41**.

Referencia 18	
Comprimido	Peso (mg)
1	798,87
2	799,13
3	796,12
4	797,33
5	795,12
6	800,25
7	799,19
8	810,89
9	822,56
10	821,34
11	809,34
12	789,11
13	791,15
14	793,66
15	805,23
16	795,12
17	803,88
18	800,77
19	798,99
20	801,11
Media	801,46
Desv estándar	8,83
CV(%)	1,10
Valor máximo	822,56
Valor mínimo	789,11

- Peso teórico del comprimido:
800,00 mg

- Peso medio experimental del
comprimido: 801,46 mg

- Límites de aceptación de las 20
unidades estudiadas: [761,38 mg –
841,53 mg]

Todos los comprimidos ensayados
se encuentran entre los límites de
peso establecidos, así que el
ensayo de uniformidad de masa se
considera correcto.

Tabla 41: Resultados Uniformidad de masa de la Referencia 18.

- *Dureza:*

Los resultados obtenidos para el ensayo de dureza se exponen en la **Tabla 42**.

Referencia 18	
Comprimido	Dureza (N)
1	131
2	134
3	137
4	145
5	144
6	150
7	149
8	135
9	146
10	139
Media	145
Desv estándar	6,67
CV(%)	4,60
Valor máximo	150,00
Valor mínimo	131,00

Tabla 42: Resultados Dureza de la Referencia 18.

Los valores de resistencia a la rotura están comprendidos entre 130 y 150 N.

- *Ensayo de Disolución:*

Se realiza el ensayo de disolución siguiendo monografía USP36 de comprimidos de Tolcapone (ver apartado 5.2.1 de la tesis), cuyos resultados se indican en la **Figura 68 y Figura 69**.

Composition	Ref.18 (Immediate release)		
Time (min)	% Tolcapone dissolved		
	M1	M2	Mean
0	0,00	0,10	0,05
5	14,40	13,80	14,10
10	24,80	24,20	24,50
15	32,50	33,60	33,05
30	44,70	48,40	46,55
45	51,60	55,00	53,30
60	56,80	60,00	58,40
75	60,80	64,10	62,45
90	64,20	67,40	65,80
105	67,00	70,20	68,60
120	69,50	72,70	71,10
150	74,40	76,80	75,60
180	78,50	80,40	79,45
210	82,10	83,50	82,80
240	85,50	86,40	85,95
270	88,50	88,90	88,70
300	90,80	90,90	90,85
330	92,70	92,60	92,65
360	94,20	94,00	94,10
390	95,50	95,10	95,30
420	96,40	95,90	96,15
450	97,20	96,50	96,85
480	97,80	96,90	97,35
510	98,30	97,30	97,80
540	98,70	97,70	98,20
570	99,10	97,90	98,50
600	99,30	98,00	98,65
630	99,60	98,20	98,90
660	99,70	98,30	99,00
690	99,80	98,30	99,05
720	99,90	98,40	99,15
750	100,00	98,50	99,25
780	100,10	98,50	99,30
810	100,20	98,60	99,40
840	100,30	98,70	99,50
870	100,40	98,80	99,60
900	100,50	98,80	99,65
930	100,50	98,90	99,70
960	100,50	99,00	99,75
990	100,50	99,00	99,75
1020	100,50	99,00	99,75
1050	100,60	99,00	99,80
1080	100,60	99,00	99,80
1110	100,60	99,00	99,80
1140	100,70	99,10	99,90
1170	100,70	99,10	99,90
1200	100,8	99,3	100,05
1230	100,9	99,3	100,10
1260	100,9	99,3	100,10
1290	100,9	99,4	100,15
1320	100,9	99,2	100,05
1350	100,7	99,2	99,95
1380	100,7	99,2	99,95
1410	100,7	99,1	99,90
1440	100,5	98,9	99,70

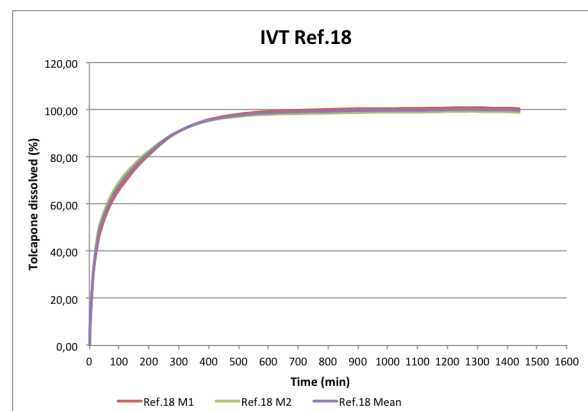


Figura 68 y Figura 69: Resultados del Ensayo de Disolución de la Referencia 18.

Se ha planteado la misma formulación establecida en el diseño de experimentos, pero sin la adición de Methocel® K100M CR, con el fin de observar la influencia del mismo sobre la liberación del fármaco. De esta

manera se obtiene un comprimido no matricial, pero que tampoco dispone de disgregante, con lo cual su disgregación será relativamente lenta y la disolución del fármaco consecuentemente también lo será. En estas condiciones, a los 60 minutos de iniciado el ensayo de disolución “in vitro” se encuentra liberado y disuelto casi el 60% de fármaco llegando a más del 97% a las 8 horas. Se tiene, por tanto, una liberación moderadamente rápida, debido a la disgregación del comprimido y a la alta insolubilidad demostrada de tolcapone. En consecuencia, se comprueba que la presencia de Methocel® K100M CR provoca la real liberación prolongada del principio activo, tanto más cuanto más porcentaje de dicho excipiente tenga la fórmula.

11) Tasmar® 100mg:

Tasmar® 100 mg es el comprimido comercial actual de liberación inmediata para el tratamiento de la enfermedad de Parkinson como coadyuvante de Levodopa.

Con esta formulación contrastada por su efecto terapéutico y validada por las autoridades sanitarias en el momento de su autorización, se plantea efectuar los ensayos de disolución con los tres medios aconsejados por las normativas ICH (pH=1.2; pH=4.5 y pH=6.8). La finalidad de este estudio radica en el conocimiento que aportará sobre el comportamiento del medicamento en el tracto gastrointestinal en función del pH al que se encuentre. Con ello se podrá establecer el medio de disolución óptimo y confirmar los ensayos realizados hasta el momento.

Se realiza el ensayo de disolución siguiendo monografía USP36 de comprimidos de Tolcapone (ver apartado 5.2.1 de la tesis), cuyos resultados se indican de la **Figura 70 a Figura 75**.

Ensayo de Disolución a pH = 1.2

Se realiza el ensayo de disolución siguiendo monografía USP36 de comprimidos de Tolcapone pero a pH 1.2. El Ensayo de Disolución se alarga hasta los 150 minutos en lugar de los 30 minutos indicados en la monografía para estudiar su comportamiento durante más tiempo y simular el tiempo de permanencia en el estómago.

Composition	Tasmar® 100 mg						
Time (min)	% Tolcapone dissolved						
	M1	M2	M3	M4	M5	M6	Mean
0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
5	3,1	1,2	14,5	2,4	0,1	4,3	4,3
10	2,9	2,0	6,8	2,8	2,9	7,7	4,2
15	2,7	2,6	9,8	6,3	4,8	9,1	5,9
30	6,1	4,6	7,1	5,2	3,9	5,7	5,4
45	9,4	9,6	11,8	12,7	14,0	11,3	11,5
60	12,8	10,7	11,8	12,9	11,2	12,0	11,9
150	17,6	13,4	13,6	14,1	13,3	14,8	14,5

Figura 70: Resultados del Ensayo de Disolución de Tasmar® 100 mg a pH 1.2.

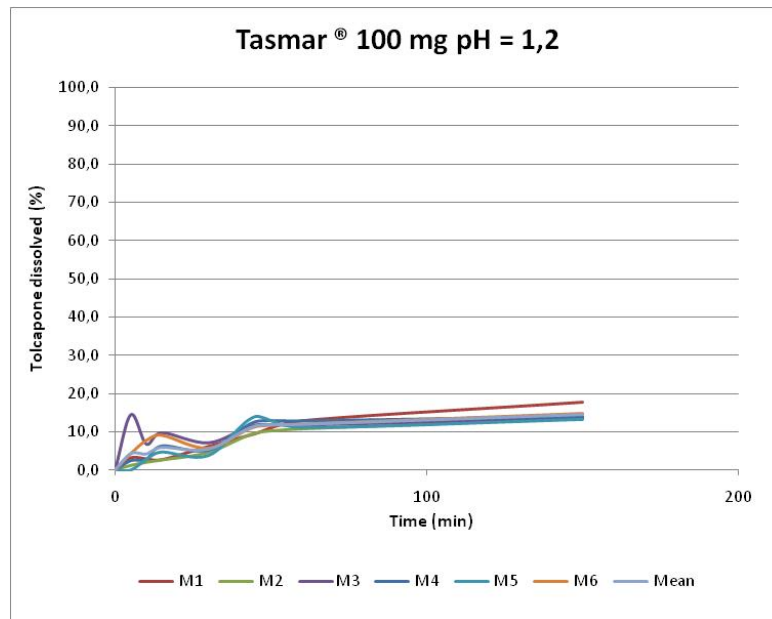


Figura 71: Gráfica de los resultados del Ensayo de Disolución de Tasmar® 100 mg a pH 1.2.

Ensayo de Disolución a pH = 4.5

Se realiza el ensayo de disolución siguiendo monografía USP36 de comprimidos de Tolcapone pero a pH 4.5. El Ensayo de Disolución se alarga a las 24 horas en lugar de los 30 minutos indicados en la monografía para estudiar su comportamiento durante más tiempo y simular el tiempo de permanencia en el intestino.

Composition	Tasmar® 100 mg			
Time (min)	% Tolcapone dissolved			
	M1	M2	M3	Mean
0	0,0	0,0	0,0	0,0
5	0,0	0,0	0,0	0,0
10	20,2	19,9	25,3	21,8
15	58,3	57,4	63,8	59,9
30	81,0	80,9	85,5	82,4
45	86,9	89,1	92,7	89,6
60	88,1	90,2	93,9	90,8
75	88,1	91,4	93,9	91,1
90	89,3	91,4	95,1	91,9
105	89,3	92,6	95,1	92,3
120	89,3	92,6	96,3	92,7
150	89,3	92,6	96,3	92,7
180	90,5	93,7	96,3	93,5
210	90,5	93,7	97,5	93,9
240	90,5	93,7	97,5	93,9
270	91,7	93,7	97,5	94,3
300	91,7	93,7	97,5	94,3
330	91,7	94,9	98,7	95,1
360	91,7	94,9	98,7	95,1
390	91,7	94,9	98,7	95,1
420	92,9	94,9	98,7	95,5
450	92,9	96,1	98,7	95,9
480	92,9	96,1	98,7	95,9
510	92,9	96,1	98,7	95,9
540	92,9	96,1	99,9	96,3
570	92,9	96,1	99,9	96,3
600	92,9	96,1	99,9	96,3
630	92,9	96,1	99,9	96,3
660	92,9	96,1	99,9	96,3
690	94,1	96,1	99,9	96,7
720	94,1	96,1	99,9	96,7
750	94,1	97,3	99,9	97,1
780	94,1	97,3	99,9	97,1
810	94,1	97,3	101,1	97,5
840	94,1	97,3	101,1	97,5
870	94,1	97,3	101,1	97,5
900	94,1	97,3	101,1	97,5
930	94,1	97,3	101,1	97,5
960	95,3	97,3	101,1	97,9
990	95,3	97,3	101,1	97,9

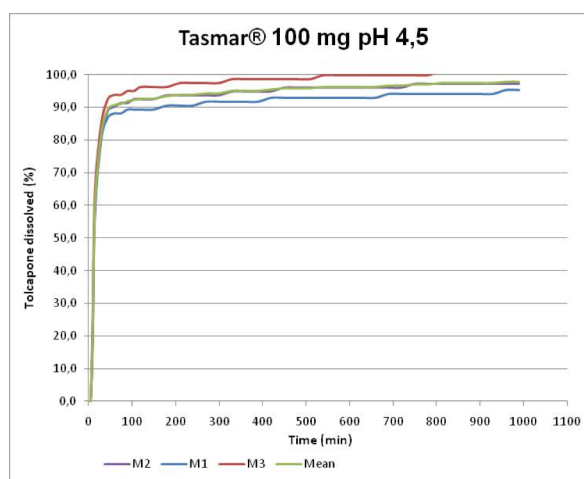


Figura 72 y Figura 73: Resultados del Ensayo de Disolución de Tasmar® 100 mg a pH 4.5.

Ensayo de Disolución a pH = 6.8

Se realiza el Ensayo de Disolución siguiendo monografía USP36 de comprimidos de Tolcapone.

Composition	Tasmar® 100mg						
Time (min)	%Tolcapone dissolved						
	M1	M2	M3	M4	M5	M6	Mean
0	0	0	0	0	0	0	0
10	70,32	80,65	78,40	77,30	75,76	75,66	76,35
15	95,06	90,87	96,21	92,65	97,26	92,15	94,03
30	103,20	101,00	102,50	94,31	101,50	97,54	100,01
45	103,50	101,70	102,10	94,31	101,40	97,48	100,08
60	104,20	102,10	101,20	94,33	101,40	97,53	100,13
75	103,20	101,50	101,30	94,28	101,50	97,33	99,85
90	103,40	101,90	101,50	94,59	101,50	97,44	100,06
105	104,40	102,60	101,90	94,95	101,60	97,77	100,54
120	104,50	102,90	102,20	95,18	102,00	97,73	100,75

Figura 74: Resultados del Ensayo de Disolución de Tasmar® 100 mg a pH 6.8.

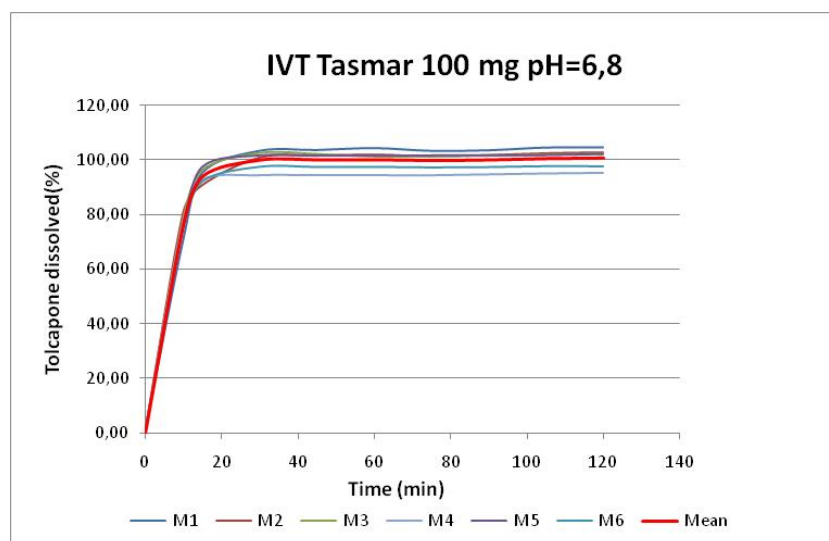


Figura 75: Gráfica de los resultados del Ensayo de Disolución de Tasmar® 100 mg a pH 6.8.

Los resultados del ensayo de disolución a pH=6.8 muestran que a los 30 minutos se ha liberado el 100% de Tolcapone de acuerdo con los resultados de la monografía de Tolcapone de la USP36. El perfil obtenido es el esperado para una forma farmacéutica de liberación inmediata.

Esta liberación puede correlacionarse con la acción inmediata actualmente desarrollada por el medicamento, el cual se administra una

vez cada 8 horas. Ello indica que si se obtiene un perfil más lento como el conseguido con las formulaciones Referencia 15 y Referencia 17, es factible lograr una administración del medicamento una vez cada 24 horas o, como mínimo, cada 12 horas.

12) Referencia 19

Esta formulación pertenece a la línea de investigación 1, basada en la formulación de una matriz hidrófila de hinchamiento ilimitado, cuyo excipiente matricial es la hidroxipropilmetilcelulosa (concretamente, Methocel® K100M CR).

➤ Objetivo:

Se recibe un nuevo lote de Tolcapone (lote: SOM 0714600) y, tal y como puede observarse en el apartado de Caracterización del Principio Activo, presenta unas características físico-químicas diferentes (especialmente en lo que a tamaño de partícula se refiere) al lote anterior (lote: SOM0114599) con el cual se ha realizado todo el desarrollo de la formulación.

Debido a este cambio, se vuelve a fabricar la Referencia 17 para estudiar el impacto que puede representar el nuevo lote en las características de calidad y fundamentalmente cinética de disolución de los comprimidos matriciales diseñados.

Se añade Vivapur® 102 como diluyente, talco y estearato magnésico como lubricantes y Aerosil® 200 como deslizante.

➤ Fórmula:

Composición	Ref.19	
	%	Peso Real
Tolcapone (lote: SOM 0714600)	37.50%	75.07 g
Methocel® K100M CR	20.00%	40.03 g
Vivapur® 102	42.03%	84.05 g
Talco	0.12%	0.2405 g
Estearato Magnésico	0.05%	0.1032 g
Aerosil® 200	0.30%	0.6021 g

Tabla 43: Composición de la Referencia 19.

➤ Procedimiento:

Se pesan los componentes de la fórmula.

Se tamizan por tamiz de 0.8 mm de luz de malla.

Se mezclan en el bombo bicónico durante 10 minutos a 20 rpm.

Se comprime en la máquina de comprimir excéntrica con los punzones de 19x10 mm sin ranura.

Las especificaciones de compresión son las siguientes:

$$\text{Peso (mg)} = 800 \text{ mg} \pm 5\%$$

$$\text{Dureza} = 130\text{-}150 \text{ N}$$

➤ Resultados y conclusiones

No se realiza el ensayo SeDeM por ser ya conocido con anterioridad, ya que las variaciones en el Diagrama SedeM realizado de uno y otro lote de tolcapone no hacen suponer variaciones en las características de compresibilidad de la fórmula.

En efecto, la compresión se ha llevado a cabo sin ningún tipo de incidencia.

Controles fisicoquímicos de los comprimidos:

- *Aspecto:*

Se obtienen comprimidos amarillentos oblongos sin ranura.

- *Uniformidad de masa:*

Los resultados obtenidos para el ensayo de uniformidad de masa se exponen en la **Tabla 44**.

Referencia 19	
Comprimido	Peso (mg)
1	793,70
2	794,00
3	789,40
4	789,80
5	790,20
6	800,70
7	791,10
8	790,90
9	804,40
10	792,20
11	795,40
12	793,10
13	801,90
14	796,20
15	787,80
16	799,00
17	788,20
18	793,90
19	792,20
20	798,10
Media	794,11
Desv estándar	4,67
CV(%)	0,59
Valor máximo	804,4
Valor mínimo	787,8

- Peso teórico del comprimido:
800,00 mg

- Peso medio experimental del comprimido: 794,11 mg

- Límites de aceptación de las 20 unidades estudiadas: [754,40 mg – 833,81 mg]

Todos los comprimidos ensayados se encuentran entre los límites de peso establecidos, así que el ensayo de uniformidad de masa se considera correcto.

Tabla 44: Resultados Uniformidad de masa de la Referencia 19.

- *Dureza:*

Los resultados obtenidos para el ensayo de dureza de se exponen en la **Tabla 45**.

Referencia 19	
Comprimido	Dureza (N)
1	137
2	134
3	137
4	140
5	130
6	142
7	137
8	144
9	147
10	149
Media	139,7
Desv estándar	5,89
CV(%)	4,22
Valor máximo	149,00
Valor mínimo	130

Tabla 45: Resultados Dureza de la Referencia 19.

Los valores de resistencia a la rotura están comprendidos entre 130 y 150 N.

- *Friabilidad:*

Los resultados obtenidos para el ensayo de friabilidad de se exponen en la **Tabla 46**.

Referencia 19	
P pesa sustancias (g)	0,9834
P pesa sustancias + muestra inicial (g)	8,9014
P pesa sustancias + muestra final (g)	8,8782
P muestra (g)	7,92
% Friabilidad	0,29

Tabla 46: Resultados Friabilidad de la Referencia 19.

El valor de friabilidad obtenido es menor a un 1% por lo que cumple con las especificaciones de Farmacopea Europea edición vigente para comprimidos no recubiertos.

- *Determinación de Riqueza de Tolcapone:*

El valor de Riqueza obtenido para la Referencia 19 es del 95%. En la **Figura 76** se muestra el cromatograma representativo del ensayo realizado.

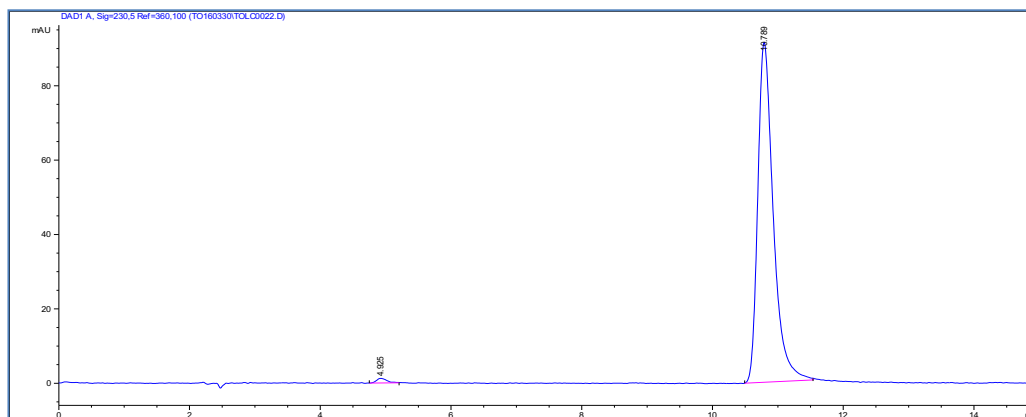


Figura 76: Cromatograma del ensayo de Riqueza la Referencia 19.

- *Ensayo de Disolución:*

Se realiza el ensayo de disolución siguiendo monografía USP36 de comprimidos de Tolcapone (ver apartado 5.2.1 de la tesis), cuyos resultados se indican en la **Figura 77**, **Figura 78** y **Figura 79**.

Composition	Ref.19 (Methocel K100M CR 20%)				
Time (min)	% Tolcapone dissolved				
	M1	M2	M3	M4	Mean
0	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
15	19,79	18,99	17,92	19,80	19,13
20	24,90	24,20	23,70	25,50	24,58
35	25,50	25,00	24,70	26,40	25,40
40	26,40	25,80	25,70	27,30	26,30
45	27,30	26,60	26,80	28,20	27,23
50	30,00	29,20	29,70	30,90	29,95
65	32,30	31,70	32,40	33,30	32,43
80	34,70	33,90	34,90	35,60	34,78
95	36,70	36,10	37,30	37,80	36,98
110	38,70	38,10	39,60	39,70	39,03
125	40,60	40,00	41,80	41,60	41,00
140	42,30	41,80	43,80	43,30	42,80
170	45,50	45,10	47,60	46,50	46,18
200	48,40	48,00	52,50	49,60	49,63
230	52,00	50,80	57,40	53,90	53,53
260	55,70	54,60	61,30	57,40	57,25
290	58,90	57,80	64,80	60,60	60,53
320	61,80	60,60	67,70	63,40	63,38
350	64,30	63,10	70,40	66,00	65,95
380	66,80	65,60	73,00	68,40	68,45
410	69,10	67,80	75,30	70,60	70,70
440	71,20	69,90	77,50	72,70	72,83
470	73,20	71,80	79,50	74,60	74,78
500	75,00	73,40	81,30	76,30	76,50
530	76,80	75,00	82,90	77,90	78,15
560	78,30	76,40	84,40	79,30	79,60
590	79,70	77,70	85,80	80,60	80,95
620	81,00	78,90	87,10	81,90	82,23
650	82,40	80,00	88,30	83,20	83,48
680	83,60	81,30	89,40	84,50	84,70
710	84,70	82,60	90,30	85,70	85,83
740	85,70	83,90	91,40	86,80	86,95
770	86,70	84,90	92,20	87,80	87,90
800	87,70	86,00	93,10	88,80	88,90
830	88,60	87,00	93,90	89,70	89,80
860	89,40	88,10	94,60	90,50	90,65
890	90,30	89,30	95,40	91,50	91,63
920	91,30	90,30	96,10	92,30	92,50
950	92,20	91,10	96,70	92,90	93,23
980	93,00	92,00	97,40	93,60	94,00
1010	93,70	92,90	98,00	94,20	94,70
1040	94,40	93,80	98,40	94,80	95,35
1070	95,00	94,50	98,90	95,50	95,98
1100	95,50	95,10	99,30	96,10	96,50
1130	96,10	95,80	99,70	96,60	97,05
1160	96,60	96,30	100,00	97,10	97,50
1190	97,10	96,80	100,40	97,60	97,98
1220	97,50	97,30	100,70	97,90	98,35
1250	97,80	97,70	101,00	98,20	98,68
1280	98,10	98,00	101,20	98,50	98,95

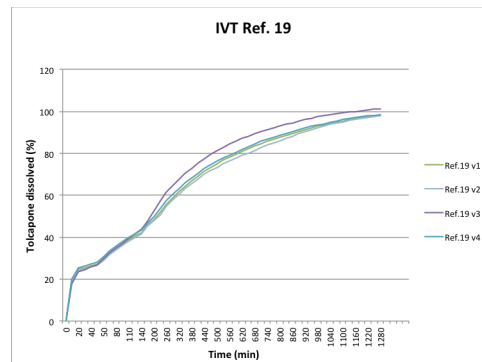


Figura 77 y Figura 78: Resultados del Ensayo de Disolución de la Referencia 19.

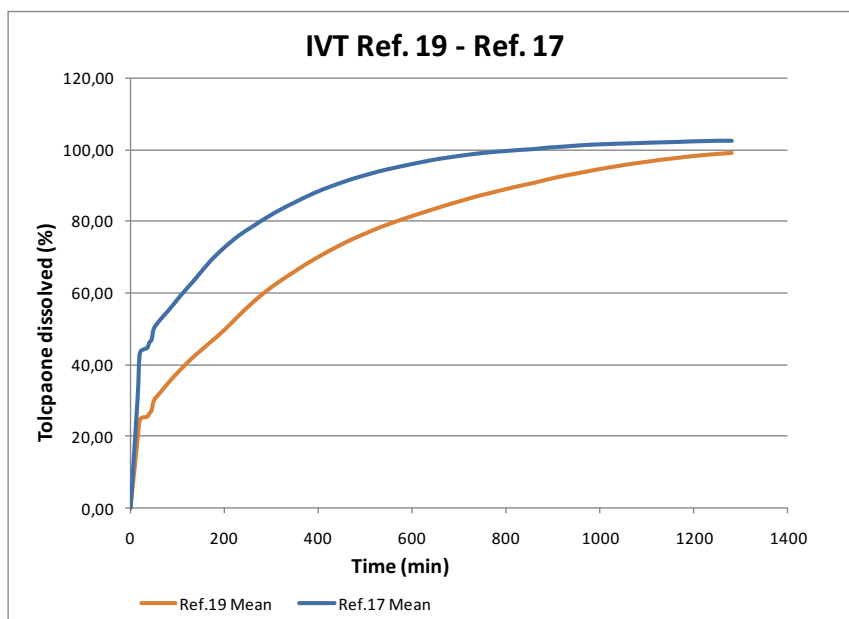


Figura 79: Gráfica comparativa de los resultados de Ensayo de Disolución de las Referencias 17 y 19.

Los resultados del Ensayo de Disolución de la Referencia 19 indican que a tiempo = 8 horas (480 minutos) se ha liberado el 75% del principio activo.

Sorprendentemente, la liberación de la Referencia 19 fabricada con el nuevo lote de tolcapone (lote: SOM0714600) es más lenta que la de la Referencia 17, fabricada con el lote inicial de tolcapone (lote: SOM0114599) que liberaba el 90% de fármaco a las 8 horas. Ello es sorprendente por cuanto lo que como máximo debería suceder, es que la cinética de liberación del nuevo lote de tolcapone fuese más rápida que el anterior caso, teniendo en cuenta de que dicho nuevo lote presenta un tamaño de partícula más pequeño que, lógicamente, debe disolverse más rápidamente en el medio acuoso de disolución.

Para confirmar la real diferencia observada, se efectúa el correspondiente estudio estadístico comparativo entre ambas cinéticas de disolución. Tras el estudio efectuado, se tiene que el modelo de regresión simple que mejor explica la evolución del proceso de disolución para un intervalo acotado de tiempo, es el modelo potencial. Por consiguiente se ha ajustado el modelo de regresión $Y = A \cdot X^B$ a los valores de disolución Y (%) en función del tiempo X (min) entre 50 y 650 minutos para las Referencias 17 y 19.

Los resultados obtenidos han sido los siguientes:

Referencia 17: $Y = 2,0656 \cdot X^{0,3887}$

Análisis de Regresión - Modelo Multiplicativo: $Y = a \cdot X^b$

Variable dependiente: (Ref17)

Variable independiente: (Time17)

Variable de Selección: Time17>50 & Time17<650

Parámetro	Error Estadístico		T	P-Valor
	Estimación	estándar		
Ordenada	2,06557	0,0289582	71,3295	0,0000
Pendiente	0,388712	0,00516411	75,2719	0,0000

Análisis de la Varianza

Fuente	Suma de cuadrados	GL	Cuadrado medio	Cociente-F	P-Valor
Modelo	1,67318	1	1,67318	5665,86	0,0000
Residuo	0,00590618	20	0,000295309		
Total (Corr.)	1,67909	21			

Coefficiente de Correlación = 0,99824

R-cuadrado = 99,6483 porcentaje

De los resultados del Análisis de la Varianza (ANOVA) del modelo ajustado, se observa que éste explica el 99,65% de la variación cuadrática de la disolución en función del tiempo, resultando un coeficiente de correlación $r = 0,9982$ entre los valores observados y los valores ajustados por la ecuación. En consecuencia, puede afirmarse que la cinética de disolución de la Referencia 17 se ajusta a un modelo matemático de regresión simple potencial (elevado a potencia el factor tiempo), con un coeficiente $A=2,0656$ y una potencia $B=0,3887$.

Referencia 19: $Y = 1,6295 \cdot X^{0,4347}$

Análisis de Regresión - Modelo Multiplicativo: $Y = a \cdot X^b$

Variable dependiente: (Ref19)

Variable independiente: (Time19)

Variable de Selección: Time19>50 & Time19<650

Parámetro	Error Estadístico		T	P-Valor
	Estimación	estándar		
Ordenada	1,62945	0,0287	56,7753	0,0000
Pendiente	0,434735	0,00513096	84,7279	0,0000

Análisis de la Varianza

Fuente	Suma de cuadrados	GL	Cuadrado medio	- Cociente-F	P-Valor
Modelo	1,95026	1	1,95026	7178,81	0,0000
Residuo	0,00543337	20	0,000271669		

Total (Corr.) 1,95569 21

Coefficiente de Correlación = 0,99861

R-cuadrado = 99,7222 porcentaje

De los resultados del Análisis de la Varianza (ANOVA) del modelo ajustado, se observa que éste explica el 99,72% de la variación cuadrática de la disolución en función del tiempo, resultando un coeficiente de correlación $r = 0,9986$ entre los valores observados y los valores ajustados por la ecuación. En consecuencia, puede afirmarse que la cinética de disolución de la fórmula 19 se ajusta a un modelo matemático de regresión simple potencial (elevado a potencia el factor tiempo), con un coeficiente $A=1,6295$ y una potencia $B=0,4347$.

Para poder definir si existen diferencias estadísticamente significativas entre las cinéticas de disolución de las formulaciones de la Referencia 17 y de la Referencia 19 considerando el intervalo de valores que va del tiempo 50 minutos hasta el tiempo 650 minutos y, por tanto, considerando todos los valores experimentales existentes dentro de dicho intervalo, se efectúa un estudio estadístico comparativo en función de los intervalos de confianza al 95% para cada valor experimental. En la medida en que estos intervalos no se superpongan entre sí (lo cual puede verse mediante la representación gráfica de dichos intervalos de predicción), se podrá concluir que existen diferencias estadísticamente significativas entre las cinéticas de disolución obtenidas para cada una de las formulaciones.

La representación de los valores experimentales y de los modelos ajustados y de los intervalos de predicción para un intervalo de confianza del 95% se presenta a continuación (**Figura 80**):

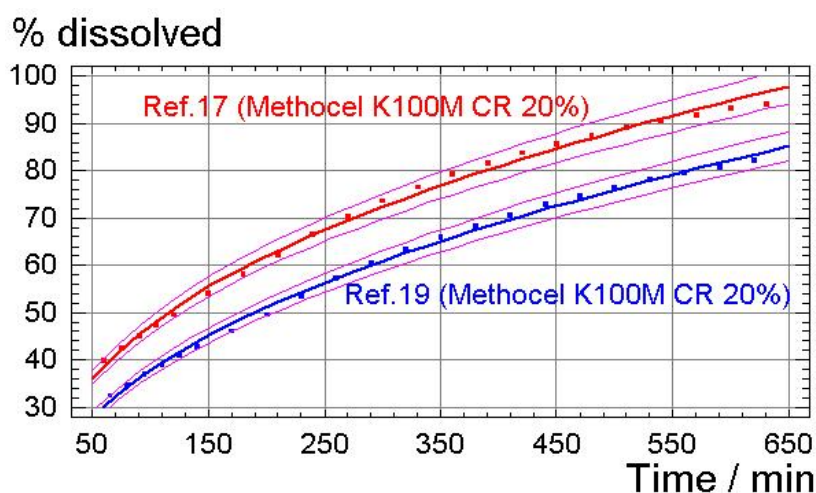


Figura 80 : Representación de los valores experimentales y de los modelos ajustados y de los intervalos de predicción para un intervalo de confianza del 95%.

Se observa que para todo el rango experimental estudiado, los intervalos de predicción de la disolución de la Referencia 17 con un intervalo de confianza del 95%, son superiores a los mismos intervalos de predicción para la Referencia 19, de lo que se concluye la real mayor velocidad de disolución de la Referencia 17 en relación con la Referencia 19. En consecuencia, puede afirmarse que existen diferencias estadísticamente

significativas entre ambas cinéticas de disolución, siendo más rápida la correspondiente a la formulación de la Referencia 17.

Estos resultados son sorprendentes ya que cabría esperar que la liberación de la Referencia 17 fuera más lenta que la de la Referencia 19 debido al inferior tamaño de partícula del principio activo (generalmente, formulaciones con principios activos micronizados liberan más rápido debido al aumento de la superficie de contacto de las mismas con el medio de disolución).

En consecuencia, también se selecciona la Referencia 19 para realizar el estudio farmacocinético en modelo animal.

13) Referencia 20

➤ Objetivo:

Comprimir un remanente de la Referencia 17 para estudio de farmacocinética en modelo animal.

➤ Procedimiento:

Las especificaciones de compresión son las siguientes:

$$\text{Peso (mg)} = 800 \text{ mg} \pm 5\%$$

$$\text{Dureza} = 130-150 \text{ N}$$

➤ Resultados y conclusiones

La compresión se ha llevado a cabo sin ningún tipo de incidencia.

Controles fisicoquímicos de los comprimidos:

- Aspecto:

Se obtienen comprimidos amarillentos oblongos sin ranura.

- Uniformidad de masa:

Los resultados obtenidos para el ensayo de uniformidad de masa se exponen en la **Tabla 47**.

Referencia 20	
Comprimido	Peso (mg)
1	795,15
2	797,77
3	795,12
4	796,66
5	799,18
6	798,48
7	800,55
8	817,12
9	798,99
10	789,99
11	790,21
12	786,92
13	802,22
14	800,16
15	799,78
16	801,11
17	800,33
18	799,67
19	795,35
20	800,39
Media	798,26
Desv estándar	6,05
CV(%)	0,76
Valor máximo	817,12
Valor mínimo	786,92

- Peso teórico del comprimido:
800,00 mg

- Peso medio experimental del
comprimido: 758,34 mg

- Límites de aceptación de las 20
unidades estudiadas: [754,40 mg –
838,17 mg]

Todos los comprimidos ensayados
se encuentran entre los límites de
peso establecidos, así que el
ensayo de uniformidad de masa se
considera correcto.

Tabla 47: Resultados Uniformidad de masa de la Referencia 20.

- *Dureza:*

Los resultados obtenidos para el ensayo de dureza de se exponen en la **Tabla 48**.

Referencia 20	
Comprimido	Dureza (N)
1	147
2	142
3	144
4	143
5	149
6	150
7	149
8	148
9	149
10	145
Media	147
Desv estándar	2,88
CV(%)	1,96
Valor máximo	150,00
Valor mínimo	142,00

Tabla 48: Resultados Dureza de la Referencia 20.

Los valores de resistencia a la rotura están comprendidos entre 130 y 150 N.

14)Referencia 21

Esta formulación pertenece a la línea de investigación 1, basada en la formulación de una matriz hidrófila de hinchamiento ilimitado, cuyo excipiente matricial es la hidroxipropilmetilcelulosa (concretamente, Methocel® K100M CR).

➤ Objetivo:

Se repite la Referencia 13 con el nuevo lote de tolcapone (lote: SOM0714600) con el fin de comprobar si existe variación con respecto a las características de calidad, especialmente con respecto al ensayo de disolución.

Esta formulación contiene un 29% de Methocel® K100M CR.

Se añade Vivapur® 102 como diluyente, talco y estearato magnésico como lubricantes y Aerosil® 200 como deslizante.

A partir de esta referencia, se decide efectuar el ensayo de disolución a los 3 pHs recomendados por las normativas ICH para el registro de medicamentos sólidos de administración oral. Dado que se ha llegado a formulaciones aptas galénicamente y que se ajustan a los objetivos teóricos “in vitro” establecidos, se considera adecuado realizar los perfiles de disolución en distintos medios en función del pH para disponer de la máxima información posible del comportamiento del producto en distintas condiciones y dar cumplimiento a las normativas que regulan el registro de medicamentos.

Así pues, se realizan tres ensayos de disolución a tres pH diferentes (pH=1.2; pH=4.5 y pH=6.8).

➤ Fórmula:

Composición	Ref.21	
	%	Peso real
Tolcapone	37.50%	100.00 g
Methocel® K100M CR	29.00%	77.14 g
Vivapur® 102	33.03%	87.89 g
Talco	0.12%	0.336 g
Estearato Magnésico	0.05%	0.129 g
Aerosil® 200	0.30%	0.810 g

Tabla 49: Composición de la Referencia 21.

➤ Procedimiento:

Se pesan los componentes de la fórmula.

Se tamizan por tamiz de 0.8 mm de luz de malla.

Se mezclan en el bombo biconico durante 10 minutos a 20 rpm.

Se procede a la realización del Diagrama SedeM, cuyos resultados se expresan en la **Figura 81**, y posterior compresión de la mezcla.

Se comprime en la máquina de comprimir excéntrica con los punzones de 19x10 mm sin ranura.

Las especificaciones de compresión son las siguientes:

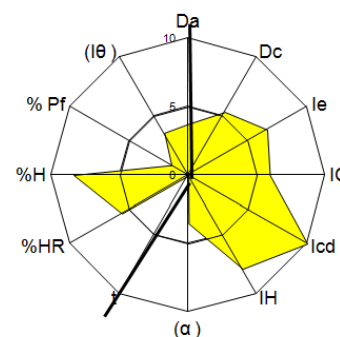
$$\text{Peso (mg)} = 800 \text{ mg} \pm 5\%$$

$$\text{Dureza} = 130\text{-}150 \text{ N}$$

➤ Resultados y conclusiones:

Muestra	14/0001_Ref. 21	Lote	SOM0714600	Nº Anal.	
Fecha	20/02/2015				

INCIDENCIA	Parámetro	siglas	unidad	valores experimentales (v)	(r)	media incidencia
Dimensiones	Densidad aparente	Da	g/ml	0,373	3,73	4,52
	Densidad compactada	Dc	g/ml	0,530	5,30	
Compresibilidad	Índice de esponjosidad	Ie	-	0,794	6,62	7,51
	Índice de Carr	IC	%	29,623	5,92	
	Índice de Cohesividad	Icd	N	225,400	10,00	
Deslizamiento / Fluidez	Índice de Hausner	IH	-	1,421	7,90	3,82
	Ángulo de reposo	(α)	°	32,337	3,53	
	Tiempos de deslizamiento	t	seg	19,913	0,04	
Lubricación/ Estabilidad	Humedad relativa	%HR	%	4,383	5,62	7,01
	Higroscopicidad	%H	%	3,214	8,39	
Dosificación / Lubricación	Partículas finas (<50 μ)	% Pf	μ	42,786	1,44	2,50
	Índice de Homogenidad	(I θ)		0,0071	3,55	



ÍNDICE PARAMÉTRICO	0,58
PERFIL PARAMÉTRICO (media de todos los radios)	5,17
ÍNDICE DE BUENA COMPRESIÓN (IGC)	4,92

Figura 81: Resultados de la Referencia 21.

Los resultados del Diagrama SeDeM de la Referencia 21 son correctos.

El Perfil Paramétrico y el Índice de Buena Compresión presentan valores cercanos a 5. También el Índice Paramétrico presenta un valor adecuado de 0.58.

Dos medias de incidencia presentan valores superiores a 7 (Compresibilidad, y Lubricación/Estabilidad).

La compresión se ha llevado a cabo sin ningún tipo de incidencia.

Controles fisicoquímicos de los comprimidos:

- *Aspecto:*

Se obtienen comprimidos amarillentos oblongos sin ranura.

- *Uniformidad de masa:*

Los resultados obtenidos para el ensayo de uniformidad de masa se exponen en la **Tabla 50**.

Referencia 21	
Comprimido	Peso (mg)
1	787,0
2	769,4
3	775,3
4	774,3
5	788,7
6	778,1
7	794,7
8	786,8
9	787,3
10	811,4
11	773,7
12	788,5
13	780,9
14	786,2
15	763,5
16	787,0
17	774,2
18	805,1
19	770,3
20	779,8
Media	783,11
Desv estándar	11,77
CV(%)	1,50
Valor máximo	811,4
Valor mínimo	763,5

- Peso teórico del comprimido:
800,00 mg

- Peso medio experimental del
comprimido: 783,11 mg

- Límites de aceptación de las
20 unidades estudiadas:
[743,95 mg – 822,26 mg]

Todos los comprimidos
ensayados se encuentran
entre los límites de peso
establecidos, así que el ensayo
de uniformidad de masa se
considera correcto.

Tabla 50: Resultados Uniformidad de masa de la Referencia 21.

- *Dureza:*

Los resultados obtenidos para el ensayo de dureza de se exponen en la **Tabla 51**.

Referencia 21	
Comprimido	Dureza (N)
1	130,0
2	133,0
3	144,0
4	145,0
5	130,0
6	131,0
7	132,0
8	139,0
9	146,0
10	147,0
Media	137,7
Desv estándar	7,21
CV(%)	5,24
Valor máximo	147,00
Valor mínimo	130

Tabla 51: Resultados Dureza de la Referencia 21.

Los valores de resistencia a la rotura están comprendidos entre 130 y 150 N.

- *Friabilidad:*

Los resultados obtenidos para el ensayo de friabilidad de se exponen en la **Tabla 52**.

Referencia 21	
P pesa sustancias (g)	0,967
P pesa sustancias + muestra inicial (g)	8,778
P pesa sustancias + muestra final (g)	8,733
P muestra (g)	7,81
% Friabilidad	0,58

Tabla 52: Resultados Friabilidad de la Referencia 21.

El valor de friabilidad obtenido es menor a un 1% por lo que cumple con las especificaciones de Farmacopea Europea edición vigente para comprimidos no recubiertos.

- *Determinación de Riqueza de Tolcapone:*

El valor de Riqueza obtenido para la Referencia 19 es del 93,63%. En la **Figura 82** se muestra el cromatograma representativo del ensayo realizado.

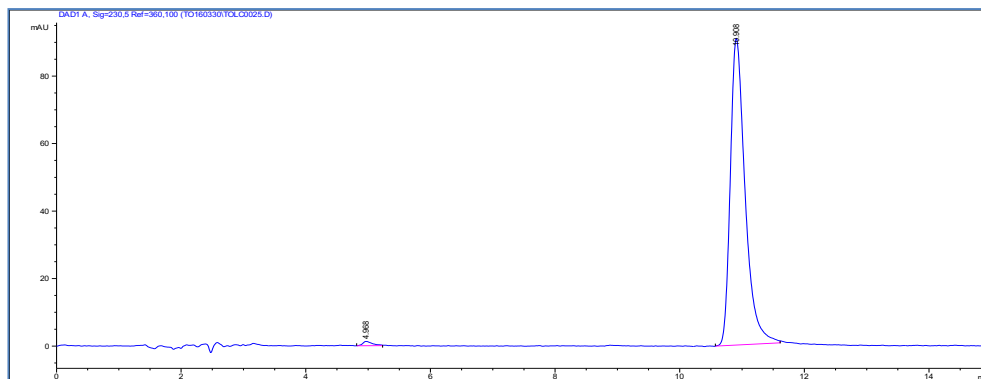


Figura 82: Cromatograma del ensayo de Pureza de la Referencia 21.

- *Ensayo de Disolución:*

Se realiza el ensayo de disolución siguiendo monografía USP36 de comprimidos de Tolcapone (ver apartado 5.2.1 de la tesis), cuyos resultados se indican de la **Figura 83 a Figura 88**.

Ensayo de Disolución a pH = 1.2

Se realiza el ensayo de disolución siguiendo monografía USP36 de comprimidos de tolcapone pero a pH 1.2. El ensayo de disolución se alarga a las 24 horas en lugar de los 30 minutos indicados en la monografía para simular un comprimido de liberación modificada.

Composition	Ref.21 (Methocel K100M CR 29%)		
Time (min)	% Tolcapone dissolved		
	M1	M2	Mean
0	0	0	0
5	0	0	0
10	0	0	0
15	0	0	0
30	0	0	0
45	0	0	0
60	0,10	0,10	0,10
75	0,10	0,10	0,10
90	0,10	0,10	0,10
105	0,10	0,10	0,10
120	0,10	0,10	0,10
150	0,10	0,10	0,10
180	0,10	0,20	0,15
210	0,20	0,20	0,20
240	0,20	0,20	0,20
270	0,20	0,30	0,25
300	0,20	0,30	0,25
330	0,30	0,30	0,30
360	0,30	0,40	0,35
390	0,30	0,40	0,35
420	0,30	0,40	0,35
450	0,40	0,50	0,45
480	0,40	0,50	0,45
510	0,40	0,50	0,45
540	0,50	0,50	0,50
570	0,50	0,50	0,50
600	0,50	0,60	0,55
630	0,50	0,60	0,55
660	0,50	0,60	0,55
690	0,60	0,60	0,60
720	0,60	0,60	0,60
750	0,60	0,60	0,60
780	0,60	0,60	0,60
810	0,60	0,60	0,60
840	0,60	0,70	0,65
870	0,60	0,70	0,65
900	0,60	0,70	0,65
930	0,70	0,70	0,70
960	0,70	0,70	0,70
990	0,70	0,70	0,70
1020	0,70	0,70	0,70
1050	0,70	0,70	0,70
1080	0,70	0,70	0,70
1110	0,70	0,70	0,70
1140	0,70	0,70	0,70
1170	0,70	0,70	0,70

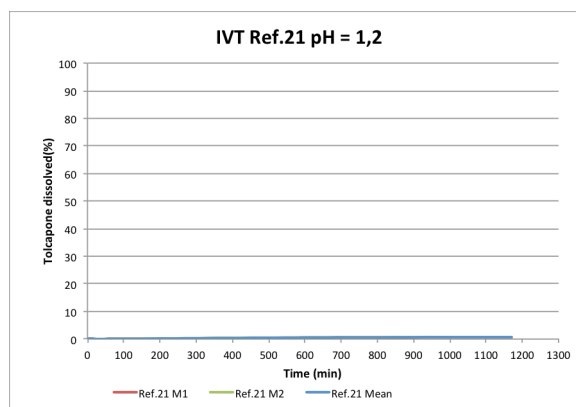


Figura 83 y Figura 84: Resultados del Ensayo de Disolución de la Referencia 21 a pH=1.2.

Los resultados del ensayo de disolución a pH=1.2 indican que no hay liberación a este pH.

Ensayo de Disolución a pH = 4.5

Se realiza el ensayo de disolución siguiendo monografía USP36 de comprimidos de tolcapone pero a pH 4.5. El ensayo de disolución se alarga a las 24 horas en lugar de los 30 minutos indicados en la monografía para simular un comprimido de liberación modificada.

Composition	Ref.21 (Methocel K100M CR 29%)			
Time (min)	% Tolcapone dissolved			
	M1	M2	M3	Mean
0	0,30	3,60	1,60	0,00
5	0,90	7,30	1,70	3,30
10	1,80	5,20	2,30	3,10
15	2,50	6,20	2,90	3,87
30	3,70	6,40	3,90	4,67
45	4,40	7,00	5,00	5,47
60	6,00	6,70	6,70	6,47
75	7,20	6,60	7,80	7,20
90	8,50	8,00	9,10	8,53
105	9,60	9,50	10,20	9,77
120	10,60	10,40	11,10	10,70
150	12,50	12,40	13,00	12,63
180	14,20	14,90	15,00	14,70
210	16,00	17,60	16,80	16,80
240	17,80	18,20	18,90	18,30
270	21,00	20,00	21,80	20,93
300	23,90	22,10	24,50	23,50
330	26,50	25,70	26,90	26,37
360	29,00	31,60	29,30	29,97
390	31,70	36,40	31,80	33,30
420	34,30	40,90	34,20	36,47
450	37,10	45,50	36,70	39,77
480	40,00	50,30	39,20	43,17
510	42,90	54,40	41,90	46,40
540	45,60	58,50	44,40	49,50
570	48,30	61,20	47,10	52,20
600	50,90	62,50	49,60	54,33
630	53,60	64,60	51,90	56,70
660	56,10	67,30	54,40	59,27
690	58,70	67,50	56,90	61,03
720	61,30	69,10	59,10	63,17
750	63,70	70,40	61,50	65,20
780	67,50	73,00	63,80	68,10
810	70,60	74,50	66,00	70,37
840	73,90	75,10	68,40	72,47
870	77,60	77,10	70,60	75,10
900	80,60	78,10	73,00	77,23
930	83,20	79,70	75,30	79,40
960	85,30	82,20	77,50	81,67
990	87,40	88,30	79,90	85,20
1020	89,50	85,10	82,40	85,67

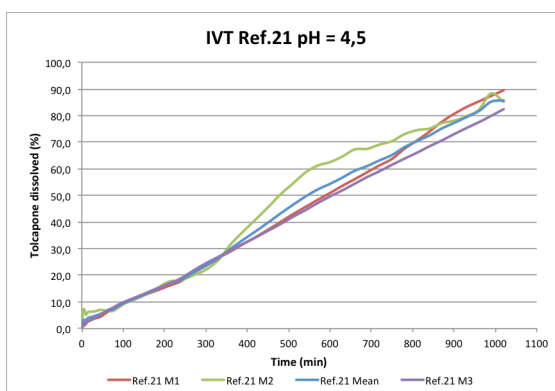


Figura 85 y Figura 86: Resultados del Ensayo de Disolución de la Referencia 21 a pH=4.5.

Los resultados del ensayo de disolución a pH=4.5 indican que a los 480 minutos (8 horas) minutos se ha liberado un 43% de tolcapone.

Ensayo de Disolución a pH = 6.8

Se realiza el ensayo de disolución siguiendo monografía USP36 de comprimidos de tolcapone pero a pH 6.8. El ensayo de disolución se alarga a las 24 horas en lugar de los 30 minutos indicados en la monografía para simular un comprimido de liberación modificada.

Composition	Referencia 21 (29% Methocel K100M CR)								
Time (min)	%Tolcapone dissolved								
	V1	V2	V3	V4	V5	V6	media	desvest	CV (%)
0	0,00	0,00	0,00	0,10	0,30	0,00	0,00	0,18	0,00
5	6,80	5,90	5,60	4,40	7,70	5,90	6,05	1,12	18,49
10	9,60	8,80	8,30	6,70	11,00	8,90	8,88	1,42	16,01
15	11,30	10,70	10,30	8,40	12,80	11,00	10,75	1,43	13,35
30	14,20	14,40	13,80	11,70	15,90	14,70	14,12	1,38	9,79
45	16,40	16,80	16,10	13,90	18,10	17,30	16,43	1,43	8,69
60	18,30	18,90	18,20	15,90	20,10	19,50	18,48	1,46	7,88
75	20,00	20,80	20,00	17,70	21,80	21,50	20,30	1,48	7,27
90	21,60	22,60	21,70	19,40	23,40	23,40	22,02	1,50	6,82
105	23,10	24,20	23,20	21,00	24,90	25,10	23,58	1,51	6,42
120	24,60	25,60	24,60	22,40	26,20	26,70	25,02	1,53	6,13
150	27,10	28,30	27,00	25,00	28,60	29,40	27,57	1,56	5,64
180	29,30	30,60	29,30	27,30	30,60	31,70	29,80	1,53	5,12
210	31,20	32,50	31,20	29,30	32,40	33,70	31,72	1,51	4,76
240	33,00	34,30	33,00	31,20	34,00	35,50	33,50	1,46	4,36
270	34,70	35,80	34,60	33,00	35,50	37,10	35,12	1,38	3,92
300	36,30	37,30	36,10	34,60	37,00	38,70	36,67	1,37	3,73
330	37,70	38,90	37,50	36,10	38,30	40,20	38,12	1,39	3,64
360	39,00	40,90	38,80	37,60	39,60	41,60	39,58	1,46	3,69
390	40,30	42,80	40,30	38,90	41,30	43,50	41,18	1,72	4,17
420	42,20	44,60	42,10	40,20	43,00	45,40	42,92	1,87	4,37
450	43,90	46,40	43,80	41,50	44,50	47,10	44,53	2,01	4,51
480	45,60	48,30	45,50	42,70	46,20	48,70	46,17	2,18	4,72
510	47,40	50,00	47,30	43,90	47,70	50,20	47,75	2,29	4,80
540	49,10	51,80	48,90	45,60	49,10	51,70	49,37	2,28	4,61
570	50,80	53,80	50,60	47,30	50,60	53,20	51,05	2,31	4,53
600	52,50	55,80	52,20	48,80	51,90	54,60	52,63	2,42	4,60
630	54,30	57,90	53,90	50,30	53,30	56,00	54,28	2,57	4,73
660	56,00	60,20	55,80	51,90	54,80	57,30	56,00	2,74	4,90
690	57,70	62,30	58,00	53,40	56,00	58,70	57,68	2,95	5,12
720	59,20	64,20	60,10	54,90	57,30	60,00	59,28	3,11	5,25
750	60,80	65,90	62,20	56,30	58,60	61,30	60,85	3,26	5,37
780	62,30	67,70	64,20	57,80	59,80	62,50	62,38	3,44	5,52
810	63,70	69,50	65,90	59,20	61,00	63,70	63,83	3,63	5,69
840	65,20	71,30	67,60	60,50	62,20	64,90	65,28	3,85	5,90
870	66,70	73,00	69,10	61,90	63,40	66,00	66,68	4,00	5,99
900	68,00	74,50	70,50	63,30	64,60	67,20	68,02	4,07	5,98
930	69,40	76,10	72,50	64,50	65,70	68,30	69,42	4,32	6,23
960	70,90	77,50	74,90	65,80	66,70	69,30	70,85	4,60	6,49
990	72,20	78,90	77,20	67,10	67,80	70,40	72,27	4,87	6,74
1020	73,60	80,30	78,70	68,10	68,90	71,50	73,52	5,05	6,87
1050	75,20	81,50	80,20	69,50	69,90	72,50	74,80	5,13	6,86
1080	76,50	83,10	81,60	70,60	70,90	73,60	76,05	5,35	7,03
1110	77,90	84,80	82,90	71,70	71,90	74,60	77,30	5,58	7,22
1140	72,60	73,70	77,30	70,50	72,40	74,70	73,53	2,32	3,16
1170	73,50	74,80	78,50	71,50	73,40	75,80	74,58	2,41	3,23
1200	74,70	75,80	79,70	72,40	74,40	76,80	75,63	2,48	3,28
1230	75,80	77,10	80,90	73,40	75,50	77,90	76,77	2,54	3,31

Figura 87: Resultados del Ensayo de Disolución de la Referencia 21 a pH=6.8.

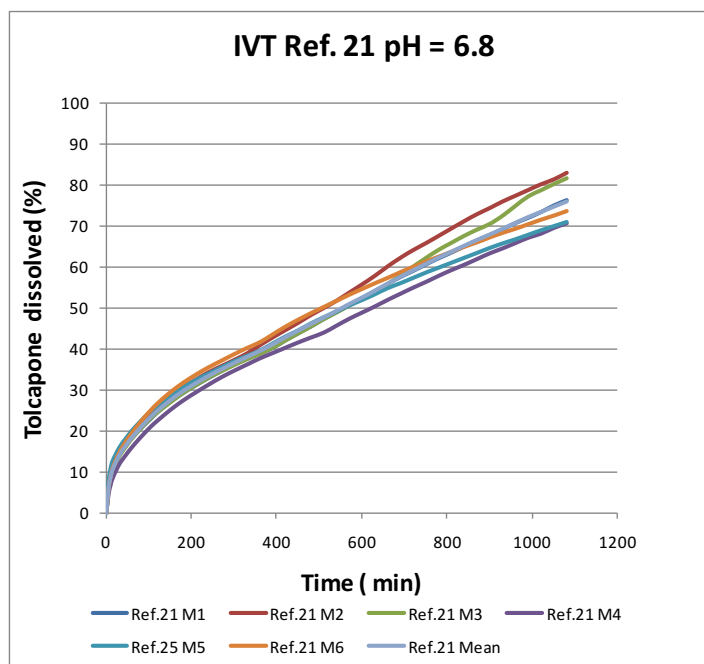


Figura 88: Gráfica de los Resultados del Ensayo de Disolución de la Referencia 21 a pH=6.8.

Los resultados del ensayo de disolución a pH=6.8 indican que a los 480 minutos (8 horas) se ha liberado un 46% de tolcapone y que a los 1170 minutos (19,5 horas) se ha liberado el 74% de tolcapone. En este caso, la influencia de tamaño de partícula no se manifiesta en la velocidad de disolución del fármaco, obteniéndose perfiles cinéticos similares a los obtenidos en la Referencia 13.

Se selecciona la Referencia 21 para realizar el estudio farmacocinético en modelo animal con el fin de comprobar si las similitudes observadas “in vitro” se reproducen en experimentos “in vivo”.

15) Referencia 22

Esta formulación pertenece a la línea de investigación 1, basada en la formulación de una matriz hidrófila de hinchamiento ilimitado, cuyo excipiente matricial es la hidroxipropilmetilcelulosa (concretamente, Methocel® K100M CR).

➤ Objetivo:

Se repite la Referencia 17 con el nuevo lote de tolcapone (lote: SOM0714600) con el fin de confirmar los resultados y comprobar la reproducibilidad de los mismos.

Esta formulación contiene un 20% de Methocel® K100M CR.

Se añade Vivapur® 102 como diluyente, talco y estearato magnésico como lubricantes y Aerosil® 200 como deslizante.

Se realizan tres ensayo de disolución a tres pH diferentes (pH=1.2; pH=4.5 y pH=6.8).

➤ Fórmula:

Composición	Ref.22	
	%	Peso real
Tolcapone	37.5 %	75.00 g
Methocel® K100M CR	20.00%	40.30 g
Vivapur® 102	42.03%	84.09 g
Talco	0.12%	0.24 g
Estearato Magnésico	0.05%	0.11 g
Aerosil® 200	0.3 %	0.61 g

Tabla 53: Composición de la Referencia 22.

➤ Procedimiento:

Se pesan los componentes de la fórmula.

Se tamizan por tamiz de 0.8 mm de luz de malla.

Se mezclan en el bombo biconico durante 10 minutos a 20 rpm.

Se procede a la realización del Diagrama SedeM, cuyos resultados se expresan en la **Figura 89**, y posterior compresión de la mezcla.

Se comprime en la máquina de comprimir excéntrica con los punzones de 19x10 mm sin ranura.

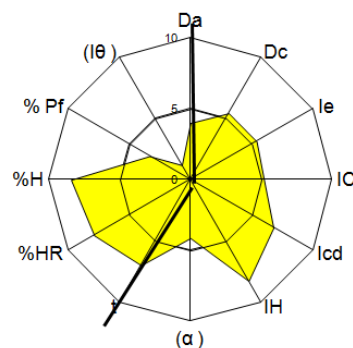
Las especificaciones de compresión son las siguientes:

$$\text{Peso (mg)} = 800 \text{ mg} \pm 5\%$$

$$\text{Dureza} = 130-150 \text{ N}$$

➤ Resultados y conclusiones

INCIDENCIA	Parámetro	siglas	unidad	valores experimentales (v)	(r)	media incidencia
Dimensiones	Densidad aparente	Da	g/ml	0,401	4,01	4,72
	Densidad compactada	Dc	g/ml	0,542	5,42	
Compresibilidad	Índice de esponjosidad	Ie	-	0,649	5,41	5,80
	Índice de Carr	IC	%	26,015	5,20	
	Índice de Cohesividad	Icd	N	135,600	6,78	
Deslizamiento / Fluidez	Índice de Hausner	IH	-	1,352	8,24	6,44
	Ángulo de reposo	(α)	°	29,464	4,11	
	Tiempos de deslizamiento	t	seg	6,083	6,96	
Lubricación/ Estabilidad	Humedad relativa	%HR	%	2,157	7,84	8,14
	Higroscopicidad	%H	%	3,141	8,43	
Dosificación / Lubricación	Partículas finas (<50 μ)	% Pf	μ	33,301	3,34	2,27
	Índice de Homogeneidad	(I θ)		0,0024	1,20	



ÍNDICE PARAMÉTRICO	0,67
PERFIL PARAMÉTRICO (media de todos los radios)	5,58
ÍNDICE DE BUENA COMPRESIÓN (IGC)	5,31

Figura 89: Resultados de la Referencia 22.

Los resultados de SeDeM de la Referencia 22 son correctos.

El Perfil Paramétrico y el Índice de Buena Compresión presentan valores superiores a 5. También el Índice Paramétrico presenta un valor adecuado de 0,67.

Tres medias de incidencia presentan valores superiores a 5 (Compresibilidad, Deslizamiento /Fluidez y Lubricación/Estabilidad)

Durante la compresión se ha observado adherencia en los punzones, probablemente debido a la existencia en la formulación de un mayor número de partículas finas de tolcapone, con la consecuente mayor superficie de contacto con los elementos mecánicos de la máquina de comprimir que conlleva una mayor posibilidad de adherencia a los mismos.

Controles fisicoquímicos de los comprimidos:

- *Aspecto:*

Se obtienen comprimidos amarillentos oblongos sin ranura.

- *Uniformidad de masa:*

Los resultados obtenidos para el ensayo de uniformidad de masa se exponen en la **Tabla 54**.

Referencia 22	
Comprimido	Peso (mg)
1	799,18
2	809,64
3	801,23
4	805,15
5	802,87
6	799,12
7	795,67
8	798,22
9	801,15
10	800,93
11	798,56
12	798,34
13	801,25
14	806,87
15	809,74
16	800,89
17	802,12
18	800,11
19	799,78
20	798,17
Media	801,45
Desv estándar	3,77
CV(%)	0,47
Valor máximo	809,74
Valor mínimo	795,67

- Peso teórico del comprimido:
800,00 mg

- Peso medio experimental del
comprimido: 801,45 mg

- Límites de aceptación de las 20
unidades estudiadas: [761,37 mg
– 841,52 mg]

Todos los comprimidos
ensayados se encuentran entre
los límites de peso establecidos,
así que el ensayo de uniformidad
de masa se considera correcto.

Tabla 54: Resultados Uniformidad de masa de la Referencia 22.

- *Dureza:*

Los resultados obtenidos para el ensayo de dureza de se exponen en la **Tabla 55**.

Referencia 22	
Comprimido	Dureza (N)
1	134
2	132
3	135
4	136
5	134
6	132
7	130
8	131
9	133
10	134
Media	132
Desv estándar	1,85
CV(%)	1,40
Valor máximo	136,00
Valor mínimo	130,00

Tabla 55: Resultados Dureza de la Referencia 22.

Los valores de resistencia a la rotura están comprendidos entre 130 y 150 N.

- *Ensayo de Disolución:*

Se realiza el ensayo de disolución siguiendo monografía USP36 de comprimidos de Tolcapone (ver apartado 5.2.1 de la tesis), cuyos resultados se indican de la **Figura 90** a la **Figura 94**.

Ensayo de Disolución a pH = 1.2

Se realiza el ensayo de disolución siguiendo monografía USP36 de comprimidos de tolcapone pero a pH 1.2. El ensayo de disolución se alarga a las 24 horas en lugar de los 30 minutos indicados en la monografía para simular un comprimido de liberación modificada. Los resultados obtenidos se exponen en las **Figura 90**.

Composition	Ref.22 (Methocel K100M CR 20%)		
Time (min)	% Tolcapone dissolved		
	M1	M2	Mean
0	0	0	0
5	0	0	0
10	0	0	0
15	0	0	0
30	0,10	0,10	0,10
45	0,10	0,10	0,10
60	0,10	0,10	0,10
75	0,10	0,20	0,15
90	0,10	0,20	0,15
105	0,20	0,20	0,20
120	0,20	0,20	0,20
150	0,20	0,30	0,25
180	0,30	0,30	0,30
210	0,30	0,40	0,35
240	0,30	0,40	0,35
270	0,40	0,40	0,40
300	0,40	0,50	0,45
330	0,40	0,50	0,45
360	0,50	0,50	0,50
390	0,50	0,50	0,50
420	0,50	0,60	0,55
450	0,50	0,60	0,55
480	0,60	0,60	0,60
510	0,60	0,60	0,60
540	0,60	0,60	0,60
570	0,60	0,60	0,60
600	0,60	0,60	0,60
630	0,60	0,60	0,60
660	0,60	0,70	0,65
690	0,60	0,70	0,65
720	0,60	0,70	0,65
750	0,70	0,70	0,70
780	0,70	0,70	0,70
810	0,70	0,70	0,70
840	0,70	0,70	0,70
870	0,70	0,70	0,70
900	0,70	0,70	0,70
930	0,70	0,70	0,70
960	0,70	0,70	0,70
990	0,70	0,70	0,70
1020	0,70	0,70	0,70
1050	0,70	0,70	0,70
1080	0,70	0,70	0,70
1110	0,70	0,70	0,70
1140	0,70	0,70	0,70
1170	0,70	0,70	0,70

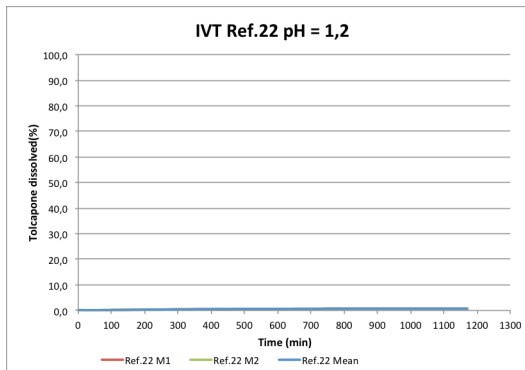


Figura 90 y Figura 91: Resultados del Ensayo de Disolución de la Referencia 22 a pH=1.2.

Los resultados del ensayo de disolución a pH=1.2 indican que no hay liberación a este pH.

Ensayo de Disolución a pH = 4.5

Se realiza el ensayo de disolución siguiendo monografía USP36 de comprimidos de tolcapone pero a pH 4.5. El ensayo de disolución se alarga a las 24 horas en lugar de los 30 minutos indicados en la monografía para simular un comprimido de liberación modificada. Los resultados obtenidos se exponen en la **Figura 92 y Figura 93**.

Composition	Ref.22 (Methocel K100M CR 20%)			
Time (min)	% Tolcapone dissolved			
	M1	M2	M3	Mean
0	0,90	0,50	1,50	0,00
5	3,60	2,40	4,00	3,33
10	5,90	4,70	6,60	5,73
15	7,70	6,50	8,20	7,47
30	11,20	10,70	11,60	11,17
45	13,70	13,40	14,10	13,73
60	15,90	15,80	16,00	15,90
75	17,60	18,00	17,80	17,80
90	19,60	21,30	19,70	20,20
105	21,00	23,90	21,30	22,07
120	22,40	26,10	22,80	23,77
150	24,80	29,50	25,70	26,67
180	27,10	32,80	28,60	29,50
210	29,30	36,10	31,20	32,20
240	32,30	39,40	33,60	35,10
270	36,20	42,60	35,80	38,20
300	39,70	46,20	38,00	41,30
330	43,20	49,30	40,80	44,43
360	46,70	52,50	44,40	47,87
390	49,90	55,60	47,40	50,97
420	53,00	58,60	50,20	53,93
450	56,30	61,50	53,10	56,97
480	59,50	64,50	56,10	60,03
510	62,60	67,70	59,10	63,13
540	65,70	70,90	62,00	66,20
570	68,90	73,90	64,80	69,20
600	72,10	76,60	67,60	72,10
630	75,30	79,40	70,10	74,93
660	78,70	81,80	72,80	77,77
690	82,60	84,30	75,50	80,80
720	86,40	86,50	77,90	83,60
750	90,00	88,70	80,40	86,37
780	93,50	90,90	82,80	89,07
810	96,40	92,80	85,00	91,40
840	98,80	94,90	87,30	93,67
870	101,10	97,00	89,70	95,93
900	103,20	99,00	91,80	98,00
930	105,20	100,70	93,90	99,93
960	107,20	102,60	96,00	101,93

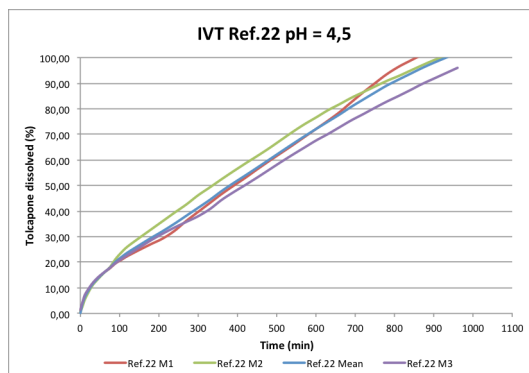


Figura 92 y Figura 93: Resultados del Ensayo de Disolución de la Referencia 22 a pH=4.5.

Los resultados del ensayo de disolución a pH=4.5 indican que a los 480 minutos (8 horas) se ha liberado un 60% de tolcapone.

Ensayo de Disolución a pH = 6.8

Se realiza el ensayo de disolución siguiendo monografía USP36 de comprimidos de tolcapone pero a pH 6.8. El ensayo de disolución se alarga a las 24 horas en lugar de los 30 minutos indicados en la monografía para simular un comprimido de liberación modificada. Los resultados obtenidos se exponen en la **Figura 94** y **Figura 95**.

Composition	Ref.22 (Methocel K100M CR 20%)		
Time (min)	% Tolcapone dissolved		
	M1	M2	Mean
0	0	0	0
5	5,60	6,10	5,85
10	10,10	12,10	11,10
15	12,40	15,60	14,00
30	17,00	21,50	19,25
45	20,00	25,30	22,65
60	22,60	28,70	25,65
75	24,90	31,80	28,35
90	26,80	34,50	30,65
105	28,60	37,10	32,85
120	30,10	39,40	34,75
150	33,20	43,80	38,50
180	35,90	47,40	41,65
210	38,70	50,70	44,70
240	41,80	55,80	48,80
270	45,00	59,60	52,30
300	48,00	63,00	55,50
330	50,80	65,90	58,35
360	53,40	68,70	61,05
390	55,70	71,30	63,50
420	58,00	73,50	65,75
450	60,00	75,70	67,85
480	61,90	77,60	69,75
510	63,70	79,40	71,55
540	65,40	81,00	73,20
570	66,90	82,50	74,70
600	68,50	83,90	76,20
630	69,90	85,20	77,55
660	71,10	86,40	78,75
690	72,40	87,30	79,85
720	73,60	88,40	81,00
750	74,80	89,20	82,00
780	76,00	90,10	83,05
810	77,10	91,00	84,05
840	78,20	91,80	85,00
870	79,30	92,30	85,80
900	80,20	93,00	86,60
930	81,10	93,60	87,35
960	81,90	94,20	88,05
990	82,60	94,70	88,65
1020	83,40	95,30	89,35
1050	84,20	95,90	90,05
1080	85,00	96,60	90,80
1110	85,70	97,10	91,40
1140	86,50	97,80	92,15
1170	87,20	98,50	92,85
1200	87,90	99,00	93,45
1230	88,30	99,30	93,80

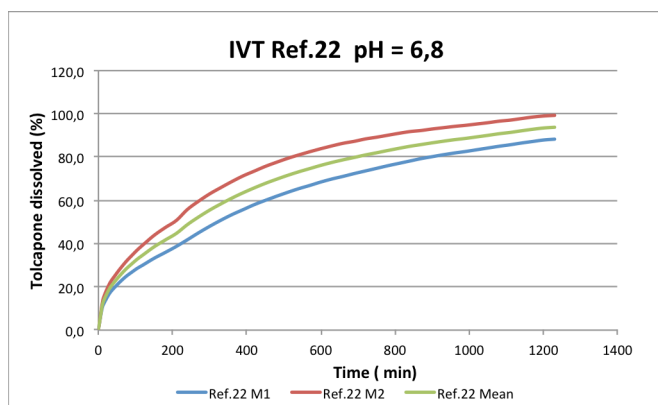


Figura 94 y Figura 95: Resultados del Ensayo de Disolución de la Referencia 22 a pH=6.8.

Los resultados del ensayo de disolución a pH=6.8 indican que a los 480 minutos (8 horas) se ha liberado un 69% de Tolcapone. Se obtiene de nuevo un perfil más lento, que es comparable al de la Referencia 19 (fórmula idéntica en compresión, fabricación y lote de principio activo empleado). De esta forma, se demuestra que la fórmula diseñada es reproducible y repetitiva. Además, se confirma el efecto retardante que provoca sorprendentemente el uso de tolcapone con un tamaño de partícula más pequeño.

16) Referencia 23

Esta formulación pertenece a la línea de investigación 1, basada en la formulación de una matriz hidrófila de hinchamiento ilimitado, cuyo excipiente matricial es la hidroxipropilmetilcelulosa (concretamente, Methocel[®] K100M CR).

➤ Objetivo:

Al igual que en el caso de la Referencia 21, se quiere estudiar el efecto del nuevo lote de tolcapone sobre la formulación diseñada conteniendo mayor cantidad de Methocel[®] K100M CR. Con ello, se pretende conocer si la disminución del tamaño de partícula de tolcapone, puede influir en la cinética de disolución cuando existe un porcentaje importante de excipiente retardante en la fórmula del comprimido matricial. De esta manera, se repite la Referencia 14 con el nuevo lote de Tolcapone (lote: SOM0714600) (**Tabla 56**).

Esta formulación contiene un 35% de Methocel[®] K100M CR.

Se añade Vivapur[®] 102 como diluyente, talco y estearato magnésico como lubricantes y Aerosil[®] 200 como deslizante.

Se realizan tres ensayos de disolución a tres pH diferentes (pH=1.2, pH=4.5 y pH=6.8).

➤ Fórmula:

Composición	Ref.23	
	%	Peso Real
Tolcapone	37.50%	75.15 g
Methocel[®] K100M CR	35.00%	70.09 g
Vivapur [®] 102	42.03%	54.10 g
Talco	0.12%	0.24 g
Estearato Magnésico	0.05%	0.12 g
Aerosil [®] 200	0.30%	0.60 g

Tabla 56: Composición de la Referencia 23.➤ Procedimiento:

Se pesan los componentes de la fórmula.

Se tamizan por tamiz de 0.8 mm de luz de malla.

Se mezclan en el bombo bicónico durante 10 minutos a 20 rpm.

Se procede a la realización del Diagrama SedeM, cuyos resultados se expresan en la **Figura 96**.

Se comprime en la máquina de comprimir excéntrica con los punzones de 19x10 mm sin ranura.

Las especificaciones de compresión son las siguientes:

$$\text{Peso (mg)} = 800 \text{ mg} \pm 5\%$$

$$\text{Dureza} = 130\text{-}150 \text{ N}$$

➤ Resultados y conclusiones:

INCIDENCIA	Parámetro	siglas	unidad	valores experimentales (v)	(r)	media incidencia
Dimensiones	Densidad aparente	Da	g/ml	1,445	10,00	9,68
	Densidad compactada	Dc	g/ml	0,936	9,36	
Compresibilidad	Índice de esponjosidad	Ie	-	-0,376	0,00	2,34
	Índice de Carr	IC	%	-54,380	0,00	
	Índice de Cohesividad	Icd	N	140,600	7,03	
Deslizamiento / Fluidez	Índice de Hausner	IH	-	0,648	0,00	1,53
	Ángulo de reposo	(α)	°	27,073	4,59	
	Tiempos de deslizamiento	t	seg	NA	0,00	
Lubricación/ Estabilidad	Humedad relativa	%HR	%	2,593	7,41	7,74
	Higroscopicidad	%H	%	3,864	8,07	
Dosificación / Lubricación	Partículas finas (<50 μ)	% Pf	μ	34,237	3,15	2,80
	Índice de Homogeneidad	(I θ)		0,0049	2,45	

ÍNDICE PARAMÉTRICO	0,42
PERFIL PARAMÉTRICO (media de todos los radios)	4,34
ÍNDICE DE BUENA COMPRESIÓN (IGC)	4,13

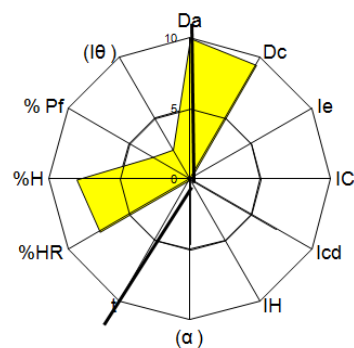


Figura 96: Resultados de la Referencia 23.

Los resultados de Diagrama SeDeM de la Referencia 23 no son correctos.

El perfil paramétrico y el Índice de Buena Compresión presentan valores cercanos a 4. También el Índice Paramétrico presenta un valor bajo 0,42.

La media de Lubricación/Estabilidad presenta un valor superior a 7 y la media de Dimensiones presenta un valor cercano a 10.

Las otras medias de incidencia presentan valores cercanos a 2 (Compresibilidad, Deslizamiento /Fluidez y Dosificación/Lubricación)

En este caso, la acción combinada de un tolcapone finamente pulverizado y del alto porcentaje de Methocel® K100M CR, provoca la pérdida de características reológicas adecuadas para la compresión directa con respecto a la Referencia 14. Este hecho demuestra la pérdida de calidad galénica de la fórmula, que podrá generar grandes problemas para su correcta industrialización.

Durante la compresión se ha observado adherencia en los punzones, probablemente debido a la existencia en la formulación de un mayor

número de partículas finas de tolcapone, con la consecuente mayor superficie de contacto con los elementos mecánicos de la máquina de comprimir que conlleva una mayor posibilidad de adherencia a los mismos.

Controles fisicoquímicos de los comprimidos:

- *Aspecto:*

Se obtienen comprimidos amarillentos oblongos sin ranura.

- *Uniformidad de masa:*

Los resultados obtenidos para el ensayo de uniformidad de masa se exponen en la **Tabla 57**.

Referencia 23	
Comprimido	Peso (mg)
1	750,30
2	769,30
3	762,00
4	762,52
5	761,10
6	759,58
7	759,00
8	763,80
9	762,32
10	758,20
11	763,20
12	771,52
13	758,00
14	754,90
15	759,10
16	760,20
17	759,30
18	774,00
19	762,99
20	756,70
Media	761,40
Desv estándar	5,46
CV(%)	0,72
Valor máximo	774,00
Valor mínimo	750,30

- Peso teórico del comprimido: 800,00 mg

- Peso medio experimental del comprimido: 761,40 mg

- Límites de aceptación de las 20 unidades estudiadas: [723,33 mg – 799,47 mg]

Todos los comprimidos ensayados se encuentran entre los límites de peso establecidos, así que el ensayo de uniformidad de masa se considera correcto.

Tabla 57: Resultados Uniformidad de masa de la Referencia 23.

- *Dureza:*

Los resultados obtenidos para el ensayo de dureza de se exponen en la **Tabla 58**.

Referencia 23	
Comprimido	Dureza (N)
1	139
2	141
3	137
4	135
5	142
6	141
7	144
8	146
9	133
10	138
Media	137
Desv estándar	4,01
CV(%)	2,92
Valor máximo	146
Valor mínimo	133

Tabla 58: Resultados Dureza de la Referencia 23.

Los valores de resistencia a la rotura están comprendidos entre 130 y 150 N.

- *Friabilidad:*

Los resultados obtenidos para el ensayo de friabilidad de se exponen en la **Tabla 59**.

Referencia 23	
P pesa sustancias (g)	1,0574
P pesa sustancias + muestra inicial (g)	8,6564
P pesa sustancias + muestra final (g)	8,6215
P muestra (g)	7,60
% Friabilidad	0,46

Tabla 59: Resultados Friabilidad de la Referencia 23.

El valor de friabilidad obtenido es menor a un 1% por lo que cumple con las especificaciones de Farmacopea Europea edición vigente para comprimidos no recubiertos.

- *Determinación de Riqueza de Tolcapone:*

El valor de Riqueza obtenido para la Referencia 23 es del 94,03%. En la **Figura 97** se muestra el cromatograma representativo del ensayo realizado.

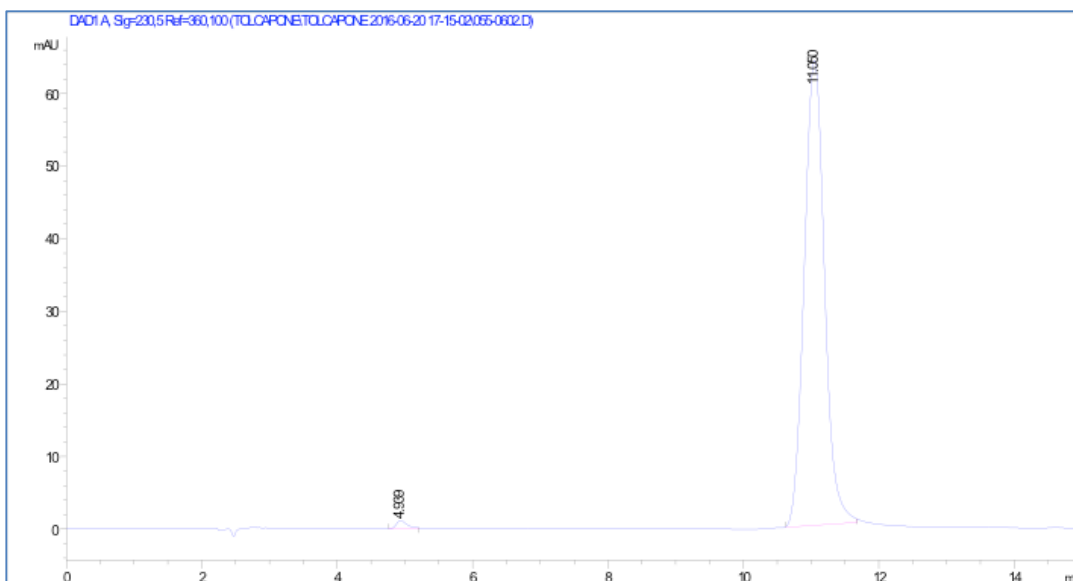


Figura 97: Resultados Determinación HPLC Referencia 23.

- *Ensayo de Disolución:*

Se realiza el ensayo de disolución siguiendo monografía USP36 de comprimidos de Tolcapone (ver apartado 5.2.1 de la tesis), cuyos resultados se indican de la **Figura 98** a la **Figura 103**.

Ensayo de Disolución a pH = 1.2

Se realiza el ensayo de disolución siguiendo monografía USP36 de comprimidos de tolcapone pero a pH 1.2. El ensayo de disolución se alarga a las 24 horas en lugar de los 30 minutos indicados en la monografía para simular un comprimido de liberación modificada. Los resultados obtenidos se exponen en la **Figura 98** y **Figura 99**.

Composition	Ref.23 (Methocel K100M CR 35%)		
Time (min)	% Tolcapone dissolved		
	M1	M2	Mean
0	0	0	0
5	0	0	0
10	0	0	0
15	0	0	0
30	0	0	0
45	0	0	0
60	0	0	0
75	0	0	0
90	0,10	0,10	0,10
105	0,10	0,10	0,10
120	0,10	0,10	0,10
150	0,10	0,10	0,10
180	0,20	0,10	0,15
210	0,20	0,10	0,15
240	0,30	0,20	0,25
270	0,30	0,20	0,25
300	0,40	0,20	0,30
330	0,40	0,30	0,35
360	0,50	0,30	0,40
390	0,50	0,30	0,40
420	0,50	0,40	0,45
450	0,50	0,40	0,45
480	0,60	0,50	0,55
510	0,60	0,50	0,55
540	0,60	0,50	0,55
570	0,60	0,60	0,60
600	0,60	0,60	0,60
630	0,60	0,60	0,60
660	0,60	0,60	0,60
690	0,70	0,60	0,65
720	0,70	0,60	0,65
750	0,70	0,60	0,65
780	0,70	0,60	0,65
810	0,70	0,70	0,70
840	0,70	0,70	0,70
870	0,70	0,70	0,70
900	0,70	0,70	0,70
930	0,70	0,70	0,70
960	0,70	0,70	0,70
990	0,70	0,70	0,70
1020	0,70	0,70	0,70
1050	0,70	0,70	0,70
1080	0,70	0,70	0,70
1110	0,70	0,70	0,70
1140	0,70	0,70	0,70
1170	0,70	0,70	0,70

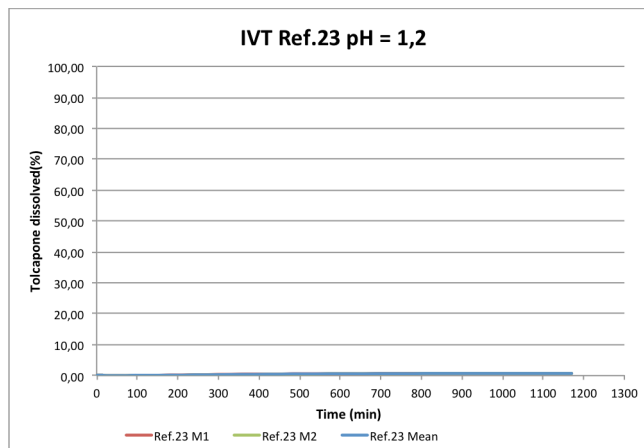


Figura 98 y Figura 99: Resultados del Ensayo de Disolución de la Referencia 23 a pH=1.2.

Los resultados del Ensayo de Disolución a pH=1.2 indican que no hay liberación a este pH.

Ensayo de Disolución a pH = 4.5

Se realiza el ensayo de disolución siguiendo monografía USP36 de comprimidos de tolcapone pero a pH 4.5. El ensayo de disolución se

alarga a las 24 horas en lugar de los 30 minutos indicados en la monografía para simular un comprimido de liberación modificada. Los resultados obtenidos se exponen en la **Figura 100** y **Figura 101**.

Composition	Ref.23 (Methocel K100M CR 35%)			
Time (min)	% Tolcapone dissolved			
	M1	M2	M3	Mean
0	0	0	0	0
5	0	0	0	0
10	0	0	0	0
15	0	0	0	0
30	0	0	0	0
45	0	0	0	0
60	0	0	0,2	0
75	0,90	0,80	1,10	0,93
90	1,80	1,80	1,90	1,83
105	2,90	2,70	2,80	2,80
120	4,00	2,90	3,70	3,53
150	6,10	4,90	5,60	5,53
180	8,30	7,60	7,50	7,80
210	10,50	9,50	9,40	9,80
240	12,70	12,00	11,20	11,97
270	14,90	13,00	13,30	13,73
300	17,20	16,00	15,40	16,20
330	19,70	16,60	17,70	18,00
360	22,10	18,80	20,00	20,30
390	24,60	22,70	22,30	23,20
420	27,20	24,60	24,50	25,43
450	29,70	30,00	26,80	28,83
480	32,40	27,90	29,30	29,87
510	35,00	30,60	31,70	32,43
540	37,70	32,80	34,00	34,83
570	40,30	34,60	36,40	37,10
600	42,90	38,70	38,80	40,13
630	45,50	43,90	41,10	43,50
660	48,10	42,20	43,50	44,60
690	50,80	44,10	45,90	46,93
720	53,50	46,60	48,10	49,40
750	56,00	48,80	50,40	51,73
780	58,60	50,90	52,70	54,07
810	61,30	53,50	55,00	56,60
840	63,70	55,90	57,10	58,90
870	66,30	58,20	59,40	61,30
900	68,90	60,60	61,70	63,73
930	71,40	63,50	63,90	66,27
960	73,70	65,10	66,20	68,33
990	76,20	67,30	68,30	70,60
1020	78,70	69,40	70,50	72,87

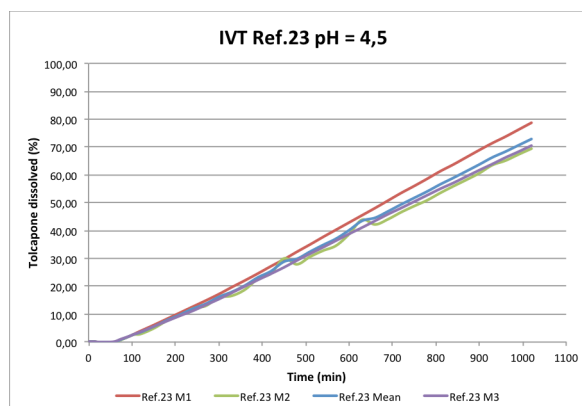


Figura 100 y Figura 101: Resultados del Ensayo de Disolución de la Referencia 23 a pH=4.5.

Los resultados del ensayo de disolución a pH=4,5 indican que a los 480 minutos (8 horas) se ha liberado un 29% de tolcapone.

Ensayo de Disolución a pH = 6.8

Se realiza el ensayo de disolución siguiendo monografía USP36 de comprimidos de tolcapone pero a pH 6.8. El ensayo de disolución se alarga a las 24 horas en lugar de los 30 minutos indicados en la

monografía para simular un comprimido de liberación modificada. Los resultados obtenidos se exponen en la **Figura 102** y **Figura 103**.

Composition	Referencia 23 (Methocel K100M CR 35%)								
Time (min)	% Tolcapone dissolved								
	M1	M2	M3	M4	M5	M6	Mean	Desvest	CV (%)
0	0,00	0,00	0,10	0,00	0,00	0,00	0,00	0,06	0,00
5	2,20	2,10	2,30	2,20	2,10	2,10	2,17	0,08	3,77
10	3,60	3,40	3,70	3,40	3,40	3,40	3,48	0,13	3,82
15	4,60	4,40	4,60	4,30	4,20	4,20	4,38	0,18	4,19
30	6,30	6,20	6,50	6,10	5,90	6,00	6,17	0,22	3,50
45	7,50	7,50	7,80	7,40	7,20	7,40	7,47	0,20	2,63
60	8,60	8,60	8,90	8,40	8,30	8,50	8,55	0,21	2,43
75	9,60	9,60	9,90	9,40	9,20	9,50	9,53	0,23	2,45
90	10,50	10,50	10,90	10,30	10,10	10,40	10,45	0,27	2,55
105	11,40	11,40	11,80	11,20	11,00	11,30	11,35	0,27	2,35
120	12,20	12,20	12,60	12,00	11,90	12,20	12,18	0,24	1,97
150	13,80	13,80	14,20	13,70	13,50	13,90	13,82	0,23	1,68
180	15,30	15,30	15,70	15,20	15,10	15,50	15,35	0,22	1,41
210	16,60	16,70	17,40	16,60	16,60	17,00	16,82	0,33	1,93
240	18,00	18,00	19,20	18,00	18,00	18,40	18,27	0,48	2,65
270	19,40	19,80	20,90	19,30	19,30	19,70	19,73	0,61	3,09
300	21,20	21,60	22,70	20,80	20,60	21,00	21,32	0,76	3,57
330	22,90	23,30	24,40	22,60	22,10	22,60	22,98	0,80	3,47
360	24,60	25,10	26,20	24,30	23,90	24,40	24,75	0,81	3,28
390	26,40	26,90	28,00	26,00	25,50	26,10	26,48	0,88	3,30
420	28,20	28,80	29,80	27,70	27,10	27,80	28,23	0,95	3,37
450	30,00	30,50	31,60	29,40	28,80	29,60	29,98	0,98	3,26
480	31,90	32,30	33,40	31,10	30,50	31,30	31,75	1,02	3,22
510	33,90	34,00	35,30	32,90	32,20	33,00	33,55	1,09	3,25
540	35,90	35,70	37,30	34,60	33,90	34,80	35,37	1,20	3,39
570	38,00	37,40	39,20	36,40	35,60	36,60	37,20	1,28	3,45
600	39,90	39,20	41,00	38,00	37,40	38,30	38,97	1,33	3,42
630	41,80	40,90	42,70	39,70	39,00	40,10	40,70	1,38	3,39
660	43,70	42,60	44,20	41,30	40,70	42,00	42,42	1,36	3,20
690	45,50	44,30	45,70	42,90	42,40	43,90	44,12	1,34	3,03
720	47,30	46,00	47,10	44,50	44,00	45,80	45,78	1,33	2,92
750	49,00	48,10	48,50	46,10	45,60	47,70	47,50	1,36	2,86
780	50,70	50,70	50,00	47,60	47,20	49,50	49,28	1,53	3,11
810	52,50	52,80	51,40	49,20	48,80	51,30	51,00	1,66	3,26
840	54,20	54,60	52,90	50,80	50,40	53,20	52,68	1,73	3,29
870	56,00	56,20	54,40	52,30	52,00	54,90	54,30	1,80	3,31
900	57,50	57,70	56,20	53,80	53,80	56,70	55,95	1,75	3,13
930	59,10	59,10	58,30	55,40	55,40	58,20	57,58	1,73	3,01
960	60,70	60,60	60,80	56,90	57,30	59,70	59,33	1,78	3,00
990	62,30	62,00	63,20	58,30	59,30	61,20	61,05	1,88	3,08
1020	63,90	63,40	65,60	59,80	61,30	62,60	62,77	2,03	3,24
1050	65,50	64,80	67,40	61,10	63,10	63,90	64,30	2,15	3,35
1080	66,90	66,10	69,10	62,50	64,70	65,20	65,75	2,22	3,38

Figura 102: Resultados del Ensayo de Disolución de la Referencia 23 a pH=6.8.

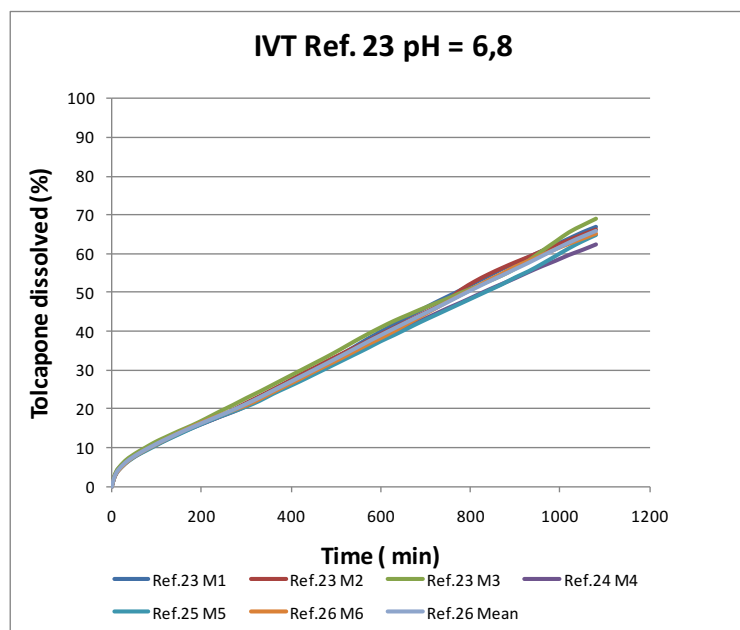


Figura 103: Gráfica de los Resultados del Ensayo de Disolución de la Referencia 23 a pH=6.8.

Los resultados del Ensayo de Disolución a pH=6.8 indican que a los 480 minutos (8 horas) se ha liberado un 31% de Tolcapone.

En este caso, se obtiene un perfil cinético absolutamente equivalente al obtenido con la Referencia 14 lo que demuestra que el efecto del menor tamaño de partícula de tolcapone no influye en esta fórmula. Parece obvio, por tanto, que dicha característica del principio activo tiene influencia cuando la cantidad de Methocel® K100M CR en la fórmula se encuentra entre el 20% y el 29% pero a cantidades superiores el efecto del agente retardante es mayoritario y anula el que pudiera tener el menor tamaño de partícula de tolcapone. Ahora bien, en ambas formulaciones se obtienen cinéticas de liberación extremadamente lentas que no se ajustan a los requerimientos deseados.

También se escoge la Referencia 23 para realizar el estudio farmacocinético en modelo animal, con el fin de comprobar si los resultados obtenidos “in vitro” experimentan variaciones “in vivo” con respecto al resto de formulaciones seleccionadas.

17) Referencia 24

Esta formulación pertenece a la línea de investigación 1, basada en la formulación de una matriz hidrófila de hinchamiento ilimitado, cuyo excipiente matricial es la hidroxipropilmetilcelulosa (concretamente, Methocel® K100M CR).

➤ Objetivo:

Se pretende mejorar la mezcla de compresión aumentando la concentración de lubricantes para evitar la adherencia en los punzones (tal y como se ha observado en la Referencia 23) y manteniendo los perfiles de liberación de tolcapone. Se realizan los ensayos de disolución con mayor número de muestras con el fin de estudiar la variabilidad de la formulación e intentar correlacionarla con los resultados obtenidos en los ensayos de farmacocinética realizados con referencias anteriores.

Esta formulación contiene un 35% de Methocel® K100M CR.

Se añade Vivapur® 102 como diluyente, talco y estearato magnésico como lubricantes y Aerosil® 200 como deslizante.

➤ Fórmula:

Composición	Ref.24	
	%	Peso real
Tolcapone	37.50%	75.45 g
Methocel® K100M CR	35.00%	70.37 g
Vivapur® 102	25.07%	51.59 g
Talco	1.00%	2.09 g
Estarato Magnésico	0.50%	1.01 g
Aerosil® 200	0.30%	0.61 g

Tabla 60: Composición de la Referencia 24.

➤ Procedimiento:

Se pesan los componentes de la fórmula.

Se tamizan por tamiz de 0.8 mm de luz de malla.

Se mezclan en el bombo biconico durante 10 minutos a 20 rpm.

Se procede a la realización del Diagrama SedeM, cuyos resultados se expresan en la **Figura 104** y posterior compresión de la mezcla.

Se comprime en la máquina de comprimir excéntrica con los punzones de 19x10 mm sin ranura.

Las especificaciones de compresión son las siguientes:

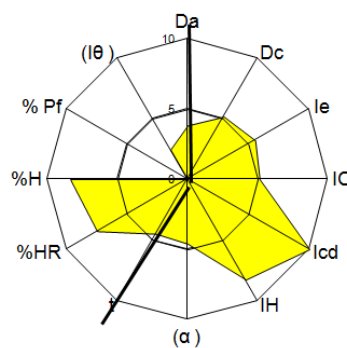
$$\text{Peso (mg)} = 800 \text{ mg} \pm 5\%$$

$$\text{Dureza} = 130\text{-}150 \text{ N}$$

➤ Resultado y conclusiones

Muestra	14/0001	Lote	Referencia 24	Nº Anal.	
Fecha	04/09/2015				

INCIDENCIA	Parámetro	siglas	unidad	valores experimentales (v)	(r)	media incidencia
Dimensiones	Densidad aparente	Da	g/ml	0,384	3,84	4,50
	Densidad compactada	Dc	g/ml	0,516	5,16	
Compresibilidad	Índice de esponjosidad	Ie	-	0,666	5,55	6,89
	Índice de Carr	IC	%	25,581	5,12	
	Índice de Cohesividad	Icd	N	216,600	10,00	
Deslizamiento / Fluidez	Índice de Hausner	IH	-	1,344	8,28	5,80
	Ángulo de reposo	(α)	°	26,971	4,61	
	Tiempos de deslizamiento	t	seg	11,000	4,50	
Lubricación/ Estabilidad	Humedad relativa	%HR	%	2,571	7,43	7,89
	Higroscopicidad	%H	%	3,312	8,34	
Dosificación / Lubricación	Partículas finas (<50 μ)	% Pf	μ	52,336	0,00	1,23
	Índice de Homogeneidad	(I θ)		0,0049	2,45	



ÍNDICE PARAMÉTRICO	0,58
PERFIL PARAMÉTRICO (media de todos los radios)	5,44
ÍNDICE DE BUENA COMPRESIÓN (IGC)	5,18

Figura 104: Resultados de la Referencia 24.

Los resultados de SeDeM de la Referencia 24 son correctos.

El Perfil Paramétrico y el Índice de Buena Compresión presentan valores cercanos a 5,5. También el Índice Paramétrico presenta un valor adecuado 0,58.

La media de Lubrificación/Estabilidad presenta un valor cercano a 8.

Dos medias de incidencia presentan valores cercanos a 6 (Compresibilidad y Deslizamiento /Fluidez).

La compresión se ha llevado a cabo sin ninguna incidencia.

Se obtiene un Diagrama SedeM con mejores valores a los obtenidos con la Referencia 23, lo que demuestra que los cambios realizados en la formulación han solucionado los problemas de calidad relacionados con el proceso de compresión directa. De esta manera, esta fórmula puede ser industrializada sin mayores problemas.

Controles fisicoquímicos de los comprimidos:

- *Aspecto:*

Se obtienen comprimidos amarillentos oblongos sin ranura.

- *Uniformidad de masa:*

Los resultados obtenidos para el ensayo de uniformidad masa de se exponen en la **Tabla 61**.

Referencia 24	
Comprimido	Peso (mg)
1	780,7
2	789,9
3	793,7
4	784,2
5	779,3
6	781,6
7	791,0
8	783,0
9	780,5
10	789,9
11	788,5
12	768,3
13	780,0
14	768,5
15	792,7
16	778,0
17	774,7
18	787,0
19	798,8
20	790,0
Media	784,02
Desv estándar	8,11
CV(%)	1,03
Valor máximo	798,8
Valor mínimo	768,3

- Peso teórico del comprimido: 800,00 mg

- Peso medio experimental del comprimido: 784,02 mg

- Límites de aceptación de las 20 unidades estudiadas: [744,819 mg – 823,221 mg]

Todos los comprimidos ensayados se encuentran entre los límites de peso establecidos, así que el ensayo de uniformidad de masa se considera correcto.

Tabla 61: Resultados Uniformidad de masa de la Referencia 24.

- *Dureza:*

Los resultados obtenidos para el ensayo de dureza se exponen en la **Tabla 62**.

Referencia 24	
Comprimido	Dureza (N)
1	145
2	150
3	149
4	149
5	140
6	150
7	150
8	150
9	149
10	130
Media	146,2
Desv estándar	6,53
CV(%)	4,47
Valor máximo	150
Valor mínimo	130

Tabla 62: Resultados Dureza de la Referencia 24.

Los valores de resistencia a la rotura están comprendidos entre 130 y 150 N.

- *Friabilidad:*

Los resultados obtenidos para el ensayo de friabilidad se exponen en la **Tabla 63**.

Referencia 24	
P pesa sustancias (g)	0,887
P pesa sustancias + muestra inicial (g)	8,410
P pesa sustancias + muestra final (g)	8,368
P muestra (g)	7,52
% Friabilidad	0,55

Tabla 63: Resultados Friabilidad de la Referencia 24.

El valor de friabilidad obtenido es menor a un 1% por lo que cumple con las especificaciones de Farmacopea Europea edición vigente para comprimidos no recubiertos.

- *Determinación de Riqueza de Tolcapone:*

El valor de Riqueza obtenido para la Referencia 24 es del 104,80%. En la **Figura 105** se muestra el cromatograma representativo del ensayo realizado.

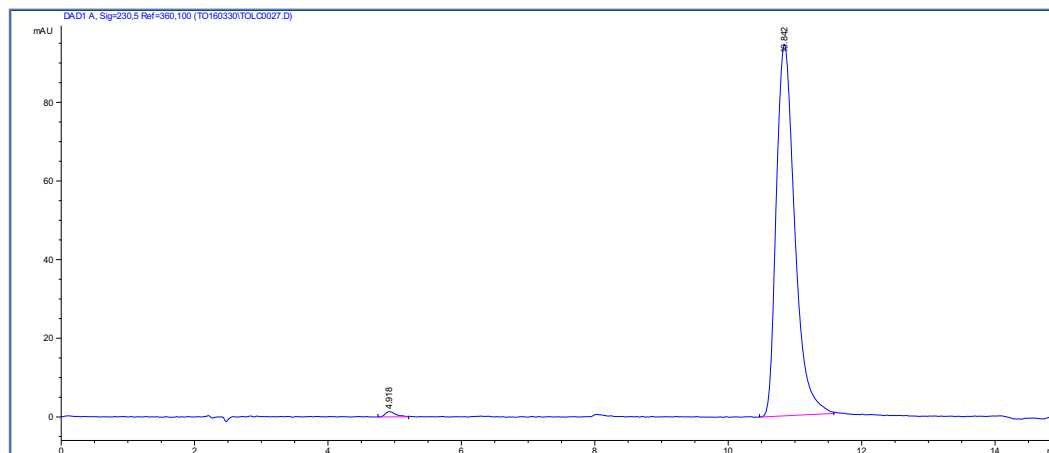


Figura 105: Resultados Determinación HPLC Referencia 24.

- *Ensayo de Disolución:*

Se realiza el ensayo de disolución siguiendo monografía USP36 de comprimidos de Tolcapone (ver apartado 5.2.1 de la tesis), cuyos resultados se indican en la **Figura 106** y **Figura 107**.

Composition	Ref. 24 (Methocel K100M CR 35%)								
Time (min)	% Tolcapone dissolved								
	M1	M2	M3	M4	M5	M6	Mean	Desvest	CV (%)
0	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
5	1,90	2,30	2,70	2,60	1,80	2,10	2,23	0,37	16,43
10	3,20	3,90	4,20	4,40	3,30	3,40	3,73	0,50	13,52
15	4,10	4,80	5,10	5,50	4,20	4,30	4,67	0,56	12,02
30	5,90	6,80	6,90	7,60	6,00	6,10	6,55	0,67	10,16
45	7,10	8,10	8,20	8,90	7,30	7,30	7,82	0,70	8,95
60	8,20	9,20	9,20	10,10	8,40	8,30	8,90	0,74	8,29
75	9,10	10,20	10,20	11,20	9,40	9,30	9,90	0,79	7,98
90	10,00	11,20	11,10	12,20	10,30	10,20	10,83	0,83	7,67
105	10,80	12,10	12,00	13,10	11,20	11,10	11,72	0,85	7,27
120	11,60	13,00	12,90	13,90	12,10	11,90	12,57	0,86	6,82
150	13,20	14,60	14,60	15,50	13,80	13,60	14,22	0,84	5,91
180	14,80	16,10	16,20	16,90	15,40	15,20	15,77	0,77	4,89
210	16,30	17,60	17,70	18,30	16,90	16,70	17,25	0,74	4,30
240	17,70	19,00	19,20	19,60	18,40	18,20	18,68	0,71	3,78
270	19,10	20,30	20,60	21,10	19,90	19,70	20,12	0,71	3,51
300	20,50	21,60	22,00	22,70	21,30	21,10	21,53	0,76	3,53
330	21,90	22,80	23,30	24,30	22,60	22,40	22,88	0,83	3,64
360	23,10	24,30	24,40	25,90	23,90	23,70	24,22	0,95	3,91
390	24,30	25,90	25,60	27,40	25,10	24,90	25,53	1,07	4,19
420	25,50	27,30	27,00	29,00	26,30	26,10	26,87	1,23	4,57
450	26,80	28,80	28,70	30,60	27,70	27,30	28,32	1,36	4,82
480	28,40	30,10	30,10	32,20	29,20	28,70	29,78	1,38	4,62
510	30,00	31,40	31,50	33,80	30,60	30,20	31,25	1,39	4,45
540	31,60	32,80	33,00	35,30	31,90	31,60	32,70	1,41	4,31
570	33,30	34,10	34,40	36,90	33,20	33,00	34,15	1,45	4,26
600	35,00	35,40	35,80	38,50	34,40	34,30	35,57	1,55	4,35
630	36,70	36,70	37,30	40,00	35,70	35,80	37,03	1,57	4,25
660	38,50	38,00	38,80	41,60	36,90	37,20	38,50	1,69	4,38
690	40,20	39,30	40,20	43,20	38,10	38,60	39,93	1,81	4,53
720	41,90	40,60	41,60	44,70	39,30	40,00	41,35	1,91	4,61
750	43,60	41,90	43,00	46,30	40,50	41,40	42,78	2,05	4,79
780	45,30	43,10	44,50	47,90	41,70	42,80	44,22	2,21	5,00
810	46,90	44,40	45,90	49,40	42,80	44,20	45,60	2,34	5,14
840	48,70	45,70	47,30	51,00	44,00	45,60	47,05	2,51	5,34
870	50,30	46,90	48,70	52,60	45,20	46,90	48,43	2,69	5,55
900	52,00	48,10	50,10	54,20	46,30	48,30	49,83	2,89	5,79
930	53,60	49,30	51,50	55,60	47,40	49,60	51,17	3,03	5,92
960	55,40	50,40	52,90	57,40	48,50	50,90	52,58	3,33	6,34
990	57,10	51,60	54,30	58,90	49,60	52,30	53,97	3,51	6,51
1020	58,90	52,80	55,60	60,40	50,70	53,60	55,33	3,72	6,73
1050	60,50	54,00	57,00	61,80	51,70	54,90	56,65	3,90	6,88
1080	62,20	55,10	58,30	63,30	52,70	56,30	57,98	4,13	7,12

Figura 106: Resultados del Ensayo de Disolución de la Referencia 24 a pH=6.8.

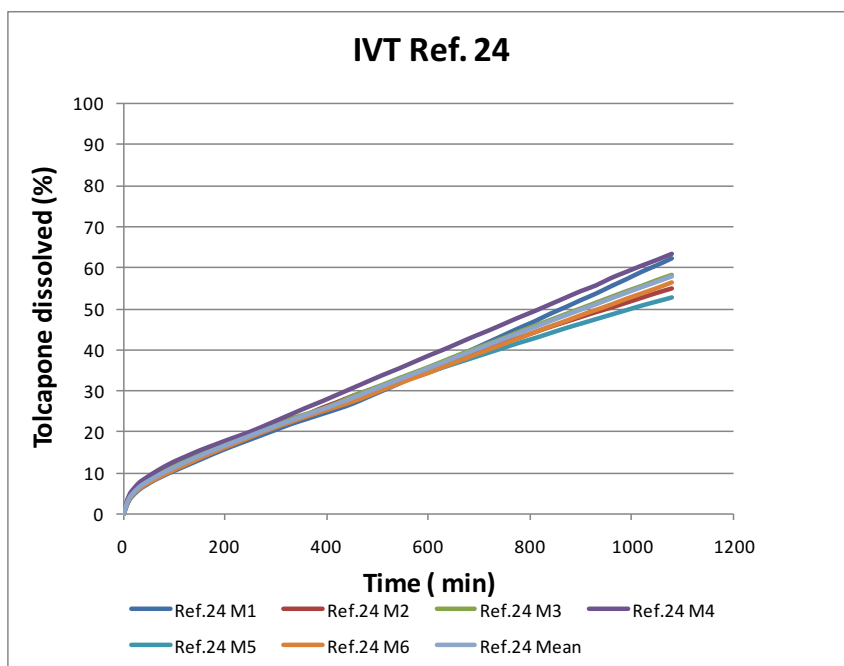


Figura 107: Gráfica de los Resultados del Ensayo de Disolución de la Referencia 24 a pH=6.8.

Los resultados del ensayo de disolución a pH=6.8 indican que a los 480 minutos (8 horas) se ha liberado un 30% de Tolcapone.

Si se compran los resultados de los ensayo de disolución de las Referencia 23 y 24 (**Figura 108**), se observa que el incremento de lubricantes no afecta a la liberación de tolcapone. Se podría considerar que ambas formulaciones son equivalentes en cuanto a la cinética de liberación del principio activo se refiere.

Composition	Methocel 35%				
Time (min)	% Tolcapone dissolved				
	Ref.23	Ref.24	Mean	desvest	CV(%)
0	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
5	2,17	2,23	2,20	0,02	1,07
10	3,48	3,73	3,61	0,09	2,45
15	4,38	4,67	4,53	0,10	2,21
30	6,17	6,55	6,36	0,14	2,13
45	7,47	7,82	7,64	0,12	1,62
60	8,55	8,90	8,73	0,12	1,42
75	9,53	9,90	9,72	0,13	1,33
90	10,45	10,83	10,64	0,14	1,27
105	11,35	11,72	11,53	0,13	1,12
120	12,18	12,57	12,38	0,14	1,10
150	13,82	14,22	14,02	0,14	1,01
180	15,35	15,77	15,56	0,15	0,95
210	16,82	17,25	17,03	0,15	0,90
240	18,27	18,68	18,48	0,15	0,80
270	19,73	20,12	19,93	0,14	0,68
300	21,32	21,53	21,43	0,08	0,36
330	22,98	22,88	22,93	0,04	0,15
360	24,75	24,22	24,48	0,19	0,77
390	26,48	25,53	26,01	0,34	1,29
420	28,23	26,87	27,55	0,48	1,75
450	29,98	28,32	29,15	0,59	2,02
480	31,75	29,78	30,77	0,70	2,26
510	33,55	31,25	32,40	0,81	2,51
540	35,37	32,70	34,03	0,94	2,77
570	37,20	34,15	35,68	1,08	3,02
600	38,97	35,57	37,27	1,20	3,23
630	40,70	37,03	38,87	1,30	3,34
660	42,42	38,50	40,46	1,38	3,42
690	44,12	39,93	42,03	1,48	3,52
720	45,78	41,35	43,57	1,57	3,60
750	47,50	42,78	45,14	1,67	3,69
780	49,28	44,22	46,75	1,79	3,83
810	51,00	45,60	48,30	1,91	3,95
840	52,68	47,05	49,87	1,99	3,99
870	54,30	48,43	51,37	2,07	4,04
900	55,95	49,83	52,89	2,16	4,09
930	57,58	51,17	54,38	2,27	4,17
960	59,33	52,58	55,96	2,39	4,26
990	61,05	53,97	57,51	2,50	4,35
1020	62,77	55,33	59,05	2,63	4,45
1050	64,30	56,65	60,48	2,70	4,47
1080	65,75	57,98	61,87	2,75	4,44

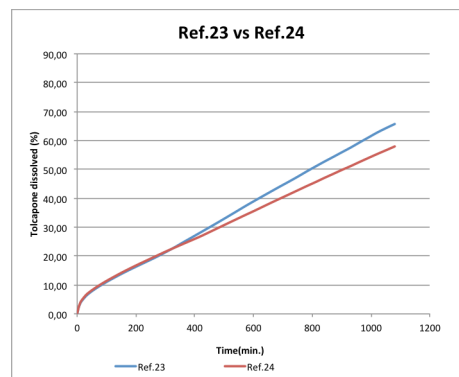


Figura 108: Resultados del Ensayo de Disolución de las Referencias 23 y 24 a pH=6.8.

18) Referencia 25

Esta formulación pertenece a la línea de investigación 1, basada en la formulación de una matriz hidrófila de hinchamiento ilimitado, cuyo excipiente matricial es la hidroxipropilmetilcelulosa (concretamente, Methocel® K100M CR).

➤ Objetivo:

Se pretende mejorar la mezcla de compresión aumentando la concentración de lubricantes para evitar la adherencia en los punzones

(tal y como se ha observado en la Referencia 22) y manteniendo los perfiles de liberación de tolcapone.

Esta formulación contiene un 29% de Methocel® K100M CR.

Se añade Vivapur® 102 como diluyente, talco y estearato magnésico como lubricantes y Aerosil® 200 como deslizante.

➤ Formula:

Composición	Ref.25	
	%	Peso real
Tolcapone	37.50%	75.05 g
Methocel® K100M CR	29.00%	58.18 g
Vivapur® 102	31.70%	63.48 g
Talco	1.00%	2.10 g
Estearato magnésico	0.50%	0.99 g
Aerosil® 200	0.30%	0.61 g

Tabla 64: Composición de la Referencia 25.

➤ Procedimiento:

Se pesan los componentes de la fórmula.

Se tamizan por tamiz de 0.8 mm de luz de malla.

Se mezclan en el bombo bicónico durante 10 minutos a 20 rpm.

Se procede a la realización del Diagrama SedeM, cuyos resultados se expresan en la **Figura 109** y posterior compresión de la mezcla.

Se comprime en la máquina de comprimir excéntrica con los punzones de 19x10 mm sin ranura.

Las especificaciones de compresión son las siguientes:

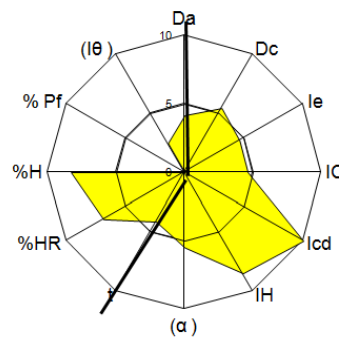
$$\text{Peso (mg)} = 800 \text{ mg} \pm 5\%$$

$$\text{Dureza} = 130\text{-}150 \text{ N}$$

➤ Resultados y conclusiones:

Muestra	14/0001	Lote	Referencia 25	Nº Anal.	
Fecha	07/09/2015				

INCIDENCIA	Parámetro	siglas	unidad	valores experimentales (v)	(r)	media incidencia
Dimensiones	Densidad aparente	Da	g/ml	0,415	4,15	4,77
	Densidad compactada	Dc	g/ml	0,539	5,39	
Compresibilidad	Índice de esponjosidad	Ie	-	0,554	4,62	6,41
	Índice de Carr	IC	%	23,006	4,60	
	Índice de Cohesividad	Icd	N	223,200	10,00	
Deslizamiento / Fluidez	Índice de Hausner	IH	-	1,299	8,51	6,05
	Ángulo de reposo	(α)	°	22,571	5,49	
	Tiempos de deslizamiento	t	seg	11,667	4,17	
Lubricación/ Estabilidad	Humedad relativa	%HR	%	3,144	6,86	7,58
	Higroscopicidad	%H	%	3,391	8,30	
Dosificación / Lubricación	Partículas finas (<50 μ)	% Pf	μ	52,367	0,00	1,23
	Índice de Homogeneidad	(I θ)		0,0049	2,45	



ÍNDICE PARAMÉTRICO	0,50
PERFIL PARAMÉTRICO (media de todos los radios)	5,38
ÍNDICE DE BUENA COMPRESIÓN (IGC)	5,12

Figura 109: Resultados de la Referencia 25.

Los resultados de SeDeM de la Referencia 25 son correctos.

El Perfil Paramétrico y el Índice de Buena Compresión presentan valores cercanos a 5. También el Índice Paramétrico presenta un valor adecuado 0,5.

La media de Lubricación/Estabilidad presenta un valor cercano a 8.

Dos medias de incidencia presentan valores cercanos a 6 (Compresibilidad y Deslizamiento /Fluidez).

La compresión se ha llevado a cabo sin ninguna incidencia.

Se obtienen comprimidos amarillentos oblongos sin ranura.

Controles fisicoquímicos de los comprimidos:

- *Aspecto:*

Se obtienen comprimidos amarillentos oblongos sin ranura.

- Uniformidad de masa:

Los resultados obtenidos para el ensayo de uniformidad de masa se exponen en **Tabla 65**.

Referencia 25	
Comprimido	Peso (mg)
1	751,80
2	771,90
3	761,10
4	761,00
5	761,10
6	780,40
7	759,00
8	767,80
9	762,20
10	759,20
11	765,00
12	770,70
13	757,80
14	756,80
15	758,50
16	761,10
17	755,00
18	771,00
19	763,80
20	758,40
Media	762,68
Desv estándar	6,78
CV(%)	0,89
Valor máximo	780,4
Valor mínimo	751,8

- Peso teórico del comprimido:
800,00 mg

- Peso medio experimental del
comprimido: 762,68 mg

- Límites de aceptación de las
20 unidades estudiadas:
[724,546 mg – 800,814 mg]

Todos los comprimidos
ensayados se encuentran entre
los límites de peso
establecidos, así que el ensayo
de uniformidad de masa se
considera correcto.

Tabla 65: Resultados Uniformidad de masa de la Referencia 25.

- *Dureza:*

Los resultados obtenidos para el ensayo de dureza se exponen en la **Tabla 66**.

Referencia 25	
Comprimido	Dureza (N)
1	136
2	139
3	133
4	136
5	140
6	140
7	141
8	142
9	131
10	133
Media	137,1
Desv estándar	3,84
CV(%)	2,80
Valor máximo	142
Valor mínimo	131

Tabla 66: Resultados Dureza de la Referencia 25.

Los valores de resistencia a la rotura están comprendidos entre 130 y 150 N.

- *Friabilidad:*

Los resultados obtenidos para el ensayo de friabilidad se exponen en la **Tabla 67**.

Referencia 25	
P pesa sustancias (g)	1,0697
P pesa sustancias + muestra inicial (g)	8,6753
P pesa sustancias + muestra final (g)	8,6392
P muestra (g)	7,61
% Friabilidad	0,47

Tabla 67: Resultados Friabilidad de la Referencia 25.

El valor de friabilidad obtenido es menor a un 1% por lo que cumple con las especificaciones de Farmacopea Europea edición vigente para comprimidos no recubiertos.

- *Determinación de Riqueza de Tolcapone:*

El valor de Riqueza obtenido para la Referencia 25 es del 92,93%. En la **Figura 110** se muestra el cromatograma representativo del ensayo realizado.



Figura 110: Resultados Determinación HPLC Referencia 25.

- *Ensayo de Disolución:*

Se realiza el ensayo de disolución siguiendo monografía USP36 de comprimidos de Tolcapone (ver apartado 5.2.1 de la tesis), cuyos resultados se indican en la **Figura 111** y **Figura 112**.

Composition	Ref.25 (Methocel K100M CR 29%)								
Time (min)	% Tolcapone dissolved								
	M1	M2	M3	M4	M5	M6	Mean	Desvest	CV(%)
0	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
5	4,60	5,70	6,00	5,80	5,90	6,00	5,67	0,54	9,45
10	7,00	8,30	8,30	8,10	8,20	8,50	8,07	0,54	6,68
15	8,70	10,00	9,80	9,60	9,70	9,90	9,62	0,47	4,90
30	11,90	13,00	12,90	12,60	12,80	13,00	12,70	0,42	3,30
45	14,40	15,40	15,40	15,00	15,40	15,50	15,18	0,42	2,78
60	16,60	17,60	17,60	17,20	17,70	17,80	17,42	0,45	2,58
75	18,70	19,50	19,70	19,20	19,90	19,90	19,48	0,47	2,39
90	20,50	21,30	21,50	21,00	21,90	21,80	21,33	0,52	2,46
105	22,30	22,90	23,20	22,60	23,60	23,40	23,00	0,49	2,15
120	23,90	24,30	24,70	24,10	25,20	25,00	24,53	0,52	2,10
150	26,80	26,80	27,50	26,70	28,00	27,70	27,25	0,55	2,03
180	29,20	29,00	29,80	28,90	30,50	30,00	29,57	0,63	2,15
210	31,40	30,90	32,00	30,90	32,60	32,20	31,67	0,71	2,24
240	33,50	32,80	33,90	32,70	34,60	34,00	33,58	0,74	2,19
270	35,30	34,40	35,70	34,40	36,30	35,70	35,30	0,77	2,17
300	37,00	36,00	37,30	36,00	37,90	37,30	36,92	0,77	2,08
330	38,60	37,50	38,90	37,40	39,40	38,80	38,43	0,81	2,10
360	40,10	38,80	40,40	38,80	40,90	40,20	39,87	0,87	2,18
390	41,50	40,10	41,70	40,10	42,20	41,40	41,17	0,87	2,12
420	42,70	41,30	43,00	41,30	43,40	42,80	42,42	0,90	2,12
450	44,00	42,50	44,30	42,60	44,70	44,40	43,75	0,96	2,19
480	45,20	44,10	45,50	44,30	46,40	46,20	45,28	0,95	2,10
510	46,70	45,60	47,10	45,80	48,20	47,80	46,87	1,05	2,23
540	48,40	47,20	48,80	47,20	49,60	49,40	48,43	1,05	2,16
570	49,80	48,60	50,40	48,60	51,00	50,90	49,88	1,08	2,17
600	51,20	50,30	52,00	49,90	52,30	52,40	51,35	1,06	2,07
630	52,50	52,30	53,60	51,30	53,60	53,90	52,87	1,01	1,90
660	53,90	54,40	55,20	52,60	54,90	55,30	54,38	1,02	1,87
690	55,30	55,90	56,70	53,90	56,20	56,80	55,80	1,08	1,94
720	56,70	57,40	58,30	55,10	57,40	58,20	57,18	1,18	2,06
750	58,00	58,80	59,80	56,40	58,60	59,60	58,53	1,24	2,11
780	59,20	60,20	61,30	57,60	59,80	61,00	59,85	1,34	2,25
810	60,40	61,40	62,70	58,70	60,90	62,30	61,07	1,44	2,36
840	61,70	62,70	64,10	59,90	62,10	63,50	62,33	1,48	2,38
870	62,90	64,00	65,60	61,10	63,30	64,80	63,62	1,58	2,48
900	64,10	65,20	67,00	62,20	64,40	66,00	64,82	1,66	2,57
930	65,20	66,30	68,30	63,20	65,40	67,20	65,93	1,77	2,68
960	66,30	67,40	69,60	64,30	66,50	68,30	67,07	1,82	2,72
990	67,40	68,50	70,80	65,40	67,50	69,50	68,18	1,87	2,74
1020	68,60	69,60	72,30	66,40	68,50	70,50	69,32	2,00	2,89
1050	69,70	70,70	73,70	67,50	69,70	71,70	70,50	2,10	2,98
1080	70,60	71,80	75,00	68,50	70,60	72,70	71,53	2,21	3,09
1110	71,70	72,70	76,00	69,50	71,50	73,80	72,53	2,22	3,06
1140	72,60	73,70	77,30	70,50	72,40	74,70	73,53	2,32	3,16
1170	73,50	74,80	78,50	71,50	73,40	75,80	74,58	2,41	3,23
1200	74,70	75,80	79,70	72,40	74,40	76,80	75,63	2,48	3,28
1230	75,80	77,10	80,90	73,40	75,50	77,90	76,77	2,54	3,31

Figura 111: Resultados del Ensayo de Disolución de la Referencia 25 a pH=6.8.

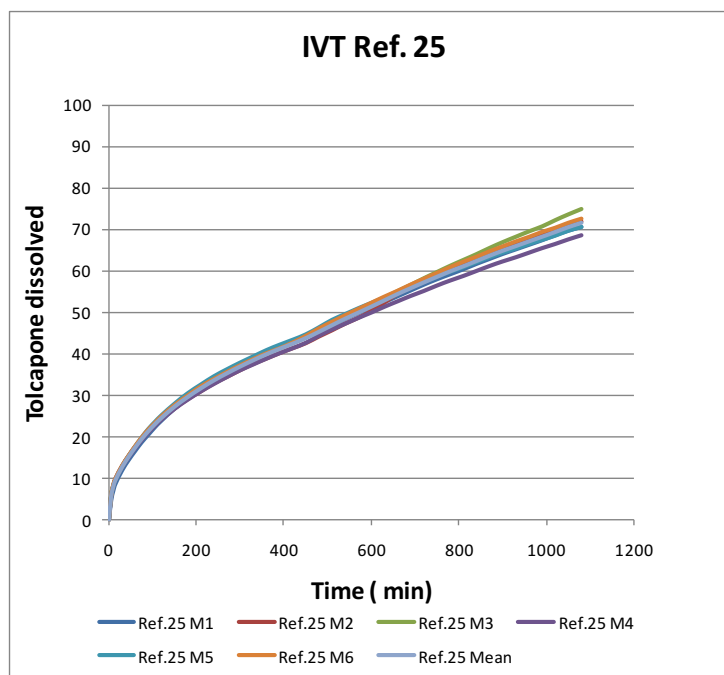


Figura 112: Gráfica de los Resultados del Ensayo de Disolución de la Referencia 25 a pH=6.8.

Los resultados del ensayo de disolución a pH=6.8 indican que a los 480 minutos (8 horas) se ha liberado un 45% de Tolcapone.

Si se compran los resultados de los ensayo de disolución de las Referencia 21 y 25 (**Figura 113**), se observa que el incremento de lubricantes no afecta a la liberación de tolcapone. Se podría considerar que ambas formulaciones son equivalentes en cuanto a la cinética de liberación del principio activo se refiere.

Composition	Methocel 29%				
Time (min)	% Tolcapone dissolved				
	Ref.21	Ref.25	Mean	desvest	CV(%)
0	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
5	6,05	5,67	5,86	0,14	2,31
10	8,88	8,07	8,48	0,29	3,41
15	10,75	9,62	10,18	0,40	3,93
30	14,12	12,70	13,41	0,50	3,74
45	16,43	15,18	15,81	0,44	2,80
60	18,48	17,42	17,95	0,38	2,10
75	20,30	19,48	19,89	0,29	1,45
90	22,02	21,33	21,68	0,24	1,11
105	23,58	23,00	23,29	0,21	0,89
120	25,02	24,53	24,78	0,17	0,69
150	27,57	27,25	27,41	0,11	0,41
180	29,80	29,57	29,68	0,08	0,28
210	31,72	31,67	31,69	0,02	0,06
240	33,50	33,58	33,54	0,03	0,09
270	35,12	35,30	35,21	0,06	0,18
300	36,67	36,92	36,79	0,09	0,24
330	38,12	38,43	38,28	0,11	0,29
360	39,58	39,87	39,73	0,10	0,25
390	41,18	41,17	41,18	0,01	0,01
420	42,92	42,42	42,67	0,18	0,41
450	44,53	43,75	44,14	0,28	0,63
480	46,17	45,28	45,73	0,31	0,68
510	47,75	46,87	47,31	0,31	0,66
540	49,37	48,43	48,90	0,33	0,67
570	51,05	49,88	50,47	0,41	0,82
600	52,63	51,35	51,99	0,45	0,87
630	54,28	52,87	53,58	0,50	0,93
660	56,00	54,38	55,19	0,57	1,04
690	57,68	55,80	56,74	0,67	1,17
720	59,28	57,18	58,23	0,74	1,27
750	60,85	58,53	59,69	0,82	1,37
780	62,38	59,85	61,12	0,90	1,47
810	63,83	61,07	62,45	0,98	1,57
840	65,28	62,33	63,81	1,04	1,63
870	66,68	63,62	65,15	1,08	1,66
900	68,02	64,82	66,42	1,13	1,70
930	69,42	65,93	67,68	1,23	1,82
960	70,85	67,07	68,96	1,34	1,94
990	72,27	68,18	70,23	1,44	2,06
1020	73,52	69,32	71,42	1,48	2,08
1050	74,80	70,50	72,65	1,52	2,09
1080	76,05	71,53	73,79	1,60	2,16
1110	77,30	72,53	74,92	1,69	2,25

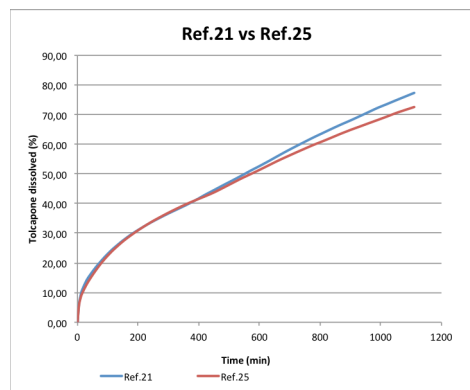


Figura 113: Resultados del Ensayo de Disolución de las Referencias 21 y 25 a pH=6.8.

8.3. CONCLUSIONES

- Las matrices hidrófilas de hinchamiento ilimitado son las que han permitido obtener mejores resultados de liberación del principio activo.
- El excipiente escogido para formar la matriz es la hidroxipropilmetilcelulosa del tipo Methocel® K100M CR.
- Se ha desarrollado una formulación de comprimidos matriciales de tolcapone apta para su obtención mediante técnica de compresión por vía directa.
- El cambio de las características del principio activo debido a un cambio de lote ha permitido descubrir un comportamiento sorprendente de este tipo de comprimidos de liberación prolongada. Comprimidos fabricados con

Tolcapone micronizado han presentado perfiles más lentos que los fabricados con Tolcapone no micronizado teniendo ambas formulaciones la misma composición cuali y cuantitativa.

- El efecto del tamaño de partícula de tolcapone influye en la liberación del mismo en función del porcentaje de excipiente retardante en la formulación. A partir de un cierto porcentaje (alrededor del 30%) el efecto del excipiente anula el efecto del menor tamaño de partícula.
- A mayor cantidad del excipiente retardante (Methocel® K100M CR) en la formulación, más lenta es la liberación del fármaco tolcapone, existiendo una relación que se ajusta al modelo exponencial con la siguiente ecuación:

$$\% \text{ pa liberado } 8 \text{ h} = \exp(5,97227 - 0,0722178 * \% \text{ Methocel}).$$

9. ESTUDIO PRE-CLÍNICOS EN MODELO ANIMAL

9.1. ESTUDIO PILOTO

Estudio realizado en los estabularios del Serveis Científics i Tecnològics de la Universitat de Barcelona y en Dynakin S.A.

➤ Objetivo:

Establecer los tiempos de muestreo y realizar un estudio preliminar para determinar el comportamiento de las formulaciones in vivo.

➤ Formulaciones:

Se administran 3 formulaciones en un total de 3 perros (1 formulación/perro):

- Referencia 15 (API lote: SOM 0114599; Methocel® K100M CR 23%)
- Referencia 17 (API lote: SOM 0114599; Methocel® K100M CR 20%)
- Referencia 19 (API lote: SOM 0714600; Methocel® K100M CR 20%)

➤ Resultados y conclusiones:

La dosis administrada es de 30 mg/kg.

Niveles plasmáticos de 3 µg/ml de Tolcapone se consideran suficientes para observar un efecto terapéutico.

En la **Figura 114** se exponen las concentraciones plasmáticas de tolcapone expresadas en ng/ml por tiempo y pero, para las tres referencias ensayadas.

En la **Figura 115** se expresan los resultados de los parámetros farmacocinéticos estudiados de las tres referencias ensayadas.

Se puede observar en la **Figura 116** una gráfica en la que se representan las cinéticas plasmáticas de las tres formulaciones ensayadas relacionando concentración plasmática de tolcapone expresada en µg/ml versus tiempo expresado en horas.

Referencia	Código de muestra	Descripción de la muestra	Tiempo de muestreo (min)	Concentración de Tolcapone (ng/ml)
Ref 15	P1M1	Perro 1 Muestra 1	0	< 80
	P1M2	Perro 1 Muestra 2	10	< 80
	P1M3	Perro 1 Muestra 3	20	< 80
	P1M4	Perro 1 Muestra 4	45	420,87
	P1M5	Perro 1 Muestra 5	60	1280,82
	P1M6	Perro 1 Muestra 6	90	2441,87
	P1M7	Perro 1 Muestra 7	120	6061,85
	P1M8	Perro 1 Muestra 8	180	5888,21
	P1M9	Perro 1 Muestra 9	240	7575,11
	P1M10	Perro 1 Muestra 10	300	5570,82
	P1M11	Perro 1 Muestra 11	360	1491,93
	P1M12	Perro 1 Muestra 12	480	534,95
	P1M13	Perro 1 Muestra 13	1440	< 80
Ref 17	P2M1	Perro 2 Muestra 1	0	< 80
	P2M2	Perro 2 Muestra 2	10	< 80
	P2M3	Perro 2 Muestra 3	20	< 80
	P2M4	Perro 2 Muestra 4	45	< 80
	P2M5	Perro 2 Muestra 5	60	131,86
	P2M6	Perro 2 Muestra 6	90	315,20
	P2M7	Perro 2 Muestra 7	120	433,86
	P2M8	Perro 2 Muestra 8	180	789,94
	P2M9	Perro 2 Muestra 9	240	2541,80
	P2M10	Perro 2 Muestra 10	300	9336,01
	P2M11	Perro 2 Muestra 11	360	12754,02
	P2M12	Perro 2 Muestra 12	480	15348,52
	P2M13	Perro 2 Muestra 13	1440	137,85
Ref 19	P3M1	Perro 3 Muestra 1	0	< 80
	P3M2	Perro 3 Muestra 2	10	< 80
	P3M3	Perro 3 Muestra 3	20	< 80
	P3M4	Perro 3 Muestra 4	45	< 80
	P3M5	Perro 3 Muestra 5	60	< 80
	P3M6	Perro 3 Muestra 6	90	139,37
	P3M7	Perro 3 Muestra 7	120	358,77
	P3M8	Perro 3 Muestra 8	180	1448,27
	P3M9	Perro 3 Muestra 9	240	2912,65
	P3M10	Perro 3 Muestra 10	300	3265,09
	P3M11	Perro 3 Muestra 11	360	13522,01
	P3M12	Perro 3 Muestra 12	480	17647,41
	P3M13	Perro 3 Muestra 13	1440	< 80

Figura 114: Resultados del estudio Piloto de Farmacocinética.

Ref.15			Ref.17			Ref.19		
Parameter	Unit	Value	Parameter	Unit	Value	Parameter	Unit	Value
Lambda_z	1/h	0,701624	Lambda_z	1/h	Missing	Lambda_z	1/h	Missing
t1/2	h	0,987918	t1/2	h	Missing	t1/2	h	Missing
Tmax	h	4	Tmax	h	8	Tmax	h	8
Cmax	ng/ml	7575,106	Cmax	ng/ml	15348,52	Cmax	ng/ml	17647,41
Tlag	h	0	Tlag	h	0	Tlag	h	0
Clast_obs/Cmax		0,07062	Clast_obs/Cmax		0,008981	Clast_obs/Cmax		1
AUC 0-t	ng/ml*h	28229,97	AUC 0-t	ng/ml*h	171609,2	AUC 0-t	ng/ml*h	45953,29
AUC 0-inf_obs	ng/ml*h	28992,42	AUC 0-inf_obs	ng/ml*h	Missing	AUC 0-inf_obs	ng/ml*h	Missing
AUC 0-t/0-inf_obs		0,973702	AUC 0-t/0-inf_obs		Missing	AUC 0-t/0-inf_obs		Missing
AUMC 0-inf_obs	ng/ml*h^2	112248,4	AUMC 0-inf_obs	ng/ml*h^2	Missing	AUMC 0-inf_obs	ng/ml*h^2	Missing
MRT 0-inf_obs	h	3,871647	MRT 0-inf_obs	h	Missing	MRT 0-inf_obs	h	Missing
Vz/F_obs	(mg)/(ng/ml)	0,014748	Vz/F_obs	(mg)/(ng/ml)	Missing	Vz/F_obs	(mg)/(ng/ml)	Missing
Cl/F_obs	(mg)/(ng/ml)/h	0,010348	Cl/F_obs	(mg)/(ng/ml)/h	Missing	Cl/F_obs	(mg)/(ng/ml)/h	Missing

Figura 115: Resultados del estudio Piloto de Farmacocinética.

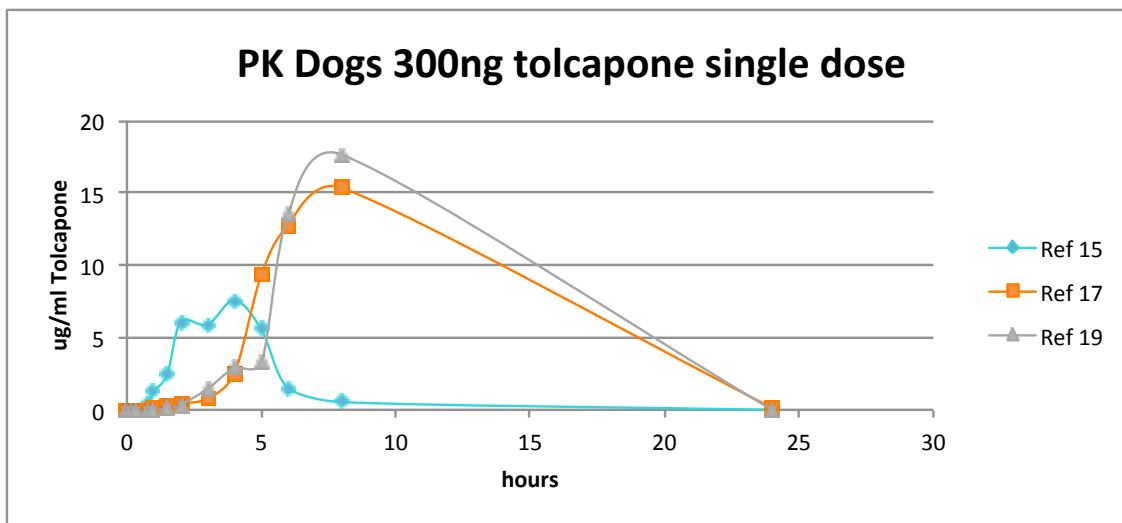


Figura 116: Gráfica de los resultados del estudio Piloto de Farmacocinética.

Los resultados obtenidos son anómalos ya que las Referencias 17 y 19 presentan perfiles más retardados que la Referencia 15 (contrarios a los resultados obtenidos en el ensayo de disolución in vitro).

La Referencia 15 adquiere niveles totales inferiores a las otras dos referencias.

Los perfiles de las Referencias 17 y 19 son similares aunque los perfiles in vitro son muy diferentes.

Con los resultados anómalos obtenidos se concluye que para próximos ensayos:

- Debe ampliarse el tiempo de muestreo e introducir nuevos puntos de muestreo a las 12 horas y a las 18 horas.
- Debe administrarse la especialidad farmacéutica de liberación inmediata Tasmar[®] ya que no se dispone de datos comparables de farmacocinética en perro.

9.2. ESTUDIO DE FARMACOCINÉTICA 1

Estudio realizado en los estabularios de los Serveis Científics i Tecnològics de la Universitat de Barcelona y en Dynakin S.A.

➤ Objetivo:

Testar la especialidad farmacéutica comercial Tasmar[®] y 2 referencias de liberación modificada aumentando el número de animales en estudio y los tiempos de muestreo.

➤ Formulaciones:

Se administran 3 formulaciones en un total de 9 perros:

- Referencia 19 (API lote: SOM 0714600; Methocel® K100M CR 20%)
- Referencia 21 (API lote: SOM 0714600; Methocel® K100M CR 29%)
- Tasmar®

➤ Resultados y conclusiones:

La dosis administrada es de 30 mg/kg.

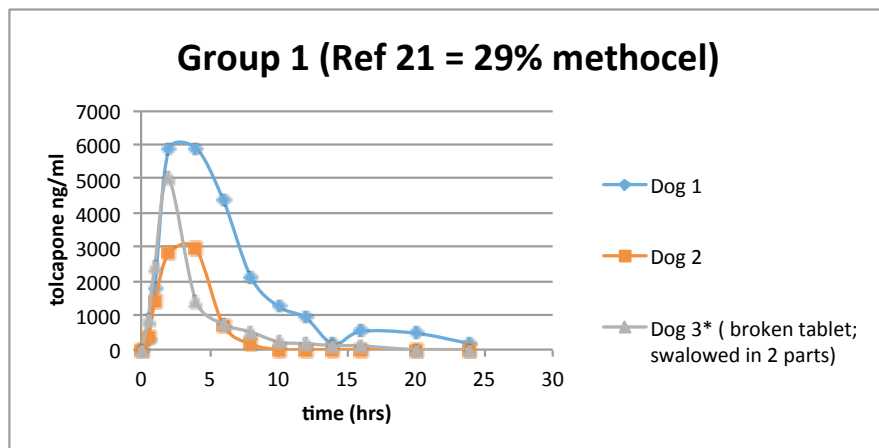
Niveles plasmáticos de 3 µg/ml de Tolcapone se consideran suficientes para observar un efecto terapéutico.

En la **Figura 117** se exponen las concentraciones plasmáticas de tolcapone expresadas en ng/ml por tiempo y perro, para la Referencia 21. También se representa una gráfica en la que se muestran las cinéticas “in vivo” de la Referencia 21 relacionando concentración plasmática de tolcapone expresada en ng/ml versus tiempo expresado en horas. Y también se muestran los resultados de los parámetros farmacocinéticos estudiados de cada animal tras la administración de la Referencia 21.

En la **Figura 118** se expresan las concentraciones plasmáticas de tolcapone expresadas en ng/ml por tiempo y perro, para la Referencia 19. También se representa una gráfica en la que se muestran las cinéticas “in vivo” de la Referencia 19 relacionando concentración plasmática de tolcapone expresada en ng/ml versus tiempo expresado en horas. Y también se muestran los resultados de los parámetros farmacocinéticos estudiados de cada animal tras la administración de la Referencia 19.

En la **Figura 119** se expresan las concentraciones plasmáticas de tolcapone expresadas en ng/ml por tiempo y perro, para la formulación de referencial Tasmar®. También se representa una gráfica en la que se muestran las cinéticas “in vivo” de la formulación de referencia Tasmar® relacionando concentración plasmática de tolcapone expresada en ng/ml versus tiempo expresado en horas. Y también muestran los resultados de los parámetros farmacocinéticos estudiados de cada animal tras la administración de la formulación de referencia Tasmar®.

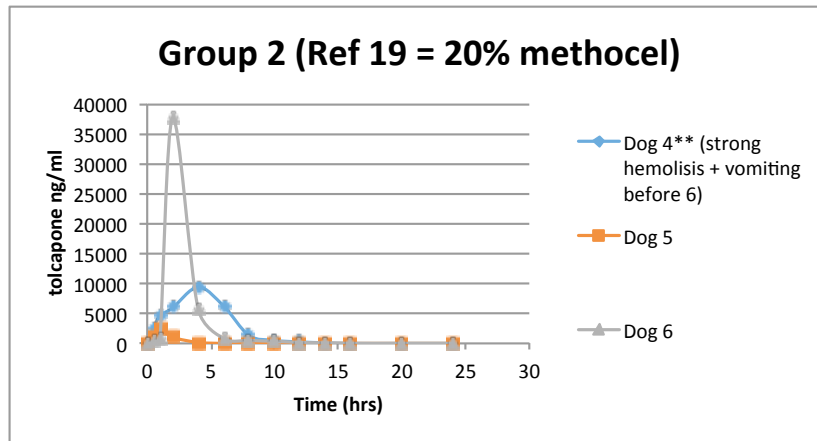
Referencia	Descripción de la muestra	Tiempo de muestreo (min)	Concentración de Tolcapone (ng/ml)	Observaciones
Ref 21	Grupo 1 Dog 1 pre-dose	0	< 80	NA
	Grupo 1 Dog 1 30 min	30	324,015	
	Grupo 1 Dog 1 1 h	60	1763,0757	
	Grupo 1 Dog 1 2 h	120	5845,412	
	Grupo 1 Dog 1 4 h	240	5904,29	
	Grupo 1 Dog 1 6 h	360	4366,802	
	Grupo 1 Dog 1 8 h	480	2124,694	
	Grupo 1 Dog 1 10 h	600	1261,192	
	Grupo 1 Dog 1 12 h	720	931,7261	
	Grupo 1 Dog 1 14 h	840	157,3199	
	Grupo 1 Dog 1 16 h	960	530,8523	
	Grupo 1 Dog 1 20 h	1200	481,1378	
	Grupo 1 Dog 1 24 h	1440	173,4817	
	Grupo 1 Dog 2 pre-dose	0	< 80	NA
	Grupo 1 Dog 2 30 min	30	336,0917	
	Grupo 1 Dog 2 1 h	60	1408,7266	
	Grupo 1 Dog 2 2 h	120	2801,146	
	Grupo 1 Dog 2 4 h	240	2937,54	
	Grupo 1 Dog 2 6 h	360	708,6122	
	Grupo 1 Dog 2 8 h	480	159,9072	
	Grupo 1 Dog 2 10 h	600	< 80	
	Grupo 1 Dog 2 12 h	720	< 80	
	Grupo 1 Dog 2 14 h	840	< 80	
	Grupo 1 Dog 2 16 h	960	< 80	
	Grupo 1 Dog 2 20 h	1200	< 80	
	Grupo 1 Dog 2 24 h	1440	< 80	
	Grupo 1 Dog 3 pre-dose	0	< 80	Rotura del comprimido y deglución en 2 partes.
	Grupo 1 Dog 3 30 min	30	894,5234	
	Grupo 1 Dog 3 1 h	60	2467,232	
	Grupo 1 Dog 3 2 h	120	5001,206	
	Grupo 1 Dog 3 4 h	240	1412,8951	
	Grupo 1 Dog 3 6 h	360	745,9876	
	Grupo 1 Dog 3 8 h	480	513,7003	
	Grupo 1 Dog 3 10 h	600	228,1374	
	Grupo 1 Dog 3 12 h	720	172,5489	
	Grupo 1 Dog 3 14 h	840	120,5594	
	Grupo 1 Dog 3 16 h	960	108,5848	
	Grupo 1 Dog 3 20 h	1200	< 80	
	Grupo 1 Dog 3 24 h	1440	< 80	



Ref 21					Ref 21						
Parameter	Unit	Dog 1	Dog 2	Dog 3	Mean	SD	CV	Median	Min	Max	n
Lambda_z	1/h	0.1718	0.7277	0.2220	0.3738	0.3075	82.2461	0.2220	0.1718	0.7277	3
t1/2	h	4.03	0.95	3.12	2.70	1.58	58.57	3.12	0.95	4.03	3
Tmax	h	4.0	4.0	2.0	3.3	1.2	34.6	4.0	2.0	4.0	3
Cmax	ng/ml	5904	2938	5001	4614	1521	33	5001	2938	5904	3
Tlag	h	0	0	0	0	0	#DIV/0!	0	0	0	3
Clast_obs/Cmax		0.02938	0.05444	0.02171	0.03518	0.01711	48.65223	0.02938	0.02171	0.05444	3
AUC 0-t	ng/ml*h	42776	12236	15430	23481	16787	71	15430	12236	42776	3
AUC 0-inf_obs	ng/ml*h	43786	12456	15919	24054	17176	71	15919	12456	43786	3
AUC 0-t/0-inf_obs		0.98	0.98	0.97	0.98	0.01	0.67	0.98	0.97	0.98	3
AUMC 0-inf_obs	ng/ml*h^2	302185	43293	69613	138364	142483	103	69613	43293	302185	3
MRT 0-inf_obs	h	6.90	3.48	4.37	4.92	1.78	36.13	4.37	3.48	6.90	3
Vz/F_obs	(mg)/(ng/ml)	0.0399	0.0331	0.0849	0.0526	0.0281	53.4814	0.0399	0.0331	0.0849	3
Cl/F_obs	(mg)/(ng/ml)/h	0.0069	0.0241	0.0188	0.0166	0.0088	53.2408	0.0188	0.0069	0.0241	3

Figura 117: Resultados de la administración de la Referencia 21.

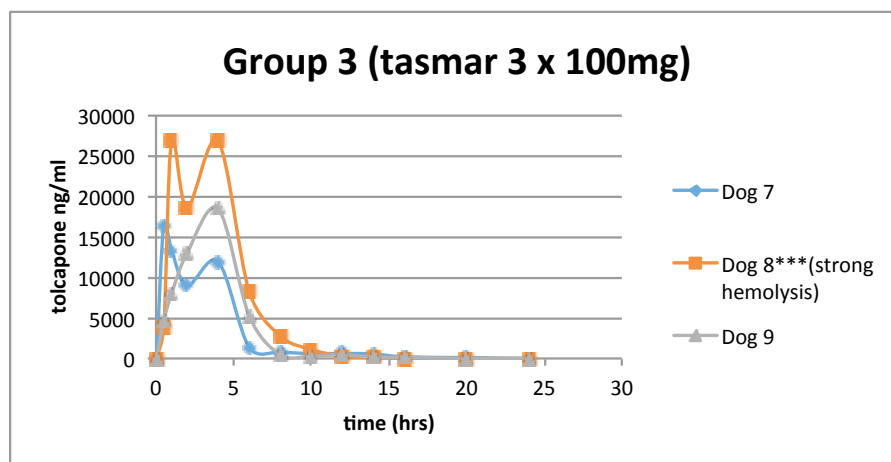
Referencia	Descripción de la muestra	Tiempo de muestreo (min)	Concentración de Tolcapone (ng/ml)	Observaciones
Ref 19	Grupo 2 Dog 4 pre-dose	0	< 80	El perro ha vomitado a las 6 horas de administración del fármaco. Las muestras están hemolizadas.
	Grupo 2 Dog 4 30 min	30	2556,018	
	Grupo 2 Dog 4 1 h	60	4625,382	
	Grupo 2 Dog 4 2 h	120	5922,304	
	Grupo 2 Dog 4 4 h	240	9403,27	
	Grupo 2 Dog 4 6 h	360	6233,712	
	Grupo 2 Dog 4 8 h	480	1318,7368	
	Grupo 2 Dog 4 10 h	600	506,0586	
	Grupo 2 Dog 4 12 h	720	236,2232	
	Grupo 2 Dog 4 14 h	840	98,186	
	Grupo 2 Dog 4 16 h	960	< 80	
	Grupo 2 Dog 4 20 h	1200	< 80	
	Grupo 2 Dog 4 24 h	1440	< 80	
	Grupo 2 Dog 5 pre-dose	0	< 80	NA
	Grupo 2 Dog 5 30 min	30	1074,9351	
	Grupo 2 Dog 5 1 h	60	2382,218	
	Grupo 2 Dog 5 2 h	120	1021,9153	
	Grupo 2 Dog 5 4 h	240	165,4396	
	Grupo 2 Dog 5 6 h	360	< 80	
	Grupo 2 Dog 5 8 h	480	< 80	
	Grupo 2 Dog 5 10 h	600	< 80	
	Grupo 2 Dog 5 12 h	720	< 80	
	Grupo 2 Dog 5 14 h	840	< 80	
	Grupo 2 Dog 5 16 h	960	< 80	
	Grupo 2 Dog 5 20 h	1200	< 80	
	Grupo 2 Dog 5 24 h	1440	< 80	
	Grupo 2 Dog 6 pre-dose	0	< 80	NA
	Grupo 2 Dog 6 30 min	30	334,3445	
	Grupo 2 Dog 6 1 h	60	749,558	
	Grupo 2 Dog 6 2 h	120	37635,066	
	Grupo 2 Dog 6 4 h	240	5740,332	
	Grupo 2 Dog 6 6 h	360	829,4074	
	Grupo 2 Dog 6 8 h	480	496,2141	
	Grupo 2 Dog 6 10 h	600	360,5079	
	Grupo 2 Dog 6 12 h	720	156,6173	
	Grupo 2 Dog 6 14 h	840	85,2421	
	Grupo 2 Dog 6 16 h	960	< 80	
	Grupo 2 Dog 6 20 h	1200	< 80	
	Grupo 2 Dog 6 24 h	1440	< 80	



Ref 19					Ref 19						
Parameter	Unit	Dog 4	Dog 5	Dog 6	Mean	SD	CV	Median	Min	Max	n
Lambda_z	1/h	0.4277	0.8921	0.3605	0.5601	0.2895	51.6814	0.4277	0.3605	0.8921	3
t1/2	h	1.62	0.78	1.92	1.44	0.59	41.23	1.62	0.78	1.92	3
Tmax	h	4.0	1.0	2.0	2.3	1.5	65.5	2.0	1.0	4	3
Cmax	ng/ml	9403	2382	37635	16474	18660	113	9403	2382	37635	3
Tlag	h	0	0	0	0	0	#DIV/0!	0	0	0	3
Clast_obs/Cmax		0.0104	0.0694	0.1285	0.2465	0.3055	0.3645	0.4235	0.4825	0.5415	3
AUC 0-t	ng/ml*h	47502	3681	61417	37534	30131	80	47502	3681	61417	3
AUC 0-inf_obs	ng/ml*h	47732	3866	61654	37751	30159	80	47732	3866	61654	3
AUC 0-t/0-inf_obs		1.00	0.95	1.00	0.98	0.03	2.57	1.00	0.95	1.00	3
AUMC 0-inf_obs	ng/ml*h^2	208762	6664	182715	132714	109936	83	182715	6664	208762	3
MRT 0-inf_obs	h	4.37	1.72	2.96	3.02	1.33	43.90	2.96	1.72	4.37	3
Vz/F_obs	(mg)/(ng/ml)	0.0147	0.0870	0.0135	0.0384	0.0421	109.6173	0.0147	0.0135	0.0870	3
Cl/F_obs	(mg)/(ng/ml)/h	0.0063	0.0776	0.0049	0.0296	0.0416	140.5788	0.0063	0.0049	0.0776	3

Figura 118: Resultados de la administración de la Referencia 19.

Referencia	Descripción de la muestra	Tiempo de muestreo (min)	Concentración de Tolcapone (ng/ml)	Observaciones
Tasmar®	Grupo 3 Dog 7 pre-dose	0	< 80	NA
	Grupo 3 Dog 7 30 min	30	16314,164	
	Grupo 3 Dog 7 1 h	60	13350,138	
	Grupo 3 Dog 7 2 h	120	8964,376	
	Grupo 3 Dog 7 4 h	240	11911,768	
	Grupo 3 Dog 7 6 h	360	1380,1031	
	Grupo 3 Dog 7 8 h	480	815,4382	
	Grupo 3 Dog 7 10 h	600	602,0358	
	Grupo 3 Dog 7 12 h	720	616,9744	
	Grupo 3 Dog 7 14 h	840	555,13	
	Grupo 3 Dog 7 16 h	960	195,2257	
	Grupo 3 Dog 7 20 h	1200	106,6289	
	Grupo 3 Dog 7 24 h	1440	< 80	
	Grupo 3 Dog 8 pre-dose	0	< 80	Las muestras están hemolizadas.
	Grupo 3 Dog 8 30 min	30	3744,688	
	Grupo 3 Dog 8 1 h	60	26752,054	
	Grupo 3 Dog 8 2 h	120	18522,944	
	Grupo 3 Dog 8 4 h	240	26749,6	
	Grupo 3 Dog 8 6 h	360	8228,124	
	Grupo 3 Dog 8 8 h	480	2769,178	
	Grupo 3 Dog 8 10 h	600	1095,3386	
	Grupo 3 Dog 8 12 h	720	294,4902	
	Grupo 3 Dog 8 14 h	840	101,5429	
	Grupo 3 Dog 8 16 h	960	< 80	
	Grupo 3 Dog 8 20 h	1200	< 80	
	Grupo 3 Dog 8 24 h	1440	< 80	
	Grupo 3 Dog 9 pre-dose	0	< 80	NA
	Grupo 3 Dog 9 30 min	30	4655,986	
	Grupo 3 Dog 9 1 h	60	7959,104	
	Grupo 3 Dog 9 2 h	120	12961,516	
	Grupo 3 Dog 9 4 h	240	18408,832	
	Grupo 3 Dog 9 6 h	360	5256,682	
	Grupo 3 Dog 9 8 h	480	471,2082	
	Grupo 3 Dog 9 10 h	600	293,941	
	Grupo 3 Dog 9 12 h	720	439,5964	
	Grupo 3 Dog 9 14 h	840	167,7365	
	Grupo 3 Dog 9 16 h	960	146,9707	
	Grupo 3 Dog 9 20 h	1200	< 80	
	Grupo 3 Dog 9 24 h	1440	< 80	



Tasmar					Tasmar						
Parameter	Unit	Dog 7	Dog 8	Dog 9	Mean	SD	CV	Median	Min	Max	n
Lambda_z	1/h	0.2641	0.5541	0.3830	0.4004	0.1458	36.4132	0.3830	0.2641	0.5541	3
t1/2	h	2.63	1.25	1.81	1.90	0.69	36.46	1.81	1.25	2.63	3
Tmax	h	0.5	1.0	4.0	1.8	1.9	103.3	1.0	0.5	4.0	3
Cmax	ng/ml	16314	26752	18409	20492	5522	27	18409	16314	26752	3
Tlag	h	0	0	0	0	0	#iDIV/0!	0	0	0	3
Clast_obs/Cmax		0.0065	0.0038	0.0080	0.0061	0.0021	34.8393	0.0065	0.0038	0.0080	3
AUC 0-t	ng/ml*h	60209	122353	73458	85340	32732	38	73458	60209	122353	3
AUC 0-inf_obs	ng/ml*h	60613	122536	73841	85663	32611	38	73841	60613	122536	3
AUC 0-t/0-inf_obs		0.99	1.00	0.99	1.00	0.00	0.27	0.99	0.99	1.00	3
AUMC 0-inf_obs	ng/ml*h^2	218754	449656	280443	316284	119551	38	280443	218754	449656	3
MRT 0-inf_obs	h	3.61	3.67	3.80	3.69	0.10	2.61	3.67	3.61	3.80	3
Vz/F_obs	(mg)/(ng/ml)	0.0187	0.0044	0.0106	0.0113	0.0072	63.8292	0.0106	0.0044	0.0187	3
Cl/F_obs	(mg)/(ng/ml)/h	0.0049	0.0024	0.0041	0.0038	0.0013	33.1957	0.0041	0.0024	0.0049	3

Figura 119: Resultados de la administración de Tasmar®.

La formulación de referencia Tasmar[®] es una formulación de liberación inmediata de Tolcapone. En los resultados del ensayo de disolución in vitro se observa que el 50% de la liberación del principio activo se produce en menos de 10 minutos.

Observando los resultados en perro, se aprecia un doble pico en 2 de los perros (perro 7 y 8) y una absorción lenta en el perro 9 con un pico máximo a las 4 horas.

Al tratarse de una formulación de liberación inmediata debería aparecer un solo pico y a corto tiempo. El doble pico podría ser característico de formulaciones de liberación modificada pero el rápido descenso tras la liberación del principio activo es indicativo de formulación de liberación inmediata.

No se ha encontrado bibliografía respecto a este doble pico obtenido por lo que se supone que es debido a una doble absorción o a una reabsorción. Este hecho podría ser debido a que el perro vomitara e ingiriese de nuevo el vómito o a una eliminación biliar y posterior reabsorción, hecho que se descarta ya que se debería observar en las otras formulaciones administradas y en bibliografía.

Estos resultados hacen valorar la posibilidad de que el modelo animal en perro no sea el adecuado para este tipo de formulaciones.

Cabe destacar la diferencias de pH en ayunas entre el estómago del perro (pH entre 1 y 2) y del humano (pH entre 2 y 4).

El tránsito gastrointestinal en perro también es más corto que en el humano, factor también a tener en cuenta.

Estas diferencias podrían ser importantes ya que podrían afectar a la absorción del principio activo y en formulaciones de liberación modificada podría darse el caso de que la formulación pasara de largo la ventana de absorción.

Estas diferencias podrían explicar la poca uniformidad y variabilidad de las formulaciones, las cuales no se observan en los ensayos de disolución in vitro.

AUC Ref21 (ng/ml*h)		AUC Ref19 (ng/ml*h)		AUC Ref 19 excluding dog 6 (ng/ml*h)		AUC Tasmar (ng/ml*h)	
Dog1	42776,44	Dog4	47502,46			Dog7	60208,79
Dog2	12235,88	Dog5	3681,03	Dog4	47502,46	Dog8	122352,82
Dog3	15430,14	Dog6	61417,43	Dog5	3681,03	Dog9	73457,72
Mean	23480,82	Mean	37533,64	Mean	25591,75	Mean	85339,77
STD	16786,65	STD	30131,48	STD	30131,48	STD	32731,60
CV	71,49	CV	80,28	CV	117,74	CV	38,35
Median	15430,14	Median	47502,46	Median	25591,75	Median	73457,72
Min	12235,88	Min	3681,03	Min	3681,03	Min	60208,79
Max	42776,44	Max	61417,43	Max	47502,46	Max	122352,82
n	3	n	3	n	2	n	3
% Relative Bioavailab.	27,51	% Relative Bioavailab.	43,98	% Relative Bioavailab.	29,99	% Relative Bioavailab.	100,00

Figura 120: Resultados comparativos de las AUC obtenidas.

Los resultados comparativos de las áreas bajo la curva de las formulaciones (**Figura 120**) muestran resultados de biodisponibilidad relativa en los que se obtienen unos valores de 27% para la Referencia 21 y del 44% para la Referencia 19. En ambos casos, más de un 50% de Tolcapone se pierde respecto a Tasmar®. Se desconoce si es debido a que el comprimido pasa de largo la ventana de absorción o es que realmente hay un problema de liberación de la formulación. Si se descarta el perro número 6, la biodisponibilidad relativa disminuye aún más.

Por lo que se refiere a variabilidad, el CV de Tasmar es del 38%. Descartando una posible variabilidad de la formulación ya que los comprimidos administrados son comerciales, se asume que este valor procede exclusivamente de la variabilidad del modelo animal. En las Referencias 21 y 19, el valor de CV se duplica por lo que hay que suponer que podría existir una variabilidad dentro de la formulación.

Cmax Ref21 (ng/ml)		Cmax Ref19 (ng/ml)		Cmax Ref 19 excluding dog 6 (ng/ml)		Cmax Tasmar (ng/ml)	
Dog1	5904,29	Dog4	9403,27	Dog4	0,00	Dog7	16314,16
Dog2	2937,54	Dog5	2382,22	Dog5	0,00	Dog8	26752,05
Dog3	5001,21	Dog6	37635,07			Dog9	18408,83
Mean	4614,35	Mean	16473,52	Mean	5892,74	Mean	20491,68
STD	1520,74	STD	18659,64	STD	18659,64	STD	5521,87
CV	32,96	CV	113,27	CV	316,65	CV	26,95
Median	5001,21	Median	9403,27	Median	5892,74	Median	18408,83
Min	2937,54	Min	2382,22	Min	2382,22	Min	16314,16
Max	5904,29	Max	37635,07	Max	9403,27	Max	26752,05
n	3	n	3	n	2	n	3
% Relative Tasmar	22,52	% Relative Tasmar	80,39	% Relative Tasmar	28,76	% Relative Tasmar	100,00

Figura 121: Resultados comparativos de las Cmax obtenidas.

Observando los resultados de las Cmax (**Figura 122**), la Referencia 21 es la que presenta valores más bajos por lo que la formulación es más lenta. Los valores de la Referencia 19 y Tasmar[®] son muy similares.

Time (hours)	Group 1 (Ref 21)			Time (hours)	Group 2 (Ref 19)			Time (hours)	Group 3 (Tasmar)		
	Dog 1	Dog 2	Dog 3*		Dog 4**	Dog 5	Dog 6		Dog 7	Dog 8***	Dog 9
0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
0,5	324	336	895	0,5	2556	1075	334	0,5	16314	3745	4656
1	1763	1409	2467	1	4625	2382	750	1	13350	26752	7959
2	5845	2801	5001	2	5922	1022	37635	2	8964	18523	12962
4	5904	2938	1413	4	9403	165	5740	4	11912	26750	18409
6	4367	709	746	6	6234	0	829	6	1380	8228	5257
8	2125	160	514	8	1319	0	496	8	815	2769	471
10	1261	0	228	10	506	0	361	10	602	1095	294
12	932	0	173	12	236	0	157	12	617	294	440
14	157	0	121	14	98	0	85	14	555	102	168
16	531	0	109	16	0	0	0	16	195	0	147
20	481	0	0	20	0	0	0	20	107	0	0
24	173	0	0	24	0	0	0	24	0	0	0
Cmax (ng/ml)	5904	2938	5001	Cmax (ng/ml)	9403	2382	37635	Cmax (ng/ml)	16314	26752	18409
C 8h (ng/ml)	2125	160	514	C 8h (ng/ml)	1319	0	496	C 8h (ng/ml)	815	2769	471
% versus Cmax	36,0	5,4	10,3	% versus Cmax	14,0	0,0	1,3	% versus Cmax	5,0	10,4	2,6
Cmax (ng/ml)	5904	2938	5001	Cmax (ng/ml)	9403	2382	37635	Cmax (ng/ml)	16314	26752	18409
C 10h (ng/ml)	1261	0	228	C 10h (ng/ml)	506	0	361	C 10h (ng/ml)	602	1095	294
% versus Cmax	21,4	0,0	4,6	% versus Cmax	5,4	0,0	1,0	% versus Cmax	3,7	4,1	1,6
Cmax (ng/ml)	5904	2938	5001	Cmax (ng/ml)	9403	2382	37635	Cmax (ng/ml)	16314	26752	18409
C 12h (ng/ml)	932	0	173	C 12h (ng/ml)	236	0	157	C 12h (ng/ml)	617	294	440
% versus Cmax	15,8	0,0	3,5	% versus Cmax	2,5	0,0	0,4	% versus Cmax	3,8	1,1	2,4

Figura 122: Resultados comparativos de las Cmax y las concentraciones obtenidas a diferentes tiempos.

Las concentraciones obtenidas a diferentes tiempos (**Figura 120**) permiten comparar y valorar las diferencias entre las Referencias 19 y 21. Observando las concentraciones a las 10 y 12 horas, se obtienen niveles mayores y menos valores de cero en la Referencia 21 que en la Referencia 19.

Valorando los resultados obtenidos de % de concentración respecto a la Cmax a las 8 horas, se observa que para la Referencia 21 se obtienen valores entre el

5 y el 36% mientras que en la Referencia 19 los valores están comprendidos entre el 1 y el 5%.

A las 10 y 12 horas se sigue observando la superioridad de la Referencia 21.

Si se comparan la Referencia 19 y Tasmar[®], no se observan demasiadas diferencias sugiriendo que la Referencia 19 no es suficientemente lenta.

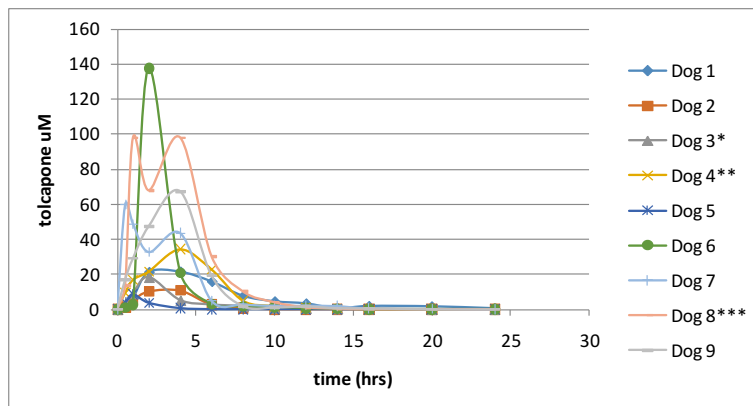


Figura 123: Resultados comparativos de la gráfica de las 3 formulaciones administradas.

Observando las gráfica (**Figura 123**) se podría establecer que la Referencia 21 sigue un perfil de cinética de orden 1 (la velocidad de absorción es proporcional a la cantidad de fármaco remanente en el lugar de absorción).

Con los datos hasta ahora obtenidos, a pesar de la variabilidad, se podría considerar la Referencia 21 apta para una administración cada 12 horas.

Con los resultados obtenidos se concluye que para próximos ensayos:

- Se cambia el centro de realización del ensayo de farmacocinética debido a los resultados anómalos obtenidos en la administración de Tasmar[®] (doble pico) y la hemólisis de algunas muestras.
- Se administrará la Referencia 21 (Methocel[®] K100M CR 29%) y una Referencia con mayor proporción de Methocel[®] K100M CR con el fin de conseguir una formulación de administración cada 24 horas. Se administrará Tasmar[®] como la especialidad farmacéutica de liberación inmediata para determinar la variabilidad de las formulaciones y la adecuación del modelo animal.

9.3. ESTUDIO DE FARMACOCINÉTICA 2

Estudio realizado en SYNGENE International Ltd.

➤ Objetivo:

Realizar estudio cruzado con 3 formulaciones de Tolcapone con 6 animales, 3 fases de tratamiento y 2 animales por formulación en cada fase.

Cada animal recibe un tratamiento diferente en cada fase de manera que al final del estudio los 6 animales han recibido las 3 formulaciones.

Con este estudio también se pretende determinar si la variabilidad procede de la formulación o del modelo animal.

➤ Formulaciones:

Se administran 3 formulaciones en un total de 6 perros:

- Referencia 21 (API lote: SOM 0714600; Methocel® K100M CR 29%)
- Referencia 23 (API lote: SOM 0714600; Methocel® K100M CR 35%)
- Tasmar®

➤ Resultados y conclusiones:

La dosis administrada es de 30 mg/kg.

Tras el ensayo clínico realizado en el Hospital Universitario de la Vall d'Hebron para adjudicar la nueva indicación de Tolcapone para el tratamiento de la Amiloidosis, se establece que niveles de 1,2 µg/ml de Tolcapone se consideran activos para esta enfermedad [Reig N y col, 2015].

En la **Figura 124** se muestra el diseño y fases del estudio y las formulaciones administradas en el mismo.

En la **Figura 125** se expresan concentraciones plasmáticas de tolcapone expresadas en ng/ml por tiempo y perro, para la formulación de referencia Tasmar®.

En la **Figura 126** se expresan concentraciones plasmáticas de tolcapone expresadas en ng/ml por tiempo y perro, para la Referencia 21.

En la **Figura 127** se expresan concentraciones plasmáticas de tolcapone expresadas en ng/ml por tiempo y perro, para la Referencia 23

Y en la **Figura 128** se representa una gráfica en la que se muestran las cinéticas “in vivo” de las tres referencias relacionando concentración plasmática de tolcapone expresada en ng/ml versus tiempo de liberación expresado en horas

Groups	Dog No.	Formulation	Remarks	Dosing Date
Phase –I				
Group-1	1-2	TASMAR 100 mg (RLD)	3 tablets per dose	01/Aug/15
Group-2	3-4	14/0001 Ref 21 (300mg)	1 tablet per dose	
Group-3	5-6	14/0001 Ref 23 (300mg)	1 tablet per dose	
Phase –II				
Group-1	1-2	14/0001 Ref 21 (300mg)	1 tablet per dose	06/Aug/15
Group-2	3-4	14/0001 Ref 23 (300mg)	1 tablet per dose	
Group-3	5-6	TASMAR 100 mg (RLD)	3 tablets per dose	
Phase –III				
Group-1	1-2	14/0001 Ref 23 (300mg)	1 tablet per dose	11/Aug/15
Group-2	3-4	TASMAR 100 mg (RLD)	3 tablets per dose	
Group-3	5-6	14/0001 Ref 21 (300mg)	1 tablet per dose	
Note: Wash out period between dosing is 96 hours (4 days)				

Figura 124: Diseño del estudio cruzado; fases del estudio y formulaciones administradas.

Time (h)	Beagle dog plasma concentrations of TASMAR treated animals (ng/mL)								
	D-1 (30325)	D-2 (30535)	D-3 (30585)	D-4 (457537)	D-5 (30313)	D-6* (3721)	Mean	SD	SEM
0	0	0	0	0	0	0	0.0	0.0	0.0
0.5	5002.5	3258.1	4409.7	2065.5	7937.2	3256.2	4321.5	2044.5	834.7
1	12922.7	8374.4	9477.3	4873.3	13007.7	12143.8	10133.2	3202.4	1307.4
2	15581.5	11023.8	8893.7	4995.5	9855.8	24066.9	12402.9	6659.2	2718.6
4	7515.7	5106.6	9784.6	1739.1	6801.9	9769.8	6786.3	3056.8	1247.9
6	1828.2	1553.5	1492.9	1072.4	1879.9	4318.6	2024.2	1160.5	473.8
8	1231.8	1187.1	1099.5	1568.5	1403.6	1514.2	1334.1	189.4	77.3
10	1030.9	888.7	1278.1	640.6	463.4	1116.2	903.0	304.9	124.5
14	178.0	562.2	214.1	353.0	64.9	212.5	264.1	172.6	70.5
18	126.4	51.8	0.0	80.3	77.3	22.0	59.6	45.2	18.5
24	16.0	8.2	0.0	0.0	7.0	9.2	6.7	6.1	2.5

Figura 125: Concentraciones de Tolcapone (ng/ml) individuales tras administración de Tasmar® (el perro 6 vomitó; pasadas 24 horas se le administró otra dosis).

Time (h)	Beagle dog plasma concentrations of Ref-21 treated animals (ng/mL)								
	D-1 (30325)	D-2 (30535)	D-3 (30585)	D-4 (457537)	D-5 (30313)	D-6 (3721)	Mean	SD	SEM
0	0	0	0	0	0	0	0.0	0.0	0.0
0.5	1117.8	126.6	1974.6	119.4	573.2	1387.5	883.2	742.0	302.9
1	1218.0	686.9	3747.5	582.4	1604.7	1696.6	1589.4	1152.0	470.3
2	1661.0	3267.0	7783.0	1891.6	2946.7	817.8	3061.2	2478.4	1011.8
4	278.3	12676.1	3578.1	2327.7	26706.1	456.4	7670.5	10386.4	4240.3
6	125.4	1720.6	1053.6	1512.0	3746.8	203.7	1393.7	1326.5	541.5
8	106.6	2279.9	894.3	1037.2	2468.1	150.3	1156.1	1017.8	415.5
10	67.7	438.0	456.2	5084.5	1775.0	109.5	1321.8	1946.1	794.5
14	22.4	45.0	23.9	1979.1	763.0	19.4	475.5	793.2	323.8
18	4.7	5.6	3.6	476.1	189.8	0.0	113.3	192.8	78.7
24	0.0	0.0	0.0	40.1	32.3	0.0	12.1	18.8	7.7

Figura 126: Concentraciones de Tolcapone (ng/ml) individuales tras administración de las Referencia 21.

Table 9: Tolcapone concentrations in individual dogs – Ref 23 dosedTime (h)	Beagle dog plasma concentrations of Ref-23 treated animals (ng/mL)								
	D-1 (30325)	D-2 (30535)	D-3 (30585)	D-4 (457537)	D-5 (30313)	D-6 (3721)	Mean	SD	SEM
0	0	0	0	0	0	0	0.0	0.0	0.0
0.5	653.5	653.2	1156.5	51.7	840.0	180.1	589.2	412.1	168.3
1	2265.2	1862.8	1085.6	202.0	1351.1	1213.3	1330.0	707.7	288.9
2	13397.7	1166.9	1438.2	1805.1	1021.1	1265.6	3349.1	4930.2	2012.7
4	15829.2	287.2	626.9	25758.6	152.0	595.4	7208.2	10983.4	4484.0
6	2513.9	83.1	87.1	2123.9	53.6	512.7	895.7	1122.2	458.2
8	1979.4	4203.1	18.7	5155.4	10.5	305.0	1945.4	2260.5	922.8
10	1208.6	2790.7	11.4	1275.1	18.5	210.1	919.1	1081.7	441.6
14	436.1	1363.9	0.0	157.1	3109.1	14.4	846.8	1219.8	498.0
18	50.6	445.1	0.0	427.4	313.9	0.0	206.1	213.0	87.0
24	9.8	61.1	0.0	42.7	24.0	0.0	22.9	24.8	10.1

Figura 127: Concentraciones de Tolcapone (ng/ml) individuales tras administración de las Referencia 23.

Con los resultados anteriores se observa que los perros con biodisponibilidad baja no son siempre los mismos. En el caso de Tasmar®, todos los parámetros están dentro de un mismo orden mientras que para la Referencia 21 son los perros 1 y 6 los que presentan niveles más bajos y en la Referencia 23 son los perros 2 y 6. Aunque el perro 6 presenta valores variables en las formulaciones de liberación modificada, presenta buena disponibilidad con Tasmar®. Así pues, podría descartarse que la variabilidad procediera del modelo animal, debiéndose ésta a posibles variabilidades de las formulaciones.

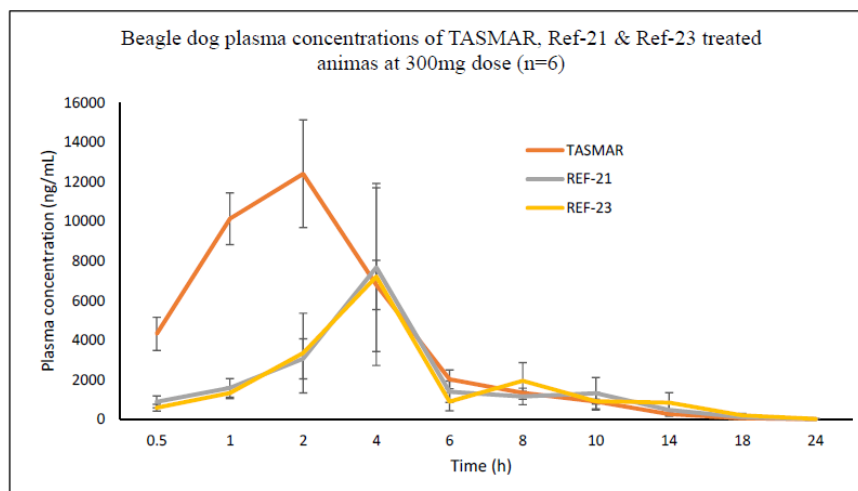


Figura 128: Gráfica comparativa de las 3 formulaciones administradas.

Si se comparan los perfiles de los niveles plasmáticos obtenidos tras la administración de Tasmar® y las Referencias 21 y 23 (**Figura 128**), se observa claramente como las formulaciones de liberación modificada presentan una liberación más lenta con un retraso del pico de liberación de entre 4 a 6 horas. Tras este pico, el proceso de absorción decrece siguiendo el mismo perfil que la formulación de liberación inmediata.

Este descenso observado podría ser debido a que se hubiera liberado todo el principio activo pero se descarta esta posibilidad ya que los datos del ensayo de disolución a pH 6.8 de ambas referencias verifican que aun queda tolcapone sin liberar. Así pues, se considera que podría ser debido a que se estuviera fuera de la ventana de absorción.

PK parameters	TASMAR-300 mg						Mean	SD
	Dog 1	Dog 2	Dog 3	Dog 4	Dog 5	Dog 6		
Cmax (ng/ml)	15582	11024	9785	4996	13008	24067	13077	6441
Tmax (h)	2,0	2,0	4,0	2,0	1,0	2,0	2,2	1,0
AUC last (ng/ml*h)	58300	43407	49272	23167	48931	78406	50322	17981
AUC inf (ng/ml*h)	58357	43427	49293	23622	48957	78432	50348	17989
Half-life (h)	2,47	1,67	1,94	1,51	2,54	1,97	2,01	0,42

% Relative Bioavailab.	100
------------------------	-----

Figura 129: Resultados farmacocinéticos individuales de Tasmar®.

PK parameters	Ref.21-300 mg							
	Dog 1	Dog 2	Dog 3	Dog 4	Dog 5	Dog 6	Mean	SD
Cmax (ng/ml)	1661	12676	7783	5085	26706	1697	9268	9493
Tmax (h)	2,0	4,0	2,0	10,0	4,0	1,0	3,8	3,3
AUC last (ng/ml*h)	4846	36100	26526	36613	73304	5005	30399	25396
AUC inf (ng/ml*h)	4861	36110	26528	36715	73407	5060	30447	25422
Half-life (h)	2,08	1,27	2,00	1,77	2,2	1,96	1,88	0,33

% Relative Bioavailab.	60,41
------------------------	-------

Figura 130: Resultados farmacocinéticos individuales de Referencia 21.

PK parameters	Ref.23-300 mg							
	Dog 1	Dog 2	Dog 3	Dog 4	Dog 5	Dog 6	Mean	SD
Cmax (ng/ml)	15829	4203	1438	25759	3109	1266	8601	10012
Tmax (h)	4,0	8,0	2,0	4,0	14,0	2,0	5,7	4,6
AUC last (ng/ml*h)	63918	27729	4731	64196	15223	6117	30319	27392
AUC inf (ng/ml*h)	63944	27925	4748	64361	15273	6149	30400	27421
Half-life (h)	1,87	2,22	1,02	2,68	1,44	1,54	1,8	0,59

% Relative Bioavailab.	60,25
------------------------	-------

Figura 131: Resultados farmacocinéticos individuales de Referencia 23.

La diferencia de biodisponibilidad, en términos de AUC, entre el Tasmar[®] y las Referencias 21 y 23, apoyaría la hipótesis anterior (**Figura 129, Figura 130 y Figura 131**).

Tal y como se observa, la biodisponibilidad relativa de las Referencias 21 y 23 son del 60% respecto a Tasmar[®] por lo que hay una cantidad de tolcapone que no se ha liberado en el lugar óptimo de absorción (**Figura 132, Figura 133 y Figura 134**).

Tasmar 300 mg		
Parameter	Unit	Value
Lambda_z	1/h	0,34
t1/2	h	2,02
Tmax	h	2,00
Cmax	µg/ml	12,40
Tlag	h	0,00
Clast_obs/Cmax		0,00
AUC 0-t	µg/ml*h	52,80
AUC 0-inf_obs	µg/ml*h	52,83
AUC 0-t/0-inf_obs		1,00
AUMC 0-inf_obs	µg/ml*h^2	195,41
MRT 0-inf_obs	h	3,70
Vz/F_obs	(mg)/(µg/ml)	16,54
Cl/F_obs	(mg)/(µg/ml)/h	5,68

Figura 132: Resultados de la administración de Tasmar®.

Referencia 21 - 300 mg		
Parameter	Unit	Value
Lambda_z	1/h	0,37
t1/2	h	1,89
Tmax	h	4,00
Cmax	µg/ml	7,67
Tlag	h	0,00
Clast_obs/Cmax		0,00
AUC 0-t	µg/ml*h	33,14
AUC 0-inf_obs	µg/ml*h	33,17
AUC 0-t/0-inf_obs		1,00
AUMC 0-inf_obs	µg/ml*h^2	185,42
MRT 0-inf_obs	h	5,59
Vz/F_obs	(mg)/(µg/ml)	24,65
Cl/F_obs	(mg)/(µg/ml)/h	9,04

Figura 133: Resultados de la administración de la Referencia 21.

Referencia 23 - 300 mg		
Parameter	Unit	Value
Lambda_z	1/h	0,36
t1/2	h	1,92
Tmax	h	4,00
Cmax	µg/ml	7,21
Tlag	h	0,00
Clast_obs/Cmax		0,00
AUC 0-t	µg/ml*h	33,66
AUC 0-inf_obs	µg/ml*h	33,72
AUC 0-t/0-inf_obs		1,00
AUMC 0-inf_obs	µg/ml*h^2	207,63
MRT 0-inf_obs	h	6,16
Vz/F_obs	(mg)/(µg/ml)	24,62
Cl/F_obs	(mg)/(µg/ml)/h	8,90

Figura 134: Resultados de la administración de la Referencia 23.

Observando los resultados individuales de las tres formulaciones, se alcanza la concentración activa de 1,2 µg/ml entre las 8 y las 10 horas mientras que la $C_{m\acute{a}x}$ para Tasmar[®] es de 12 µg/ml y de 7 µg/ml en las Referencias 21 y 23. Esta diferencia de perfil proporciona ventajas a las formulaciones de liberación modificada ya que si fuera necesario se podría aumentar la dosis y por tanto, alargar el intervalo de tiempo en el que la concentración sería activa, evitando a su vez valores de $C_{m\acute{a}x}$ que podrían estar por encima de los máximos tolerables o seguros.

Comparando los resultados farmacocinéticos de las Referencias 21 y 23, se puede observar que ambas presentan perfiles medios muy similares, por lo que se podría concluir que concentraciones de Methocel[®] K100M CR superiores al 29% no proporcionan una mejora aparente en la liberación del principio activo.

Si se analizan los perfiles individuales se observa que ambas formulaciones presentan mucha variabilidad y tampoco hay una mejora al aumentar la concentración de Methocel[®] K100M CR.

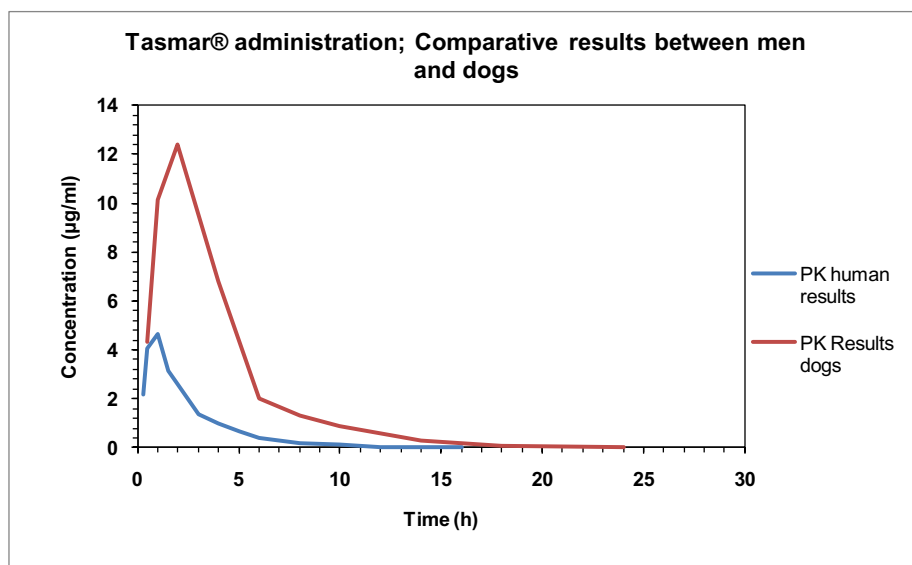


Figura 135: Resultados de comparativos de la administración de Tasmar[®] en humanos y en perros.

Realizando una comparativa de los resultados de Farmacocinética tras la administración de Tasmar[®] en humanos y en perros (**Figura 135**), se observa que ambos perfiles son similares, aunque los perros presentan una t_{max} más larga. Cabría esperar que la disminución de la absorción observada en las formulaciones de liberación modificada en la administración en perro se

reprodujera en humano. Lo que no se podría predecir es si la eliminación sería similar o diferente ya que, tal y como se ha comentado anteriormente, el tránsito gastrointestinal en humano es más largo por lo que habría una ventana de absorción mayor.

Si así fuera, se debería observar una mayor duración que la observada en perro.

Con los resultados obtenidos se concluye que:

- Con los datos hasta ahora obtenidos, a pesar de la variabilidad, se podría considerar la Referencia 21 apta para una administración cada 12 horas.
- Para valorar con exactitud el comportamiento de las formulaciones de liberación modificada y evitar la variabilidad que pudiera producir el modelo animal (diferente tránsito gastrointestinal, diferente pH gástrico,...), debería realizarse un Estudio Clínico en Fase I con voluntarios sanos.

9.4. CONCLUSIONES

- El modelo animal escogido para el estudio no es el adecuado para ensayar este tipo de formulaciones de liberación prolongada debido a las diferencias considerables a nivel de tracto gastrointestinal (diferente tránsito, diferente pH gástrico, etc), con respecto al modelo humano.
- Para valorar con exactitud el comportamiento de las formulaciones de liberación modificada debería realizarse un Estudio Clínico en Fase I.
- A pesar de la variabilidad obtenida, se podría considerar la Referencia 21 apta para una administración cada 12 horas.

DISCUSIÓN GENERAL

Las Formas Farmacéuticas de Liberación Modificada son aquellas diseñadas de tal manera que se modifica la velocidad o el lugar de liberación del principio activo respecto a las formas farmacéuticas de liberación inmediata del mismo principio activo. Dentro de las formas de liberación modificada, se encuentran las formas farmacéuticas de liberación prolongada que se caracterizan por una liberación inicial del fármaco en la cantidad suficiente para producir la acción terapéutica o incluso en un pequeño exceso nunca nocivo para el organismo, para después continuar liberándolo de forma lenta pero a una velocidad que no siempre es igual a la velocidad de eliminación.

Los comprimidos matriciales son un tipo de formas farmacéuticas de liberación prolongada. Son comprimidos en los que el principio activo se encuentra repartido en una matriz, generalmente polimérica, que dificulta el acceso del medio de disolución hasta la superficie de las partículas y a su vez dificulta la difusión hacia el exterior de las moléculas del principio activo en solución [Suñé Negre JM, 2002].

Según sus características, se pueden distinguir tres tipos de comprimidos matriciales [Miñarro y col,1997]:

1. Comprimidos matriciales hidrófilos, que a su vez se distinguen entre los de hinchamiento ilimitado y los de hinchamiento controlado.
2. Comprimidos matriciales lipídicos.
3. Comprimidos matriciales inertes.

Se han escogido los dos primeros tipos para el desarrollo de este estudio por disponer de las características adecuadas para el desarrollo de la formulación deseada, en función de las características intrínsecas del principio activo.

Tolcapone es un fármaco que inhibe la enzima catecol-O-metil transferasa (COMT) [Pandis, 2006]. Actualmente se utiliza en el tratamiento de la enfermedad de Parkinson como complemento a la medicación Levodopa / Carbidopa con el nombre de Tasmar®. Se comercializa en comprimidos de liberación inmediata fabricados por granulación húmeda previa compresión y recubrimiento final [Ficha técnica Tasmar® 100 mg comprimidos recubiertos con película] [www.ema.europa.eu].

De forma paralela al desarrollo de esta tesis, se ha demostrado que Tolcapone es un potente inhibidor del proceso de agregación amiloide de la proteína transtiretina, y actúa estabilizando la estructura de la proteína, reduciendo la progresión de la enfermedad denominada Polineuropatía Amiloidea Familiar [Esteban y col, 2015].

Esta nueva indicación ha sido patentada por Laboratorios SOM Innovation Biotech con el número de referencia WO2013060668 A1.

El medicamento ha recibido la designación de medicamento huérfano por parte de la Food and Drug Administration norteamericana para el tratamiento de la amiloidosis por transtiretina (forma más común de amiloidosis familiar).

Tal y como se ha comentado anteriormente, el objetivo principal del estudio es la obtención de una formulación de un medicamento en forma farmacéutica sólida de administración oral de liberación prolongada o sostenida de Tolcapone con una pauta posológica preferente de 1 administración cada 12 ó 24 horas.

Se ha realizado una caracterización exhaustiva del principio activo con el fin de estudiar las características del mismo y reconocer posibles dificultades que pueda presentar en el desarrollo de la formulación.

Tolcapone es una molécula que a pesar de presentar algunas deficiencias de cohesividad, con la compensación adecuada con los excipientes de la formulación, se considera apta para su fabricación por compresión directa, siendo esta tecnología la más adecuada y más rentable desde un punto de vista económico e industrial.

En efecto, se ha investigado su capacidad para constituir un comprimido que se obtenga por vía directa resultando tener para el lote de tolcapone SOM0114599 unos valores de Índice Paramétrico de 0,50, de Perfil Paramétrico de 5,00 y de Índice de Buena Compresión de 4,76 y para el lote SOM0714600, valores de Índice Paramétrico de 0,50, de Perfil Paramétrico de 4,89 y de Índice de Buena Compresión de 4,66. Estos valores presuponen un comportamiento moderadamente aceptable con respecto a la capacidad para la obtención de comprimidos, incluso mediante la tecnología por vía directa.

Las medias de incidencia presentan valores superiores a 5 en “Dimensiones” y Lubrificación/Estabilidad” en ambos lotes, muy aceptables para la compresión de la sustancia.

En ambos lotes, en “Compresibilidad” se obtienen valores inferiores a 5, siendo el índice de cohesividad inferior a 2. Se trata de valores bajos que demuestran la dificultad de la sustancia para ser comprimida en solitario, exigiendo en consecuencia la presencia de excipientes de buena compresibilidad para su compresión por vía directa

En “Deslizamiento/Fluidez” se obtiene un valor inferior a 4,5 en ambos lotes, pero cabe destacar que no se ha podido realizar el ensayo de velocidad de deslizamiento ya que la capacidad de flujo ha sido nula debido a que la muestra no ha pasado por el embudo. Ello hace necesario contemplar la adición de lubricantes a la formulación para lograr la correcta compresión tal y como se ha comentado anteriormente.

En ambos lotes, en “Dosificación/Lubrificación” se obtiene valores inferiores o iguales a 3 siendo el valor de índice de homogeneidad inferior a 4. Se trata de valores bajos que no hacen otra cosa que confirmar lo señalado en el anterior parámetro analizado: la sustancia activa presenta características reológicas que deben ser corregidas mediante la formulación adecuada para ello.

Una de las propiedades de tolcapone que podría suponer una dificultad para la obtención del objetivo principal es la baja semivida que posee. Principio activos con baja semivida suponen una desventaja para la obtención de formas farmacéuticas de liberación modificada suponiendo una dificultad añadida el hecho de que se desearía una pauta posológica de 1 administración cada 24 horas [Zalte HD, 2013].

Se llevan a cabo 3 líneas de investigación en paralelo en función del tipo de matriz utilizada y el comportamiento de la misma (**Tabla 13**).

Línea de investigación	Tipo de matriz	Comportamiento	Excipiente
1	Hidrófila	Hinchamiento ilimitado	Hidroxipropilmetilcelulosa
2	Hidrófila	Hinchamiento limitado	Carbómero 971
3	Hidrófoba	—	Gliceril Behenato

Tabla 13: Líneas de investigación desarrolladas.

COMPRIMIDOS MATRICIALES HIDRÓFILOS DE HINCHAMIENTO LIMITADO:

Los comprimidos matriciales de hinchamiento limitado son comprimidos en los que la relajación molecular del polímero gobierna el proceso de difusión del principio activo a través de la capa gelificada, una vez alcanzado el estado de equilibrio [Suñé Negre JM, 2002] [Miñarro y col,1997].

Se consigue mediante el uso de polímeros hidrófilos entrecruzados o hidrogeles de peso molecular elevado.

El principio activo está esencialmente inmóvil en la región interna de la matriz, pero difunde rápidamente por entre las cadenas poliméricas en estado de relajación.

El excipiente escogido para esta línea de investigación es el Carbómero 971 por tratarse de un polímero ampliamente utilizado para este tipo de comprimidos de liberación modificada [Lubrizol, 2011].

Tal y como se ha comentado anteriormente, la fabricación se realiza por compresión directa, implicando solo 2 etapas previas a la compresión: la tamización y la mezcla.

El proceso de compresión se realiza sin problemas.

Los resultados del ensayo de disolución muestran que a tiempo = 8 horas (480 minutos) se ha liberado tan solo el 35% del principio activo y casi el 30% a la primera hora de iniciado el ensayo de disolución con un tiempo de latencia superior a 30 minutos (**Figura 49 y Figura 50**).

No se considera adecuada ni la cinética de liberación ni los tiempos de liberación obtenidos. Se ve difícil la obtención de resultados exitosos con esta línea de investigación por lo que se descarta la misma.

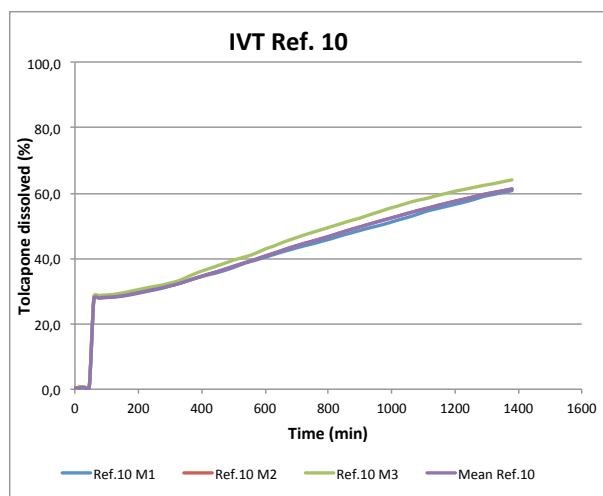


Figura 49 y Figura 50: Resultados del Ensayo de Disolución de la Referencia 10.

COMPRIMIDOS MATRICIALES HIDRÓFOBOS:

Los comprimidos matriciales hidrófobos son comprimidos en los que el principio activo se suspende en un excipiente lipídico, en el que queda aprisionado o “incrustado” [Suñé Negre JM, 2002; Miñarro y col, 1997].

Los excipientes están constituidos por glicéridos, principalmente saturados (mono-, di- y triglicéridos), ácidos y alcoholes grasos, ésteres de ácidos grasos y de alcoholes de bajo peso molecular y por ceras, constituidas principalmente por ésteres de alcoholes y de ácidos grasos superiores.

La liberación del principio activo se produce de acuerdo a las características del excipiente lipídico: si el lípido no es digerible, la matriz no se destruye durante el tránsito gastrointestinal, en cambio un lípido digerible se destruye por erosión lenta debido a la hidrólisis de los componentes grasos. La liberación del fármaco desde este tipo de matriz es controlada por la hidrólisis grasa pero también por un mecanismo de difusión.

El excipiente seleccionado para la formación de la matriz hidrófoba es el Gliceril Behenato [Muzikova y col, 2015].

Tal y como se ha comentado anteriormente, la fabricación se realiza por compresión directa, implicando solo 2 etapas previas a la compresión: la tamización y la mezcla.

El proceso de compresión se realiza sin problemas.

Los resultados del ensayo de disolución indican que a tiempo = 8 horas (480 minutos) tan solo se ha liberado el 25% del principio activo (**Figura 53**).

Se trata de una cinética extremadamente lenta, probablemente debida a la alta insolubilidad del tolcapone, la cual unida a la característica lipófila del comprimido matricial hace que sea muy difícil obtener una cinética de disolución adecuada a los objetivos planteados.

En consecuencia, se descarta el uso de este polímero y de esta línea de investigación al no obtener el medicamento que se desea.

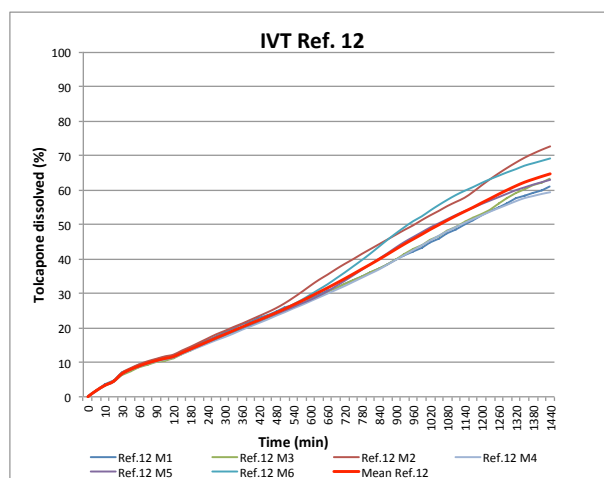


Figura 53: Resultados del Ensayo de Disolución de la Referencia 12.

COMPRIMIDOS MATRICIALES HIDRÓFILOS DE HINCHAMIENTO ILIMITADO:

Los comprimidos matriciales de hinchamiento ilimitado son comprimidos que al entrar en contacto con agua forman rápidamente un gel en toda su superficie. Este gel establece una barrera de difusión para las moléculas del principio activo que entran en estado de disolución. A medida que el excipiente polimérico que constituye la matriz se hidrata, la gelificación avanza a una determinada velocidad hacia el núcleo sólido, donde el polímero se encuentra en estado no hidratado. Puede presentarse asimismo un mecanismo de erosión de la capa

gelificada externa que también contribuye al proceso de liberación del principio activo [Suñé Negre JM, 2002; Miñarro y col, 1997].

El excipiente seleccionado para la formación de la matriz polimérica es la hidroxipropilmetilcelulosa, excipiente muy utilizado para la formulación de este tipo de comprimidos.

Esta línea de investigación es la que más se ha desarrollado obteniendo muy buenos resultados.

Las referencias que han presentado mejores perfiles de disolución se han ensayado en modelo animal para su estudio farmacocinético.

Tal y como se ha comentado anteriormente, la compresión directa es la tecnología de fabricación de elección por las ventajas que presenta. Tolcapone es apto para su compresión vía directa si se formula junto a los excipientes adecuados para compensar sus deficiencias.

Se decide formular con celulosa microcristalina como diluyente ya que por sus características intrínsecas es capaz de compensar la cohesividad deficitaria que presenta el principio activo. Se añaden a la formulación un deslizante, sílice coloidal anhidra, y dos lubricantes, estearato magnésico y talco.

Se establecen unas concentraciones fijas de estos tres últimos componentes así como de tolcapone ya que la dosis seleccionada es la de 300 mg por comprimido.

Las concentraciones del polímero (hidroxipropilmetilcelulosa) y del diluyente (celulosa microcristalina) se modifican en función de las dificultades que puedan surgir durante la fabricación y de los resultados obtenidos en el ensayo de disolución.

El objetivo es la obtención de un perfil de disolución en el que un 80% del principio activo esté liberado a las 8 horas del inicio del ensayo lo que según especificaciones USP38 establecidas para monografías de medicamentos de liberación prolongada en formas farmacéuticas sólidas de administración oral, corresponden a una liberación adecuada para la administración de una unidad cada 24 horas “in vivo”.

Hay diferentes tipos de hidroxipropilmetilcelulosa. Tras los correspondientes estudios experimentales, se elige una de alta viscosidad (Methocel® K100M CR)

ya que es necesaria la formación de una matriz que establezca una barrera de gelificación suficientemente compacta para que el principio activo difunda lentamente.

En las referencias iniciales se establecen cuáles son las concentraciones de diluyente más adecuadas para la formulación y cómo se comporta la mezcla de compresión. Se evalúan mezclas con diferentes porcentajes de Methocel® K100M CR y Vivapur® 102 para valorar su capacidad de compensación de la cohesividad deficitaria del principio activo. Mezclas con un 90% de Vivapur® 102 versus un 10% de Methocel® K100M CR (Referencia 3) presentan buenos resultados en el Diagrama SeDeM. El Perfil Paramétrico y el Índice de Buena Compresión presentan valores cercanos a 4,5 (se consideran correctos valores comprendidos entre 5 y 10) y solamente una media de incidencia presenta valores superiores a 5 (Lubrificación/Estabilidad).

Se han mejorado las características de compresibilidad, obteniéndose una mezcla que pueda ser comprimida por compresión directa si se completan y mejoran aquellos parámetros que aún resultan algo deficitarios. Ello puede realizarse añadiendo los excipientes adecuados a la formulación.

Una vez se ha comprobado la viabilidad de obtener mezclas de celulosa microcristalina e hidroxipropilcelulosa con posibilidad de poder ser comprimida por vía directa, se plantea efectuar mezclas de Methocel® K100M CR y tolcapone (Referencia 4) como peor caso previo al inicio de los estudios tendientes al establecimiento de una formulación completa apta para la compresión directa. En este caso, el Perfil Paramétrico y el Índice de Buena Compresión presentan valores superiores a 5. El Índice Paramétrico tiene un valor superior a 0.5. Existen tres medias de incidencia que presenta valores superiores a 5 (Dimensiones, Compresibilidad y Lubrificación/Estabilidad).

Estos resultados indican que la mezcla obtenida puede ser comprimida por vía directa, pudiendo ser la base de una formulación tecnológicamente viable.

En consecuencia, se selecciona el Methocel® K100M CR para formar la matriz hidrófila de hinchamiento ilimitado que se pretende.

Las primeras referencias completas (de la Referencia 7 a la Referencia 17) se realizan con concentraciones de polímero de entre el 20 y el 35%. Tal y como

demuestran los estudios realizados por Guojie Xu y col. [Guojie Xu y col,1994] se confirma con las formulaciones de tolcapone que a mayor concentración de Methocel® K100M CR en la formulación, más lenta es la cinética de liberación del fármaco.

En ninguno de los casos se aprecia ninguna incidencia durante la fabricación por lo que se confirma la adecuación de los excipientes seleccionados.

Se realiza un estudio de compatibilidad de excipientes con el fin de obtener, por calorimetría diferencial de barrido (DSC), información útil para anticipar posibles interacciones entre Tolcapone y algunos materiales que se pretenden utilizar como excipientes en su formulación.

En los resultados obtenidos no se observa interacción química alguna entre Tolcapone y los excipientes escogidos. Los desplazamientos de las endotermas observados en los termogramas de las mezclas de tolcapone y los diferentes excipientes, pueden considerarse no significativos, sugiriendo la presencia de interacciones físicas. No son indicativos, por el contrario, de una potencial incompatibilidad química.

La ausencia de nuevos picos exotérmicos, propios de la generación de productos de degradación, es indicativa de la ausencia de una potencial incompatibilidad química.

En función de los resultados experimentales hallados, puede afirmarse que todos los excipientes analizados no presentan interacciones químicas con Tolcapone, lo cual hace suponer que son compatibles con dicho principio activo.

Las Referencias 13 y 14 (con una concentración de hidroxipropilmetilcelulosa del 29 y 35%) presentan cinéticas de liberación in vitro demasiado lentas (**Figura 136**).

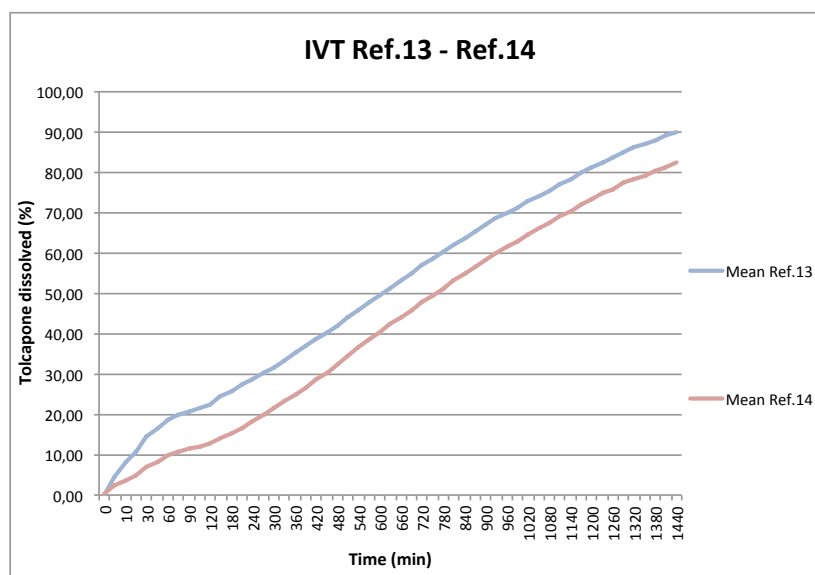


Figura 136: Resultados del Ensayo de Disolución de las Referencias 13 y 14.

Las Referencias 15 y 16 (con una concentración de hidroxipropilmetilcelulosa del 23 y 26%) presentan cinéticas de liberación in vitro bastante ajustadas al objetivo establecido (**Figura 137**).

La Referencia 17 (con una concentración de hidroxipropilmetilcelulosa del 20%) presenta una cinética de liberación in vitro adecuada (**Figura 137**).

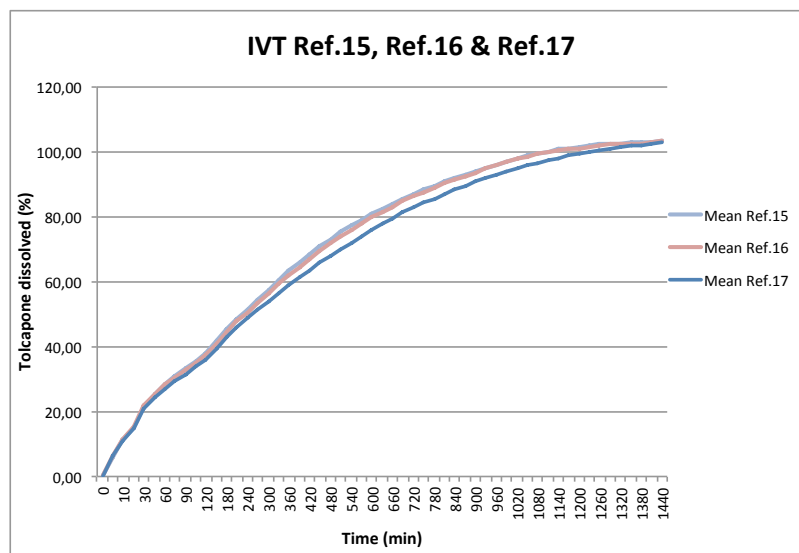


Figura 137: Resultados del Ensayo de Disolución de las Referencias 15, 16 y 17.

Se vuelve a confirmar el hecho de la dependencia existente entre la cantidad de Methocel® K100M CR en la formulación y la velocidad de liberación del fármaco a partir del comprimido matricial. En efecto, la Referencia 17 conteniendo un 20% de Methocel® K100M CR en su composición, presenta una liberación lenta pero

algo más rápida que la que presenta la Referencia 15 (con un 23% de Methocel[®] K100M CR en su composición) y ésta a su vez respecto la Referencia 16 (26% de Methocel[®] K100M CR).

Ello permite efectuar un estudio de la relación existente entre el porcentaje de Methocel[®] K100M CR en la formulación planteada y la liberación de fármaco a las 8 horas de iniciado el ensayo de disolución “in vitro”. Para ello se emplea el programa informático Statgraphics 5.0 y se efectúa la correlación indirecta, obteniéndose los siguientes resultados:

Análisis de Regresión - Modelo Exponencial: $Y = \exp(a + b \cdot X)$

Variable dependiente: % pa liberado 8 h

Variable independiente: % methocel

Parámetro	Estimación	Error Estadístico estándar	T	P-Valor
Ordenada	5,97227	0,301867	19,7845	0,0003
Pendiente	-0,0722178	0,0111406	-6,48241	0,0075

Análisis de la Varianza

Fuente	Suma de cuadrados	GL	Cuadrado medio	Cociente-F	P-Valor
Modelo	0,694694	1	0,694694	42,02	0,0075
Residuo	0,0495954	3	0,0165318		

Total (Corr.) 0,744289 4

Coefficiente de Correlación = -0,966108

R-cuadrado = 93,3365 porcentaje

R-cuadrado (ajustado para g.l.) = 91,1154 porcentaje

Error estándar de est. = 0,128576

Error absoluto medio = 0,0756693

Estadístico de Durbin-Watson = 3,16263 (P=0,0021)

Autocorrelación residual en Lag 1 = -0,593763

La salida muestra los resultados del ajuste al modelo exponencial para describir la relación entre % principio activo liberado 8 h y % Methocel® K100M CR. La ecuación del modelo ajustado es:

$$\% \text{ pa liberado 8 h} = \exp(5,97227 - 0,0722178 * \% \text{ methocel})$$

Dado que el p-valor en la tabla ANOVA es inferior a 0.01, existe relación estadísticamente significativa entre % principio activo liberado 8 h y % Methocel® K100M CR para un nivel de confianza del 99%.

El estadístico R-cuadrado indica que el modelo explica un 93,3365% de la variabilidad en % principio activo liberado 8 h después de la transformación a escala logarítmica para linealizar el modelo. El coeficiente de correlación es igual a -0,966108, indicando una relación relativamente fuerte entre las variables. El error estándar de la estimación muestra la desviación típica de los residuos que es 0,128576.

Comparación de Modelos Alternativos

Modelo	Correlación	R-cuadrado
Exponencial	-0,9661	93,34%
Logarítmico-X	-0,9648	93,09%
Raiz cuadrada-Y	-0,9643	92,99%
Raiz cuadrada-X	-0,9636	92,85%
Inverso-Y	0,9635	92,84%
Inverso-X	0,9611	92,36%
Lineal	-0,9603	92,21%
Multiplicativo	-0,9600	92,15%
curva-S	0,9454	89,37%
Doble inverso	-0,9229	85,17%
Logístico	<sin ajuste>	
Log Probit	<sin ajuste>	

La **Figura 67** muestra los resultados de ajuste a los datos de varios modelos curvilíneos. De los modelos ajustados, el modelo exponencial procura el valor de R-cuadrado más alto con 93,3365%. Este es el modelo seleccionado actualmente en el que el p-valor es inferior a 0.05, hay indicio de una posible correlación serial. Represente los residuos frente al orden de fila para ver si hay algún modelo que pueda verse.

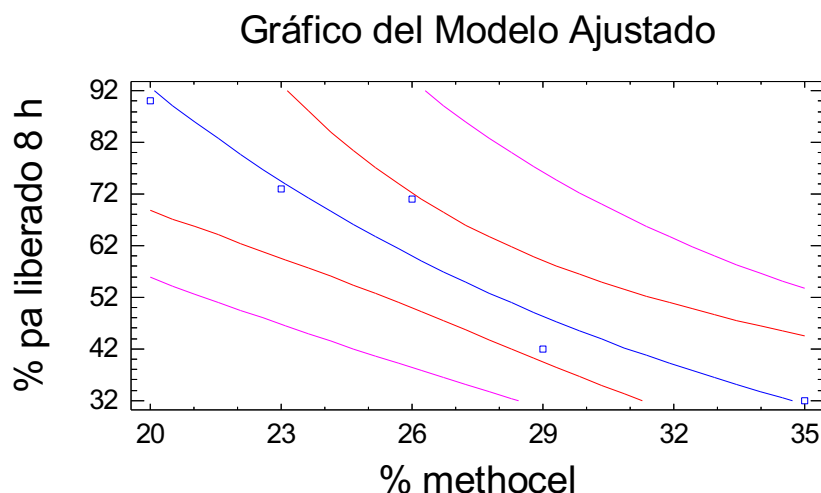


Figura 67: Representación gráfica del % Methocel® K100M CR respecto al % de tolcapone liberado a las 8 horas.

Se establece, por tanto, que existe una correlación entre el porcentaje de Methocel® K100M CR en la fabricación y el porcentaje de fármaco liberado a las 8 horas de iniciado el ensayo de disolución correspondiente a un modelo estadístico exponencial.

Las Referencias 15 y 17 se administran en modelo animal para su estudio farmacocinético.

Se recibe un nuevo lote de tolcapone (lote: SOM 0714600) y tal y como puede observarse en el apartado de Caracterización del Principio Activo presenta unas características físico-químicas diferentes (especialmente en lo que a tamaño de partícula se refiere) al lote anterior (lote: SOM0114599) con el cual se ha realizado el desarrollo de la formulación hasta el momento.

El tamaño de partícula del nuevo lote es de hasta un 80% inferior al del lote inicial (**Tabla 8**).

Volumen de partícula	Tamaño partícula máximo lote SOM0114599	Tamaño partícula máximo lote SOM0714600	% disminución tamaño partícula lote SOM0114599 respecto SOM0714600
10%	22,449 μm	6,085 μm	72,89%
50%	87,223 μm	17,620 μm	79,79%
90%	307,859 μm	54,329 μm	82,35%
100%	1096,478 μm	316,228 μm	71,15%

Tabla 8: Disminución del tamaño de partícula del lote SOM0714600 respecto al lote SOM0114599.

Debido a este cambio, se fabrica la Referencia 19 (que presenta la misma concentración de Hidroxipropilmetilcelulosa que la Referencia 17, un 20%) para estudiar el impacto que pueden representar las diferencias en las características físicoquímicas del nuevo lote de principio activo.

La fabricación de la Referencia 19 no presenta ninguna dificultad adicional pero la cinética de liberación in vitro de la misma fabricada con el nuevo lote de tolcapone (lote: SOM0714600) es más lenta que la de la Referencia 17, fabricada con el lote inicial de tolcapone (lote: SOM0114599) (**Figura 79**).

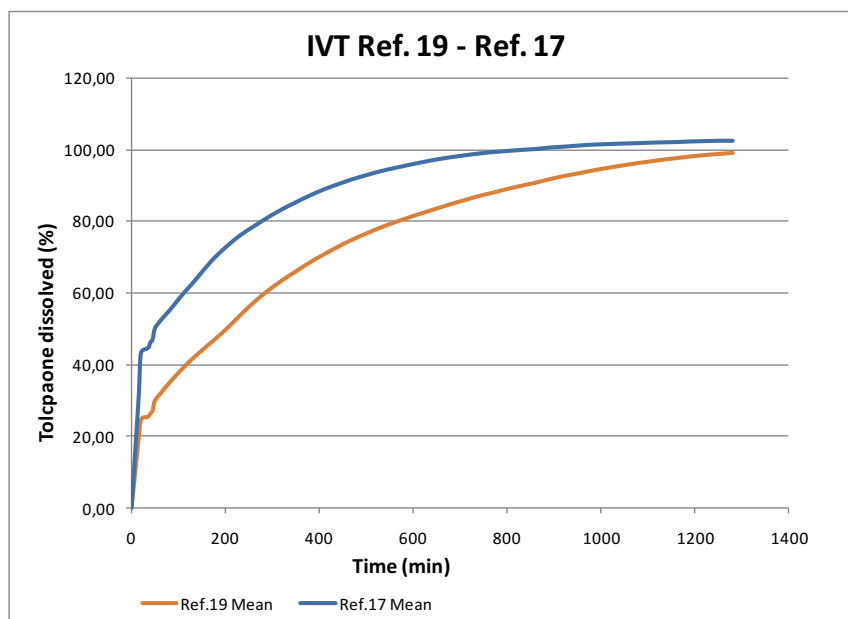


Figura 79: Gráfica comparativa de los resultados de Ensayo de Disolución de las Referencias 17 y 19.

Para demostrarlo, se realiza un estudio estadístico en cual se observa que para todo el rango experimental estudiado, los intervalos de predicción de la disolución de la Referencia 17 con un intervalo de confianza del 95%, son superiores a los mismos intervalos de predicción para la Referencia 19, de lo que se concluye la real mayor velocidad de disolución de la Referencia 17 en relación con la 19. En consecuencia, puede afirmarse que existen diferencias estadísticamente significativas entre ambas cinéticas de disolución, siendo más rápida la correspondiente a la formulación de la Referencia 17.

Estos resultados son sorprendentes ya que cabría esperar que la liberación de la Referencia 17 fuera más lenta que la de la Referencia 19 debido al inferior tamaño de partícula del principio activo en esta última referencia.

La velocidad de disolución de cualquier fármaco, está condicionada por una serie de parámetros, los cuales se encuentran relacionados en la ecuación de Noyes-Whitney [Aguilar y col, 2006]:

$$dC/dt = K.A.(C_s - C)$$

En dicha ecuación, dC/dt es la velocidad de disolución, K es la constante de velocidad que describe la difusión del fármaco al medio (constante de disolución), A es la superficie del sólido a disolver (relacionada directamente con el tamaño de partícula del sólido), C_s es la concentración a saturación en el

medio líquido que rodea el sólido a disolver y C es la concentración en el disolvente a un tiempo determinado.

Como se puede apreciar en la ecuación de Noyes-Whitney, la velocidad de disolución depende de las características fisicoquímicas del principio activo, además de las características de formulación y del disolvente. Algunas de estas características son el coeficiente de solubilidad propio de cada sustancia química definida, la morfología cristalina (polimorfismo) y el tamaño de partícula [Recasens y Suñé Negre, 1990].

El tamaño de partícula afecta, puesto que influye en la superficie específica de la partícula y, por lo tanto, según se puede comprobar en la ecuación de Noyes-Whitney, un menor tamaño de partícula aumenta exponencialmente la velocidad de disolución (a menor tamaño de partícula, mucha mayor superficie específica de contacto con el medio de disolución). Igualmente, si se consigue mediante la formulación del medicamento aumentar el coeficiente de solubilidad propio del principio activo (fármaco), aumentará el valor de la constante de disolución K de la ecuación de Noyes-Whitney y aumentará la velocidad de disolución.

En definitiva, cuando la solubilidad del fármaco es un problema para lograr una correcta biodisponibilidad y la limitación se encuentra, precisamente, en la disolución del mismo, se necesitan procedimientos encaminados a mejorar la velocidad de disolución [Gonzalez, 2007], siendo los fundamentales la reducción del tamaño de partícula, la formación de complejos fármaco-excipientes o la formación de dispersiones sólidas, entre otros, que aumente el coeficiente de solubilidad del fármaco.

Así pues, los resultados obtenidos son sorprendentes y novedosos y han dado lugar a la solicitud de patente con número EP16382372.7.

Se selecciona la Referencia 19 para realizar el estudio farmacocinético en modelo animal.

El primer Estudio de Farmacocinética (Estudio piloto) se realiza en los estabularios de los Serveis Científics i Tecnològics de la Universitat de Barcelona y en Dynakin S.A y se administran las Referencias 15, 17 y 19.

Se trata de un estudio piloto en el que se pretende establecer los tiempos de muestreo adecuados y el estudio del comportamiento de las formulaciones in vivo.

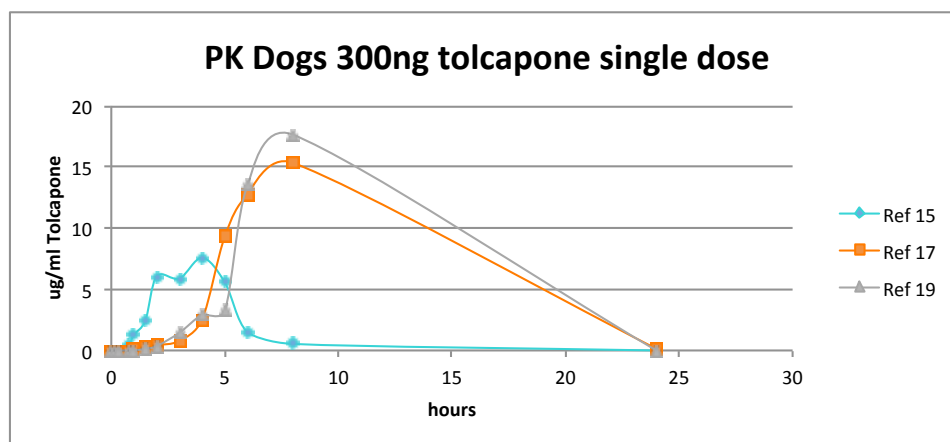


Figura 116: Gráfica de los resultados del estudio Piloto de Farmacocinética.

Los resultados obtenidos son anómalos ya que las Referencias 17 y 19 presentan una cinética de liberación in vitro más rápida que la Referencia 15.

La Referencia 15 adquiere niveles totales inferiores a las otras dos referencias.

Los perfiles de las Referencias 17 y 19 son similares aunque los perfiles in vitro sean muy diferentes.

Con los resultados anómalos obtenidos se concluye que para próximos ensayos debe ampliarse el tiempo de muestreo e introducir nuevos muestreos a las 12 horas y a las 18 horas y debe administrarse la especialidad farmacéutica de liberación inmediata Tasmar[®] ya que no se dispone de datos comparables de Farmacocinética en perro.

Se decide estudiar en profundidad la cinética de liberación in vitro de la especialidad farmacéutica de liberación inmediata Tasmar[®] a diferentes pH para estudiar el comportamiento de la misma a su paso por el tracto gastrointestinal.

Para ello se realizan cinéticas de disolución in vitro a tres pH diferentes: pH=1.2 (**Figura 71**); pH=4.5 (**Figura 73**) y pH=6.8 (**Figura 74**).

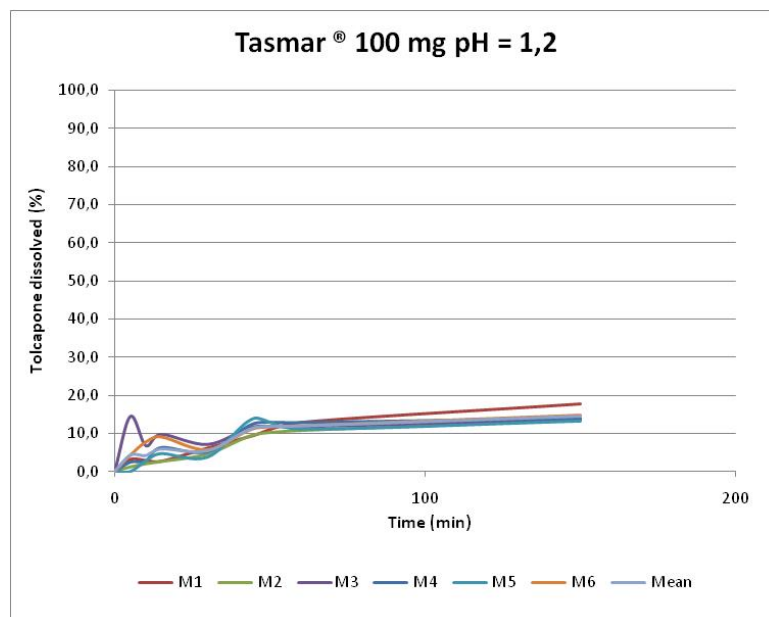


Figura 71: Gráfica de los resultados del Ensayo de Disolución de Tasmar® 100 mg a pH 1.2.

Los resultados del ensayo de disolución a pH=1.2 indican que a los 150 minutos se ha liberado aproximadamente un 15% de tolcapone.

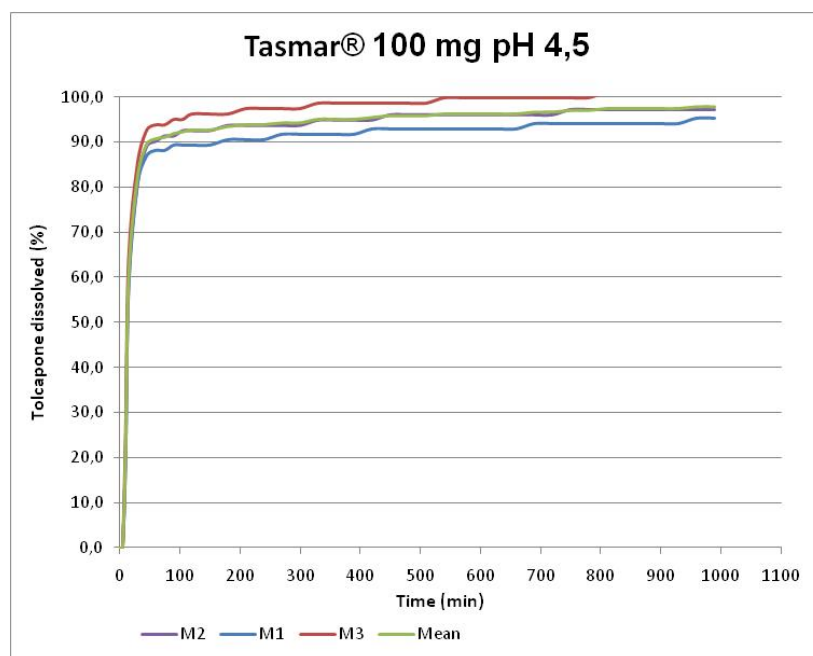


Figura 73: Resultados del Ensayo de Disolución de Tasmar® 100 mg a pH 4.5.

Los resultados del ensayo de disolución a pH=4.5 indican que a los 30 minutos se ha liberado un 82% de tolcapone.

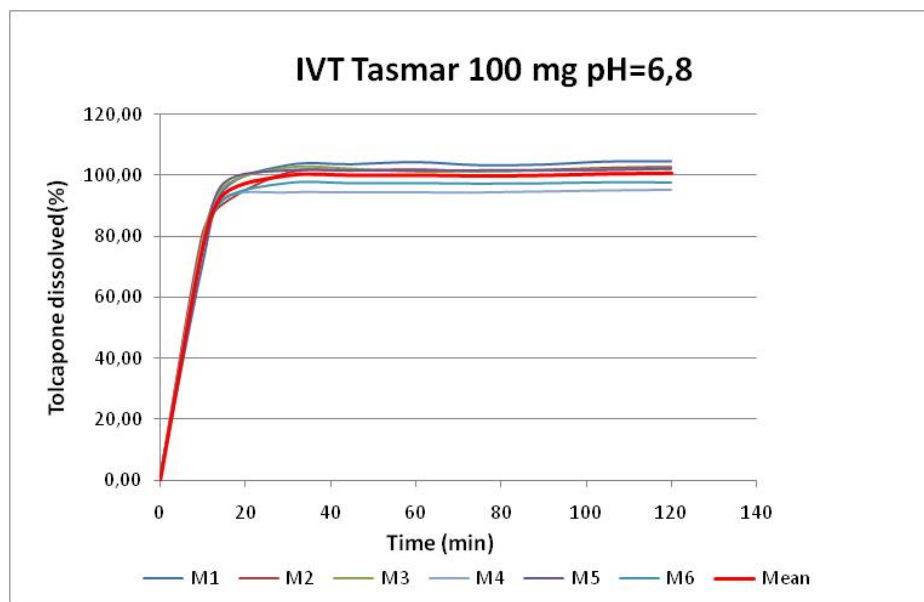


Figura 74: Resultados del Ensayo de Disolución de Tasmar[®] 100 mg a pH 6.8.

Los resultados del ensayo de disolución a pH=6.8 muestran que a los 30 minutos se ha liberado el 100% de tolcapone de acuerdo con los resultados de la monografía de Tolcapone de la USP38. El perfil obtenido es el esperado para una forma farmacéutica de liberación inmediata.

El comportamiento de la formulación durante su paso por el tracto gastrointestinal es tan diferente en función del pH, que se decide realizar la cinética de liberación in vitro a los tres pH de las formulaciones potencialmente adecuadas para poder predecir su comportamiento in vivo.

Se diseñan las Referencias 21 (concentración de Hidroxipropilmetilcelulosa del 29%), Referencia 22 (concentración de Hidroxipropilmetilcelulosa del 20%) y Referencia 23 (concentración de Hidroxipropilmetilcelulosa del 35%), repetición de las Referencias 13, 17 y 14, con el nuevo lote de tolcapone (lote: SOM0714600) para determinar si hay alguna incidencia durante la fabricación y estudiar la cinética de liberación in vitro a los tres pH seleccionados.

La fabricación en las Referencias 22 y 23 sí se ve ligeramente afectada por el cambio de principio activo, ya que se observa cierta adherencia en los punzones durante la compresión, probablemente debido a la existencia en la formulación de un mayor número de partículas finas de tolcapone, con la consecuente mayor superficie de contacto con los elementos mecánicos de la máquina de comprimir que conlleva una mayor posibilidad de adherencia a los mismos.

Por lo que a las cinéticas de liberación in vitro a pH 6.8 se refiere, cabe destacar que en las Referencias con mayor concentración de polímero (Referencias 21 y 23) no se aprecia el fenómeno descrito para las Referencias 17 y 19 (diferencias significativas en las cinéticas de disolución in vitro fabricadas con tolcapone no micronizado y micronizado).

Los perfiles de disolución de las Referencias 21 y 13 (**Figura 138**) y de las Referencias 23 y 14 (**Figura 139**) se comportan tal y como sería esperable según la ecuación de Noyes-Whitney (a menor tamaño de partícula, solubilización más rápida)[Recasens y Suñé Negre, 1990].

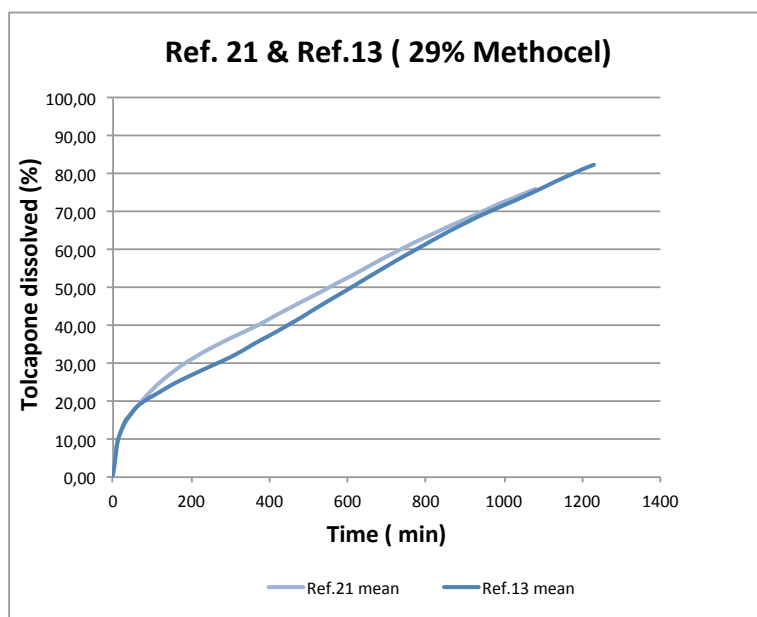


Figura 138: Gráfica comparativa de los resultados de Ensayo de Disolución de las Referencias 21 y 13.

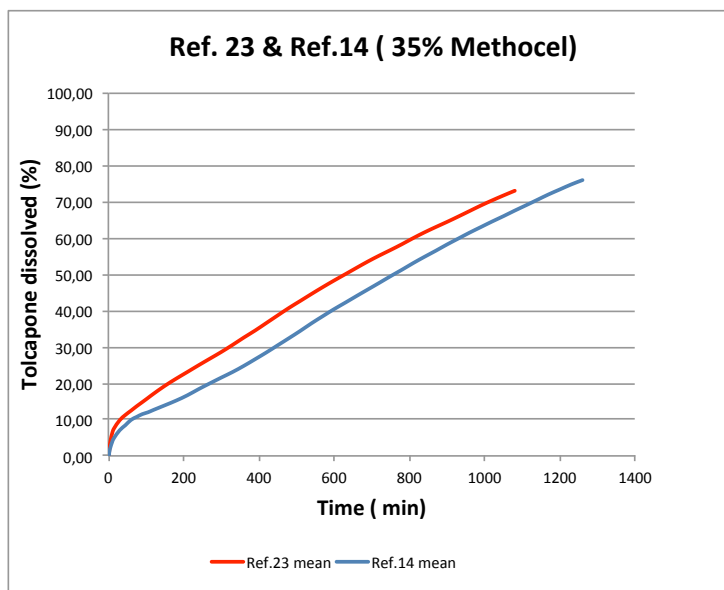


Figura 139: Gráfica comparativa de los resultados de Ensayo de Disolución de las Referencias 23 y 14.

Parece obvio, por tanto, que dicha característica del principio activo tiene influencia cuando la cantidad de Methocel® K100M CR en la fórmula se encuentra entre el 20% y el 29% pero a cantidades superiores el efecto del agente retardante es mayoritario y anula el que pudiera tener el menor tamaño de partícula de tolcapone.

Este hecho podría ser debido a que el polímero establece una barrera de gelificación tan compacta cuando se encuentra a alta concentración en la formulación que el tamaño de partícula del principio activo no influye, en este caso, en la difusión del mismo durante el proceso de liberación.

En las Referencias 21 y 23 se puede asegurar la homogeneidad del lote ya que los coeficientes de variación obtenidos en las cinéticas de liberación in vitro a pH 6.8 son inferiores o iguales al 10% (valor recomendado en comprimidos de liberación modificada).

El segundo Estudio de Farmacocinética se realiza en los estabularios de los Serveis Científics i Tecnològics de la Universitat de Barcelona y en Dynakin S.A y se administran las Referencias 19, 21 y Tasmar®.

En este estudio se pretende investigar el comportamiento de la especialidad farmacéutica comercial Tasmar® en modelo animal y 2 referencias de liberación

modificada aumentando el número de animales en estudio y los tiempos de muestreo.

La formulación de referencia Tasmar[®] es una formulación de liberación inmediata de Tolcapone. En los resultados del ensayo de disolución in vitro se observa que el 50% de la liberación del principio activo se realiza en menos de 10 minutos.

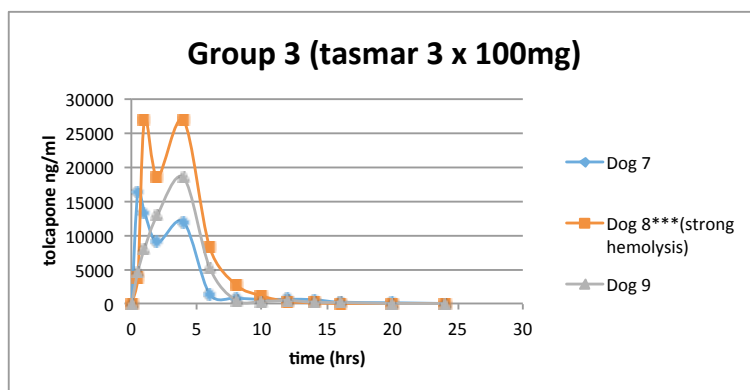


Figura 119: Resultados de la administración de Tasmar[®].

Observando los resultados en perro, se aprecia un doble pico (**Figura 119**). Al tratarse de una formulación de liberación inmediata debería aparecer un solo pico y a corto tiempo.

No se ha encontrado bibliografía respecto a este doble pico obtenido por lo que se supone que es debido a una doble absorción o a una reabsorción. Este hecho podría ser debido a que el perro vomitara e ingiriese de nuevo el vómito o a una eliminación biliar y posterior reabsorción, hecho que se descarta ya que se debería observar en las otras formulaciones administradas y en bibliografía.

Estos resultados hacen valorar la posibilidad de que el modelo animal en perro no sea el adecuado para este tipo de formulaciones.

Los resultados comparativos de las áreas bajo la curva de las formulaciones muestran resultados de biodisponibilidad relativa en los que se obtienen unos valores de 27% para la Referencia 21 y del 44% para la Referencia 19. En ambos casos, más de un 50% de Tolcapone se pierde respecto al Tasmar[®]. Se desconoce si es debido a que el comprimido pasa de largo de la ventana de absorción o es que realmente hay un problema de liberación de la formulación.

Por lo que se refiere a variabilidad, el CV de Tasmar[®] es del 38%. Descartando una posible variabilidad de la formulación ya que los comprimidos administrados

son comerciales, se asume que este valor procede exclusivamente de la variabilidad del modelo animal. En las Referencias 21 y 19, el valor de CV se duplica por lo que hay que suponer que podría existir una variabilidad dentro de la formulación.

Las concentraciones obtenidas a diferentes tiempos permiten comparar y valorar las diferencias entre las Referencias 19 y 21. Las concentraciones a las 10 y 12 horas muestran niveles mayores y menos valores de cero en la Referencia 21 que en la Referencia 19.

Valorando los resultados obtenidos de % de concentración respecto a la Cmax a las 8 horas, se observa que para la Referencia 21 se obtienen valores entre el 5 y el 36% mientras que en la Referencia 19 los valores están comprendidos entre el 1 y el 5%.

A las 10 y 12 horas se sigue viendo la superioridad de la Referencia 21.

Si se comparan la Referencia 19 y Tasmar[®], no se observan demasiadas diferencias sugiriendo que la Referencia 19 no es suficientemente lenta.

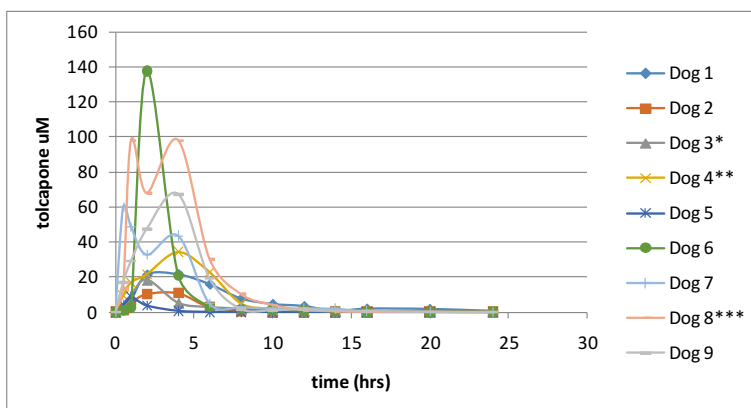


Figura 123: Resultados comparativos de la gráfica de las 3 formulaciones administradas.

Observando las gráfica se podría establecer que la Referencia 21 sigue un perfil de cinética de orden 1 (la velocidad de absorción es proporcional a la cantidad de fármaco remanente en el lugar de absorción).

Con los datos hasta ahora obtenidos, a pesar de la variabilidad, se podría considerar la Referencia 21 apta para una administración cada 12 horas.

Con los resultados hallados se concluye que en próximas administraciones es necesario ensayar una formulación con concentración superior de polímero con el fin de conseguir una formulación de administración cada 24 horas

Tras los problemas de adherencia a los punzones durante el proceso de compresión, se decide mejorar la mezcla de compresión aumentando la concentración de lubricantes para solucionar este problema tecnológico manteniendo los perfiles de liberación de tolcapone.

La Referencia 24 presenta la misma concentración de polímero que la Referencia 23 (concentración de hidroxipropilmetilcelulosa del 35%) y la Referencia 25 presenta la misma concentración de polímero que la Referencia 21 (concentración de hidroxipropilmetilcelulosa del 29%).

Con el aumento de la concentración de lubricantes se han solucionado los problemas de adherencia sin verse afectada la cinética de liberación in vitro en ambos casos (**Figura 140 y Figura 141**).

El Perfil Paramétrico y el Índice de Buena Compresión de la Referencia 24 presentan valores cercanos a 5,5. También el Índice Paramétrico presenta un valor adecuado 0,58.

El Perfil Paramétrico y el Índice de Buena Compresión de la Referencia 25 presentan valores cercanos a 5. También el Índice Paramétrico presenta un valor aceptable 0,5.

Se obtiene unos Diagramas SeDeM con mejores valores a los obtenidos con las Referencias 23 y 21 respectivamente, lo que demuestra que los cambios realizados en la formulación han solucionado los problemas de calidad relacionados con el proceso de compresión directa. De esta manera, esta fórmula puede ser industrializada sin mayores problemas.

Se realizan los ensayos de disolución con mayor número de muestras con el fin de estudiar la variabilidad de la formulación e intentar correlacionarla con los resultados obtenidos en los ensayos de farmacocinética realizados con referencias anteriores.

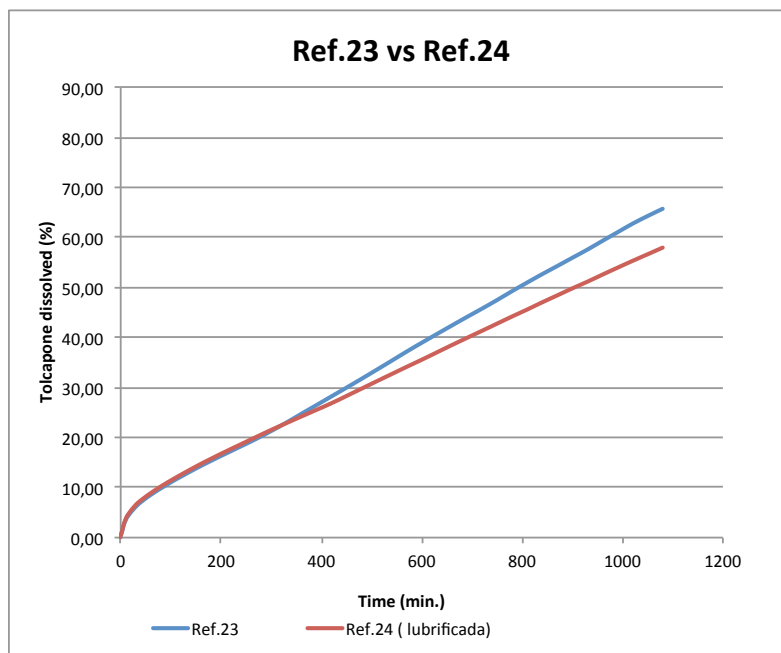


Figura 140: Resultados del Ensayo de Disolución de las Referencias 23 y 24 a pH=6.8.

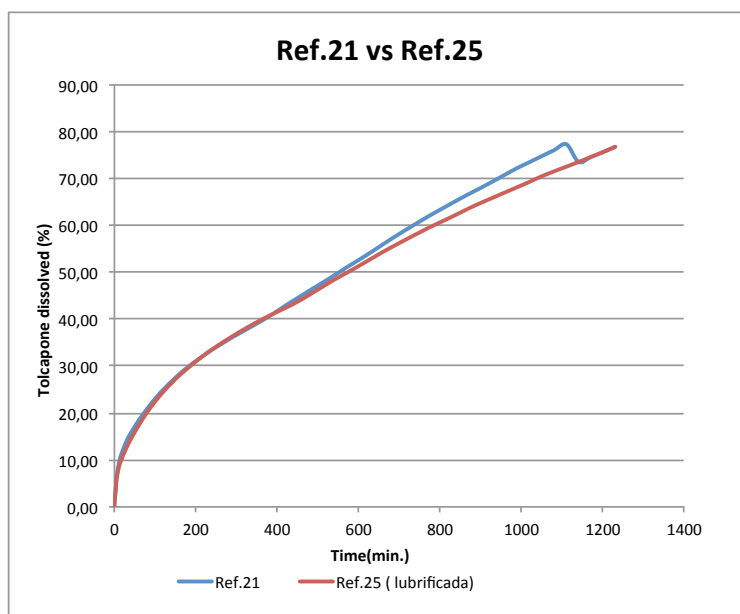


Figura 141: Resultados del Ensayo de Disolución de las Referencias 21 y 25 a pH=6.8.

Los coeficientes de variación obtenidos aseguran la homogeneidad de los lotes y por lo tanto la robustez de la formulación.

El tercer Estudio de Farmacocinética se realiza en SYNGENE International Ltd y se administran las Referencias 21, 23 y Tasmar®.

Con esta administración se realiza un estudio cruzado con 3 formulaciones de tolcapone con 6 animales, 3 fases de tratamiento y 2 animales por formulación en cada fase.

Cada animal recibe un tratamiento diferente en cada fase de manera que al final del estudio los 6 animales han recibido las 3 formulaciones.

Con este estudio también se pretende determinar si la variabilidad procede de la formulación o del modelo animal.

Si se comparan los perfiles de los niveles plasmáticos obtenidos tras la administración de Tasmar® y las Referencias 21 y 23 (**Figura 128**), se observa claramente como las formulaciones de liberación modificada presentan una liberación más lenta con un retraso del pico liberación de entre 4 a 6 horas. Tras este pico, el proceso de absorción decrece siguiendo el mismo perfil que la formulación de liberación inmediata.

Este descenso observado podría ser debido a que se hubiera liberado todo el principio activo pero se descarta esta posibilidad ya que los datos de las cinéticas de liberación in vitro a pH 6.8 de ambas referencias verifican que aún queda tolcapone sin liberar. Así pues, se considera que podría ser debido a que se estuviera fuera de la ventana de absorción.

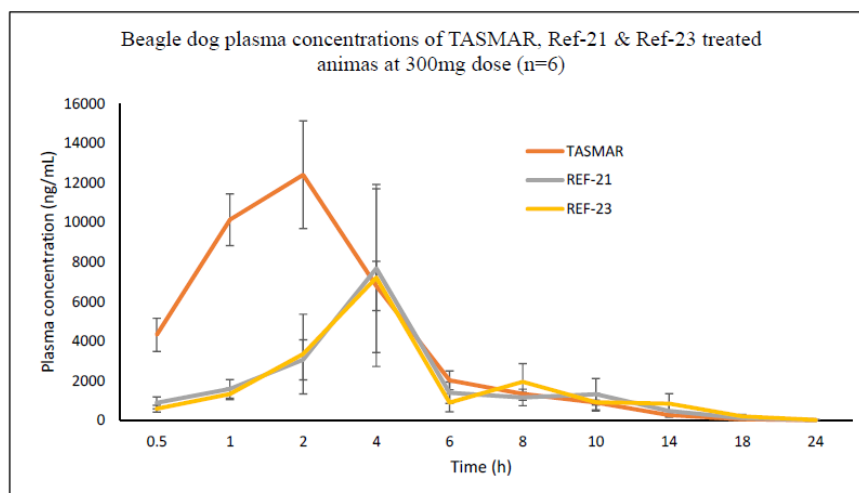


Figura 128: Gráfica comparativa de las 3 formulaciones administradas.

La diferencia de biodisponibilidad, en términos de AUC, entre el Tasmar® y las Referencias 21 y 23, apoyaría la hipótesis anterior.

Tal y como se observa, la biodisponibilidad relativa de las referencias 21 y 23 son del 60% respecto a Tasmar[®] por lo que hay una cantidad de tolcapone que no se ha liberado en el lugar óptimo de absorción.

Observando los resultados individuales de las tres formulaciones, se alcanza la concentración activa de 1,2 µg/ml entre las 8 y las 10 horas mientras que la C_{máx} para Tasmar[®] es de 12 µg/ml y de 7 µg/ml en las referencias 21 y 23. Esta diferencia de perfil proporciona ventajas a las formulaciones de liberación modificada ya que si fuera necesario se podría aumentar la dosis y por tanto, alargar el intervalo de tiempo en el que la concentración sería activa, evitando a su vez valores de C_{máx} que podrían estar por encima de los máximos tolerables o seguros.

Comparando los resultados farmacocinéticos de las Referencias 21 y 23, se observa que ambas presentan perfiles medios muy similares por lo que se podría concluir que concentraciones de Methocel[®] K100M CR superiores al 29% no proporcionan una mejora aparente en la liberación del principio activo.

Si se analizan los perfiles individuales se detecta que ambas formulaciones presentan mucha variabilidad y tampoco hay una mejora al aumentar la concentración de Methocel[®] K100M CR.

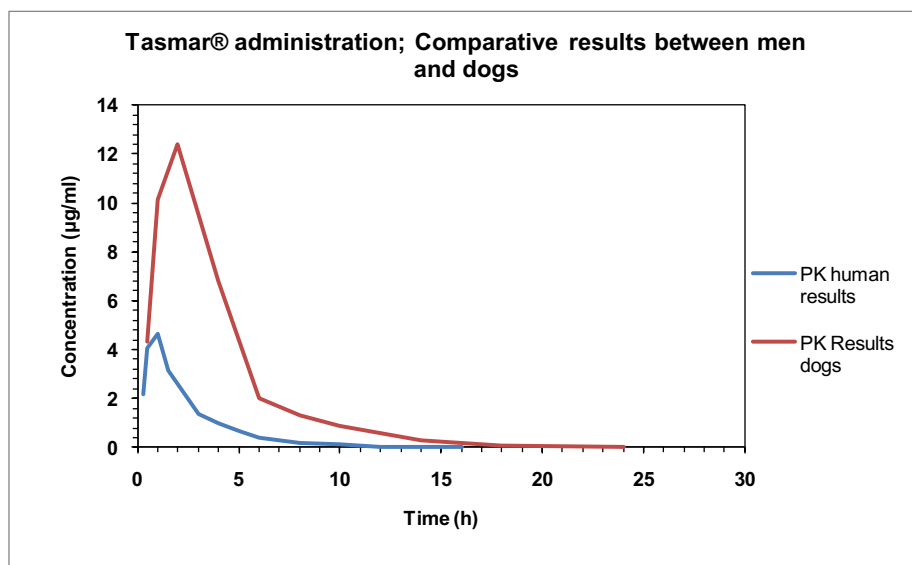


Figura 135: Resultados de comparativos de la administración de Tasmar[®] en humanos y en perros.

Realizando una comparativa de los resultados de Farmacocinética tras la administración de Tasmar[®] en humanos y en perros (**Figura 135**), se observa

que ambos perfiles son similares, aunque los perros presentan una t_{max} más larga. Cabría esperar que la disminución de la absorción observada en las formulaciones de liberación modificada en la administración en perro se reprodujera en humano. Lo que no se podría predecir es si la eliminación sería similar o diferente ya que, tal y como se ha comentado anteriormente, el tránsito gastrointestinal en humano es más largo por lo que habría una ventana de absorción mayor.

Si así fuera, se debería observar una mayor duración que la observada en perro.

Con estos resultados, a pesar de la variabilidad, se podría considerar la Referencia 21 apta para una administración cada 12 horas. Pero cabe destacar que para valorar con exactitud el comportamiento de las formulaciones de liberación modificada y evitar la variabilidad que pudiera producir el modelo animal (diferente tránsito gastrointestinal, diferente pH gástrico, ...), debería realizarse un Estudio Clínico en Fase I con voluntarios sanos.

CONCLUSIONES

Las conclusiones de este estudio son las siguientes:

1. La investigación realizada ha permitido obtener un medicamento en forma farmacéutica oral de liberación prolongada de tolcapone para el tratamiento de la polineuropatía amiloidea familiar.
2. La materia prima Tolcapone del proveedor Porchem, cumple con las especificaciones de USP38, concluyendo que es apta para constituir el medicamento deseado.
3. La caracterización de tolcapone mediante la aplicación del Diagrama SedeM permite concluir que presenta un perfil moderadamente aceptable para la compresión directa con la adición de los excipientes adecuados.
4. Todos los excipiente empleados en la formulación propuesta como medicamento de liberación prolongada de tolcapone, son compatibles químicamente con el fármaco.
5. Las matrices hidrófilas de hinchamiento ilimitado son las que han permitido obtener mejores resultados de liberación del principio activo.
6. Se propone como formulación del nuevo medicamento la constituida por hidroxipropilmetilcelulosa (del tipo Methocel® K100M CR), celulosa microcristalina, talco, estearato magnésico y sílice coloidal anhidra. La fabricación propuesta se encuentra compensada en sus parámetros galénicos y posibilita la obtención del comprimido matricial mediante la vía directa.
7. Una disminución en el tamaño de partícula del principio activo tolcapone da lugar a una cinética de disolución del mismo sorprendentemente más lenta cuando el excipiente Methocel® K100M CR se encuentra por debajo del 29% en la formulación.
8. A mayor cantidad del excipiente retardante (Methocel® K100M CR) en la formulación, más lenta es la liberación del fármaco tolcapone, existiendo una relación que se ajusta al modelo exponencial con la siguiente ecuación:

$$\% \text{ pa liberado } 8 \text{ h} = \exp(5,97227 - 0,0722178 * \% \text{ Methocel}).$$
9. El modelo animal escogido para el estudio (perro) no es el adecuado para ensayar este tipo de formulaciones de liberación prolongada debido a las diferencias considerables a nivel de tracto gastrointestinal (diferente tránsito, diferente pH gástrico, etc) existente entre perro y humano.

10. Se propone la Referencia 21 como fórmula definitiva y apta para una administración cada 12 horas.

BIBLIOGRAFÍA

A

Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, 2014. Informe de Posicionamiento Terapéutico de Vyndaqel, (2), pp.1–6.

Aguilar Díaz JE, García Montoya E, Pérez Lozano P, Miñarro M, Ticó JR, Suñé Negre JM, 2006. Contribución a la aplicación en la industria farmacéutica del ensayo de disolución para formas farmacéuticas sólidas. *Ciencia y Tecnología Pharmaceutica*, 16, pp.3–10.

Aguilar Díaz JE, García Montoya E, Pérez Lozano P, Miñarro M, Ticó JR, Suñé Negre JM, 2014. SeDeM expert system a new innovator tool to develop pharmaceutical forms. *Drug Development and Industrial Pharmacy*, 40(2), pp.363–9045.

AHFS (American Hospital Formulary Service), Disponible en <http://www.ahfsdruginformation.com>; Consultado en Febrero 2016.

Alderman, 1984. A review of cellulose ethers in hydrophilic matrices for oral controlled release dosage forms. *International Journal of Pharmacy and Technology and Product Manufacture*, 5, pp.1–9.

Alderman DA, 1987. Method of making a granular, cold water dispersible coating composition for tablets; US4816298 A.

Aulton M, 2004. *Farmacia. La ciencia del diseño de las formas farmacéuticas*. 2nd ed., Madrid: Elsevier España S.A.

B

Balasubramaniam A y Panpalia GM, 2001. Drug adjuvant interaction study using DSC supported by isothermal method. *Drug Development and Industrial Pharmacy*, 27(5), pp.475–80.

BIBLIOGRAFIA

Ballard y Nelson, 1970. Prolonged actions pharmaceuticals. In Remington's Pharmaceutical Sciences. Mack Publishing Company, XIV Ed., Easton, pp. 1689-1728.

Brittain H, 2008. Methodology for the Evaluation of Chemical and Physical Interactions Between Drug Substances and Excipients. In Preformulation in Solid Dosage Form Development. pp. 437–476.

Brummelen V, Roche FH, 1996. Multiple-dose clinical pharmacology of the catechol-O-methyl-transferase inhibitor tolcapone in elderly subjects. European Journal of Clinical Pharmacology, 50, pp.47–55.

Brunton L, Lazo J. & Parker K, 2012. Goodman y Gilman. Las Bases Farmacológicas de la Terapéutica 12th ed., McGrawHill.

Buri P, 1984. Formulation, caractéristiques et intérêt des formes galéniques orales à libération prolongée de type matrice. Bollettino Chimico Farmaceutico, pp.453–464.

C

Campos-Aldrete ME y Villafuerte-Robles L, 1997. Influence of the viscosity grade and the particle size of HPMC on metronidazole release from matrix tablets. European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics, 43(2), pp.173–178.

Casado, S., 1972. Tecnología Farmacéutica C. Giolardica, Ed., Milano.

Casasnovas C, 2012. Diagnóstico y tratamiento de la polineuropatía amiloide familiar. www.neuromuscularsantpau.files.wordpress.com. Consultado en Abril 2016.

Chowhan ZT, 1980. Role of Binders in Moisture-Induced Hardness Increase in Compressed Tablets and its effect on in Vitro Disintegration and Dissolution. Journal of Pharmaceutical Sciences, 69(1), pp.1–4.

Colombo P, 1993. Swelling-controlled release in hydrogel matrices for oral route. Advance Drug Delivery Reviews, 11.

Colombo P, Bettini R, Castellani PL, Santi P, Peppas N, 1999. Drug volume fraction profile in the gel phase and drug release kinetics in hydroxypropylmethyl cellulose matrices containing a soluble drug. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, 9(1), pp.33–40.

Costa M, Fessi H y Marty J, 1986. Comprimés à libération contrôlée de type matrice plastique: influence des facteurs technologiques sur la vitesse de dissolution. *Pharmaceutical Acta Helvetiae*, 61(10-11), pp.298–302.

D

Dahl T, Calderwood A, Bormeth A, Trimble K, Piepmeire E, 1990. Influence of physico-chemical properties of hydroxypropyl methylcellulose on naproxen release from sustained release matrix tablets. *Journal of Controlled Release*, 14(1), pp.1–10.

Darnstädt M, Kiss T, Simon HU, Zilles S, 2016. Order compression schemes. *Theoretical Computer Science*, 620, pp.73–90.

Deleu D, Northway MG y Hanssens Y, 2002. Clinical pharmacokinetic and pharmacodynamic properties of drugs used in the treatment of Parkinson's disease. *Clinical pharmacokinetics*, 41(4), pp.261–309.

Dingemans J, Jorga K, Schmitt M, Gieschke R, Fotteller B, Zurcher G, Da Prada M, Van Brummelen P, 1995. Integrated pharmacokinetics and pharmacodynamics of the novel catechol-O-methyltransferase inhibitor tolcapone during first administration to humans. *Clinical Pharmacology and Therapeutics*, 57(5), pp.508–517.

Domenech J, Escribano E, 1998. Preparados orales de cesión modificada: cinética. In *Síntesis*, ed. Biofarmacia y Farmacocinética. Vol II. Madrid, pp. 317–347.

Dow Commercial, 2002. Using methocel cellulose ethers for controlled release of drugs in hydrophilic matrix systems. pp.317–347.

Drug Future, Disponible en, www.drugfuture.com/chemdata/tolcapone.html. Consultado en Marzo 2014.

E

Ebube NK y Jones AB, 2004. Sustained release of acetaminophen from a heterogeneous mixture of two hydrophilic non-ionic cellulose ether polymers. *International Journal of Pharmaceutics*, 272(1-2), pp.19–27.

EMA (European Medicines Agency), 2014. Ficha técnica Tasmar 100 mg comprimidos recubiertos con película. Agencia Europea de Medicamentos, pp.1–33.

EMA (European Medicines Agency), 2016. Ficha técnica Vyndaquel. www.ema.europa.eu.

Escudero JJ, Ferrero C y Jiménez-Castellanos MR, 2008. Compaction properties, drug release kinetics and fronts movement studies from matrices combining mixtures of swellable and inert polymers: effect of HPMC of different viscosity grades. *International Journal of Pharmaceutics*, 351(1-2), pp.61–73.

Escudero JJ, Ferrero C y Jiménez-Castellanos MR, 2010. Compaction properties, drug release kinetics and fronts movement studies from matrices combining mixtures of swellable and inert polymers. II. Effect of HPMC with different degrees of methoxy/hydroxypropyl substitution. *International Journal of Pharmaceutics*, 387(1-2), pp.56–64.

Esteban ME, Alós B, Juan S, 2015. Enfermedad de Andrade. www.revistafml.es. Consultado en Abril 2016.

European Pharmacopoeia, 2014. Ph. Eur. 8th Edition. <http://online.edqm.eu.sire.ub.edu>.

F

Faulí C, 1993. Tratado de Farmacia Galénica, Madrid: Luzan 5, S.A.

FDA (Food and Drug Administration), Disponible en www.fda.gov; Consultado en Diciembre 2015.

Ferrero Rodriguez C, Bruneau N, Barra J, Alfonso D, Doelker E, 2000. Hydrophilic cellulose derivatives as drug delivery carriers: influence of substitution type on the properties of compressed matrix tablets. In Marcel Dekker Inc., ed. Handbook of Pharmaceutical Controlled Release Technology. New York, pp. 1–30.

Florez J, 2013. Farmacología humana 6th ed., Masson S.A. Barcelona. pp.521-522.

Ford JPT, 1989. Pharmaceutical thermal analysis—techniques and applications. In Ellis Horwood, p.191.

Forberg M, 2008. Physicochemical and pharmacokinetic properties of COMT inhibitors. European Journal of Pharmaceutical Sciences, 34(1), p.S8.

G

García Montoya E, Pérez Lozano P, Miñarro M, Ticó JR, Suñé Negre JM, 2010. Metodología de preformulación galénica para la caracterización de sustancias en relación a su viabilidad para la compresión: Diagrama SeDeM. Farmaespaña Industrial, pp.58–62.

González I, Casabó VG, 2007. Tecnologías para conocer la posibilidad de mejorar la biodisponibilidad oral. Industria Farmaceutica, XXII, pp.58–64.

Guojie, X & Hisakazu S, 1995. Influence of Formulating Change on Drug Release Kinetics from Hydrxypropylmethylcellulose Matrix Tablets. Chemical and Pharmaceutical Bulletin, 43, pp.483–487.

H

Hardwood R, 2009. Hypromellose. En: Handbook of Pharmaceutical excipients, Rowe RC, Sheskey PJ, Quinn M, 2009. Handbook of pharmaceutical excipients 6th ed. London; Pharmaceutical Press. London.

BIBLIOGRAPHIA

Hardy JG, Kennerley JW, Taylor MJ, Wilson CG, Davis SS, 1982. Release rates from sustained-release buccal tablets in man. *Journal of Pharmacy and Pharmacology*, 34.

Hoban, JM, Van de Ven RJ y Hopkins DL, 2015. Optimum number of technical replicates for the measurement of compression of lamb meat. *Meat science*, 115, pp.24–26.

J

Jamzad S, Tutunji, L & Fassihi R, 2005. Analysis of macromolecular changes and drug release from hydrophilic matrix systems. *International Journal of Pharmaceutics*, 292(1-2), pp.75–85.

Joo G, Huh H & Choi MK, 2016. Tension/compression hardening behaviors of auto-body steel sheets at intermediate strain rates. *International Journal of Mechanical Sciences*, 108-109, pp.174–187.

Jorga K, 1998. Pharmacokinetics, pharmacodynamics and tolerability of tolcapone. A review of early studies in volunteers. *American Academy of Neurology*, 50:5. Suppl 5 S31-S38; 1526-632X.

Jorga K, Fotteler B, Banken L, Snell P, Steimer JL, 2000. Population pharmacokinetics of tolcapone in parkinsonian patients in dose finding studies. *British Journal of Clinical Pharmacology*, 49(1), pp.39–48.

K

Kelemen A, Szalay A, Sovány T, Pintye-Hódy K, 2015. Role of the particle size of sorbitol during the compression of common tablets and prediction of mini-tablet compression parameters. *Chemical Engineering Research and Design*, 104, pp.814–818.

Krycer JA, Pope DG, Hersey J, 1983. [OB]An Evaluation of Tablet Binding Agents Part I. Solution Binders. *Powder Technology*, 34.

L

Lee BJ, Ryu SG, Cui J, 1999. Formulation and Release Characteristics of Hydroxypropyl Methylcellulose Matrix Tablet Containing Melatonin. Drug Development and Industrial Pharmacy, 25.

Li CL, Martini L, Ford J, Roberts M, 2005. The use of hypromellose in oral drug delivery. The Journal of Pharmacy and Pharmacology, 57(5), pp.533–546.

Lubrizol 2011. Formulating Controlled Release Tablets and Capsules with Carbopol® Polymers. Pharmaceutical Bulletin 31. Ed. May 31, 2011

M

Martin Montaner I, 2005. Nuevas formas farmacéuticas de liberación modificada y estereoisómeros. Boletín de Información Farmacoterapéutica de Navarra, 13.

Martindale, 2009. Disponible www.medicinescomplete.com/mc/martindale/2009/. Consultado en Febrero 2014.

Maryadele R. 2013. The Merck Index: An Encyclopedia of Chemicals, Drugs, and Biologicals.

Miñarro, M, García Montoya E, Pacheco JA, Miñarro M, Ticó JR, Suñé Negre JM, 1997. Aspectos tecnológicos de las formas farmacéuticas de liberación modificada de administración oral: sistemas matriciales, flotantes y bioadhesivos. Cienc Pharm, 7, pp.113–121.

Muzikova J, Muchova S, Komersova A, Lochar V, 2015. Compressibility of tableting materials and properties of tablets with glyceryl behenate. Acta Pharmaceutica, 65(1), pp.91–98.

N

Nissinen E y Mannisto PT, 2010. Biochemistry and pharmacology of catechol-O-methyltransferase inhibitors, International Review of Neurobiology, 95, pp73-118.

BIBLIOGRAFIA

Nokhodchi A, Rubinstein MH & Ford JL., 1995. The effect of particle size and viscosity grade on the compaction properties of hydroxypropylmethylcellulose 2208. *International Journal of Pharmaceutics*, 126(1-2), pp.189–197.

O

Okamafe OA, York P, 1982. Moisture Permeation mechanism of some aqueous-based film coats. *Journal of Pharmacy and Pharmacology*, 34.

Oso A & Hoover JE, 1975. *Remington's Pharmaceutical Sciences*, Mack Publishing Co.

P

Pallarès I, Ventura S, 2016. Una nueva molécula para el tratamiento de la amiloidosis familiar. www.revistageneticamedica.com. Consultado en Mayo 2016.

Pandis, MF, 2006. Utility of tolcapone in fluctuating Parkinson's disease. *Journal of Clinical Interventions in Aging*, 1(4): pp.317–325.

Pérez Lozano P, Suñé Negre JM, Miñarro M, Roig M, Fuster R, García Montoya E, Hernández C, Ruhí R, Ticó JR, 2006. A new expert system (SeDeM Diagram) for control batch powder formulation and preformulation drug products. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, 64, pp.351–359.

R

Recasens Briansó J, Suñé Negre JM, 1990. Ensayo de disolución "in Vitro" de medicamentos: Condiciones y factores que influyen en la velocidad de disolución. *Cir Far*, 308, pp.319–110.

Reig N, Ventura S, Salvadó M, Gámez J, Insa R, 2015. SOM0226; A proof of concept clinical study in Transthyretin Amyloidosis. First European Congress on Hereditary ATTR amyloidosis. 2-3 November, Paris.

Rowe, R, 1977. The adhesion of film coatings to tablet surfaces-measurement on biconvex tablets. *Journal of Pharmacy and Pharmacology*, 29(1):58-9.

Rowe R, 1980. The molecular weight and molecular weight distribution of hydroxypropyl methylcellulose used in the film coating of tablets. *Journal of Pharmacy and Pharmacology*, 32(2):116-9.

Rowe RC, Sheskey PJ, Quinn M, 2009. *Handbook of pharmaceutical excipients* 6th ed. London; Pharmaceutical Press. London.

S

Sako K, Sawada T, Nakashima H, Yokohama S, Sonobe T, 2002. Influence of water soluble fillers in hydroxypropylmethylcellulose matrices on in vitro and in vivo drug release. *Journal of Controlled Release: Official Journal of the Controlled Release Society*, 81(1-2), pp.165–72.

Salomon J & Doelker E, 1980. Formulation des comprimés à libération prolongée I. Matrices inertes. *Pharmaceutical Acta Helvetiae*, 55(6), pp.174–182.

Sant'Anna R, Gallego P, Robinson L, Pereira-Henriques A, Ferreira N, Pinheiro F, Pallares I, Huertas O, Rosário Almeida M, Reixach N, Insa R, Velazquez-Campoy A, reverter D, Reig N, Ventura S, 2016. Repositioning tolcapone as a potent inhibitor of transthyretin amyloidogenesis and associated cellular toxicity. *Nature Communications*, 7, p.10787.

Segot C, Teillaud E. & Peppas N, 1985. Les dispositifs à libération contrôlée pour la délivrance des principes actifs médicamenteux I. Intérêt et applications. *STP Pharma*, 1, pp.25–36.

Siepmann J y Peppas N, 2001. Modeling of drug release from delivery systems based on hydroxypropyl methylcellulose (HPMC). *Advanced Drug Delivery Reviews*, 48(2-3), pp.139–157.

Suñé Negre, JM y col, 1996. Diseño y elaboración de nuevas formas farmacéuticas. In *La recerca a la Facultat de Farmàcia de Barcelona*. Universitat de Barcelona. pp. 487–497.

Suñé Negre JM, 2002. Nuevas aportaciones galénicas a las formas de administración. Fundación Promoción Médica. Barcelona, 2002, pp.29-65.

Suñé Negre JM, Roig Carreras M, Fuster García R, Hernández Pérez C, Ruhí Roure R, García Montoya E, Miñarro Carmona M, Pérez Lozano P, Tico Grau J, 2005. Nueva metodología de preformulación galénica para la caracterización de sustancias en relación a su viabilidad para la compresión: Diagrama SeDeM. Ciencia y Tecnología Farmacéutica, 15, pp.125–136.

Suñé Negre JM, Roig Carreras M, Fuster García R, García Montoya E, Pérez Lozano P, Aguilar-Díaz E, Miñarro Carmona M, Tico Grau JR, 2008. Application of the SeDeM Diagram and a new mathematical equation in the design of direct compression tablet formulation. European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics, 69(3), pp.1029–1039.

Suñé Negre JM, Roig Carreras M, Fuster García R, Hernández Pérez C, Ruhí Roure R, García Montoya E, Miñarro Carmona M, Pérez Lozano P, Tico Grau J., 2008. Application of the SeDeM Diagram and a new mathematical equation in the design of direct compression tablet formulation. European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics, 69(3), pp.1029–1039.

Suñé Negre JM, Roig Carreras M, Fuster García R, García Montoya E, Pérez Lozano P, Aguilar-Díaz E, Miñarro Carmona M, Tico Grau JR, 2011. SeDeM Diagram: A New Expert System for the Formulation of drugs in Solid form. In InTech, ed. Expert System for Human, Materials and Automation. Rijeka (Croatia), pp. 17–34.

Suñé Negre JM, 2012. Aplicación del Diagrama SeDeM y nueva ecuación matemática en el diseño y formulación de comprimidos. In S. Talleres Gráficos Vigor, ed. Tertulias tecnológicas con los amigos del profesor Ramón Salazar. Barcelona, pp. 371–394.

Suñé Negre JM, Roig Carreras M, Fuster García R, García Montoya E, Pérez Lozano P, Aguilar-Díaz E, Miñarro Carmona M, Tico Grau JR, 2013. SeDeM Diagram: an expert system for preformulation, characterization and optimization

of tablets obtained for direct compression. In W. P. Limited, ed. Formulation tools for pharmaceutical development. Cambridge, pp. 109–135.

Sug KC, 1996. Effect of formulation variables on drug and polymer release from HPMC-based matrix tablets. *International Journal of Pharmaceutics*, 142(1), pp.53–60.

T

Talevi A, Quiroga P & Ruiz ME, 2016. *Procesos biofarmacéuticos*. pp.1–158.

The Merck Index: An Encyclopedia of Chemicals, Drugs and Biologicals, 2013. 13th edition. Merck & Co., Inc. Whitehouse Station (NJ).

U

USP (United States Pharmacopoeia), 2016. USP 38.

USP (United States Pharmacopoeia), 2014. USP 36.

V

Vázquez MJ, Pérez-Marcos B, Gomez-Amoza JL, Martinez-Pacheco R, Souto C, Concheiro A, 1992. Influence of technological variables on release of drugs from hydrophilic matrices. *Drug Development and Industrial Pharmacy*, 18, pp.1355–1375.

Vhang R & Robinson J, 1990. Sustained drug release from tablets and particles through coating. In M. Dekker, ed. *Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets*. New York.

Vila Jato J, 1997. *Tecnología Farmacéutica*, Madrid: Síntesis S.A.

Z

Zalte HD, Saudagar R, 2013. Review on sustained release matrix tablet. *International journal of Pharmacy and Biological Sciences*, 3(4), pp.17–29.

ANEXO 1



MINISTERIO
DE INDUSTRIA, ENERGIA
Y TURISMO



Oficina Española
de Patentes y Marcas

Acknowledgement of receipt

We hereby acknowledge receipt of your request for grant of a European patent as follows:

Submission number	300201892	
Application number	EP16382372.7	
File No. to be used for priority declarations	EP16382372	
Date of receipt	29 July 2016	
Your reference	P13059EP00	
Applicant	SOM INNOVATION BIOTECH, S.L.	
Country	ES	
Title	SUSTAINED RELEASE COMPOSITION COMPRISING MICRONIZED TOLCAPONE	
Documents submitted	package-data.xml application-body.xml SPECEPO-1.pdf/AAF_P13059E P00_Text for filing.pdf (18 p.)	ep-request.xml ep-request.pdf (4 p.) f1002-1.pdf (2 p.)
Submitted by	CN=Enric Carbonell 24183	
Method of submission	Online	
Date and time receipt generated	29 July 2016, 09:18:02 (CEST)	
Official Digest of Submission	18:FD:2C:73:67:68:23:6E:EA:30:9E:82:F9:76:CD:9D:08:67:F8:4B	

/Madrid, Oficina Receptora/

SUSTAINED RELEASE COMPOSITION COMPRISING MICRONIZED TOLCAPONE

Field of the Invention

5 The present invention relates to sustained release compositions comprising micronized tolcapone.

 The therapeutic compound (3,4-dihydroxy-5-nitrophenyl)(4-methylphenyl)methanone, more commonly known as tolcapone, is described in U.S. Patent No. 5,236,952.

10 The currently marketed formulations of tolcapone are 100 mg and 200 mg film coated tablets. Tolcapone is marketed in many countries under the brandname TASMAR[®]. TASMAR[®] is a tablet which is used by oral administration. Said tablet is manufactured through a process involving the granulation of tolcapone and the subsequent mixture of said granules with extragranular excipients. The mixture is then
15 compressed into an immediate release tablet.

 There is a need for an extended release tablet comprising tolcapone, for example, to reduce peak plasma concentration and to maintain therapeutic plasma levels for a prolonged period of time. In particular, there is a need for an extended release tablet comprising tolcapone which may be manufactured by a direct compression
20 process, i.e. a process that does not involve the preparation of granules comprising tolcapone and other excipients and the subsequent mixture of said granules with extragranular excipients prior to compression into tablets.

 It is an object of the present invention to provide for a sustained release formulation for tolcapone. It is a further object of the present invention to provide for a
25 sustained release formulation manufactured by using a direct compression process.

 Surprisingly, it has been found that micronized tolcapone may provide advantages for the formulation of a sustained release composition since, quite unexpectedly, compositions comprising micronized tolcapone show a slower release of the active ingredient than identical compositions wherein tolcapone is incorporated in a
30 non-micronized form.

This is completely unexpected since it is very well known that reduction of the particle size of a product, for example by micronization, results in an increase of the product's specific surface area and, consequently, in an increase of the dissolution rate of said product.

- 5 Among the advantages of using micronized tolcapone in compositions designed for the sustained release of said tolcapone one can cite that the time necessary for the release of 80% of the product may be extended in comparison with identical formulations wherein tolcapone is used in non-micronized form.

SUMMARY OF THE INVENTION

- 10 The present invention relates to modified release tablets that contain tolcapone in micronized form. The amount of tolcapone in the tablets can range from 5 to 80 % by weight of the composition. The balance of the tablet can be made up of at least one release retardant. In a particular aspect of the present invention the release retardant is a water-soluble, water swellable and/or water insoluble polymer. Particularly useful as
15 release retardants are cellulose polymers such as ethylcellulose, hydroxypropyl cellulose and/or hydroxypropyl methyl cellulose. The aforementioned tablets can advantageously be prepared through a direct compression process.

- In another exemplary embodiment of the present invention, the invention features a method for making sustained release tablets of tolcapone. In a particular
20 aspect, tolcapone is mixed with a release retardant and optionally other pharmaceutically acceptable excipients using any mixing equipment such a biconical drum. The resulting mixture can be compressed into tablets.

BRIEF DESCRIPTION OF THE FIGURES

- The accompanying figures, which are incorporated in and constituting a part of
25 the specification, illustrates exemplary embodiments of the present invention.

FIG. 1 shows a chart depicting the dissolution profiles for exemplary embodiments in accordance with the present invention as disclosed in Examples 3 and 4.

DETAILED DESCRIPTION OF THE INVENTION

The present invention relates to sustained release tablets of tolcapone which comprise tolcapone, a release retardant and to a process for preparing such tablets. The sustained release tablets may optionally further comprise binders, plasticizers, disintegrants, and/or lubricants.

5 As used herein the term "tablet" is intended to encompass compressed pharmaceutical dosage formulations of all shapes and sizes, whether uncoated or coated.

As used herein the term "pharmaceutically acceptable" refers to those compounds, compositions and/or dosage forms, which are, within the scope of sound medical judgment, suitable for contact with the tissues of mammals, especially humans,
10 without excessive toxicity, irritation, allergic response and other problem complications commensurate with a reasonable benefit/risk ratio. In particular any compound which has been approved for human or veterinary use is a "pharmaceutically acceptable" compound.

As used herein the term "tolcapone" refers to the free phenolic form of tolcapone
15 or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

As used herein the terms "tolcapone in micronized form" and "micronized tolcapone" are used indistinctively to designate a solid form of tolcapone having a $D_{v,0.9}$ of not more than 70 μm , preferably not more than 60 μm and most preferably not more than 55 μm . $D_{v,0.9}$ may be determined according to the general method described in
20 section 2.9.31 of the European Pharmacopeia in particular using a particle size laser analyzer MASTERSIZER 2000 from Malvern featuring a wet dispersion unit HYDRO 2000 SM for small volumes of sample.

Tolcapone is present in the tablets of the present invention in a therapeutically effective amount or concentration. Such a therapeutically effective amount or
25 concentration is known to one of ordinary skill in the art as the amount or concentration varies with the therapeutic compound being used and the indication which is being addressed. For example, in accordance with the present invention, Tolcapone may be present in an amount of 5% to 80% by weight of tablet. In one embodiment, Tolcapone may be present in an amount by weight of 10% to about 70% by weight of tablet. In one
30 embodiment, tolcapone may be present in an amount by weight of about 20% to about

60% by weight of tablet. In one embodiment, tolcapone may be present in an amount by weight of about 30% to about 50% by weight of tablet.

As used herein, the term "sustained release" refers to the gradual but continuous or sustained release over a relatively extended period of tolcapone content after oral ingestion such as a slow release of tolcapone, e.g., not greater than 90%, preferably not greater than 80 % within a relatively long period of time, e.g., within 3 hour, preferably 4 hours and more preferably 5 hours after oral ingestion. Particularly useful conditions for sustained release are release of not greater than 90% of tolcapone within 5 hours after oral ingestion.

Since measurement of the release of tolcapone from a tablet after oral ingestion is difficult, for the purpose of the present invention, a tablet is considered to exhibit a "sustained release" profile when the proportion of tolcapone dissolved after 5 hours in the conditions of USP36 Tolcapone monograph is not higher than 90%, preferably not higher than 80% of the total amount of tolcapone in the tablet.

As used herein the term "release retardant" refers to any material or substance that slows the release of tolcapone from a tablet when orally ingested. A release retardant is typically a cellulose polymer.

As used herein the term "cellulose polymer" refers to cellulose esters and cellulose ethers (e.g., methylcellulose and ethylcellulose) hydroxyalkylcelluloses (e.g., hydroxypropylcellulose), hydroxyalkylalkylcelluloses (e.g., hydroxypropylmethylcellulose), cellulose phthalates (e.g., cellulose acetate phthalate and hydroxypropylmethylcellulose phthalate) and cellulose succinates (e.g., hydroxypropylmethylcellulose succinate or hydroxypropylmethylcellulose acetate succinate).

In an embodiment of the present invention the "release retardant" is hydroxypropylmethylcellulose.

As used herein the term "direct compression" refers to a tableting process wherein the tablet or any other compressed dosage form is made by a process comprising the steps of dry blending the components of the formulation and compressing the dry blend to form the formulation.

As used herein the term "suitable mixing equipment" is used to designate an equipment which may be used to blend solid ingredients in the absence of any liquid or fluid ingredient. Examples of such equipment are a ribbon blender, a V blender, a cone screw blender, a screw blender, a double cone blender, a planetary mixer, a paddle mixer, a drum blender, a high shear mixer and a biconical drum.

As used herein, the term "direct compression" refers to the following compounding process that comprises the steps of:

(a) providing two or more solid components (such as tolcapone, at least one release retardant, and optionally, a binder, a lubricant and other pharmaceutically acceptable excipients)

(b) forming a mixture with the components of step (a) using any suitable mixing equipment in the absence of any liquid ingredient.

(c) filing the mixture of step (b) into a die and compressing it using a punch.

As used herein the term "solid" is used to designate any material which is solid at room temperature (25°C).

As used herein the term "liquid" is used to designate any material which is liquid at room temperature (25°C).

Examples of pharmaceutically acceptable binders include, but are not limited to, starches; celluloses and derivatives thereof, for example, microcrystalline cellulose, e.g., AVICEL PH from FMC (Philadelphia, PA), sucrose; dextrose; corn syrup; polysaccharides; and gelatin. The binder may be present in an amount from about 0% to about 65%, e.g., 20-50% by weight of the composition.

Examples of pharmaceutically acceptable lubricants include, but are not limited to, colloidal silica, magnesium trisilicate, starches, talc, tribasic calcium phosphate, magnesium stearate, aluminum stearate, calcium stearate, magnesium carbonate and magnesium oxide. The lubricant may be present in an amount from about 0% to about 5% by weight of the composition. In one embodiment, the lubricant may be present in an amount from about 0.1 % to about 1.5% by weight of composition.

In an embodiment of the present invention the tablet comprises a cellulose polymer, preferably selected from the group consisting of cellulose ethers and cellulose esters, more preferably hydroxypropyl methyl cellulose, as release retardant.

In another embodiment of the present invention the tablet comprises microcrystalline
5 cellulose as a binder.

In another embodiment of the present invention the tolcapone used in the manufacture of the tablet has a particle size distribution characterized in that its $D_{v,0.9}$ is not greater than 70 μm .

In another embodiment of the present invention the tablet comprises from 5% to 80%
10 by weight of tolcapone.

In another embodiment of the present invention the tablet is characterized in that the proportion of tolcapone dissolved after 5 hours in the conditions of USP36 Tolcapone monograph is not higher than 90% of the total amount of tolcapone in the tablet.

In another embodiment of the present invention the tablet is characterized in that it
15 shows a release of tolcapone such that not greater than 90% is released during the period starting with oral ingestion and ending 5 hours after oral ingestion.

In another embodiment of the present invention the tolcapone used in the manufacture of the tablet has a particle size distribution characterized in that its $D_{v,0.5}$ is greater than 10 μm but not greater than 80 μm .

20 In another embodiment of the present invention the tablet comprises tolcapone, hydroxypropylmethyl cellulose and microcrystalline cellulose.

In another embodiment of the present invention the tablet comprises tolcapone, hydroxypropylmethyl cellulose, microcrystalline cellulose, talc, magnesium stearate and anhydrous colloidal silica.

25 In an embodiment of the present invention the tablets comprise:

- a) 5 to 80 % by weight, for example 14 to 41 % by weight of tolcapone
- b) 20 to 36 % of hydroxypropylmethyl cellulose such as, for example, Methocel® K 100 M

- c) 8 to 65 % by weight, for example 36 to 49 % by weight of microcrystalline cellulose such as, for example, Vivapur® 102
- d) 0.1 to 3 % by weight, for example 0.1 to 1.4% by weight of talc
- e) 0.03 to 2% by weight, for example 0.03 to 0.7 % by weight of magnesium stearate
- f) 0.06 to 0.8 % by weight for example 0.26 to 0.42 % by weight of anhydrous colloidal silica

In an embodiment of the present invention the tablets weight from 750 to 850 mg and comprise:

- a) 50 to 500 mg, for example 250 to 350 mg of tolcapone
- b) 160 to 280 mg, for example 160 to 260 mg of hydroxypropylmethyl cellulose such as, for example, Methocel® K 100 M
- c) 50 to 500 mg, for example 260 to 350 mg of microcrystalline cellulose such as, for example, Vivapur® 102
- d) 0.1 to 20 mg, for example 0.1 to 10 mg of talc
- e) 0.2 to 10 mg, for example 0.4 to 6 mg of magnesium stearate
- f) 0.6 to 6 mg, for example 2 to 3 mg of anhydrous colloidal silica

In another aspect the present invention relates to a tablet as previously defined for use in the prevention and/or treatment of a transthyretin-associated amyloidosis, such as familial amyloid polyneuropathy, senile systemic amyloidosis, leptomeningeal amyloidosis, familial amyloid cardiomyopathy.

In another aspect the present invention relates to a process for the manufacture of a tablet as defined before comprising the steps:

- a) providing tolcapone, a release retardant and a binder
- b) optionally sieving the ingredients of step a) with a mesh having 5 mm openings
- c) mixing the ingredients of step b)
- d) compressing the ingredients of step c) to form tablets.

EXAMPLES

Determination of tolcapone's particle size

- Particle size measurement ($D_{v,0.1}$, $D_{v,0.5}$, $D_{v,0.9}$ and $D_{v,1.0}$) may be determined according to the general method described in section 2.9.31 of the European Pharmacopeia in particular using a particle size laser analyzer MASTERSIZER 2000 from Malvern featuring a wet dispersion unit HYDRO 2000 SM for small volumes of sample.

- Material:

- Sample: Tolcapone suspension
- Refraction index: 1,59 (default)
- 10 - Dispersant: water for injection
- Refraction index: 1,33

- Cycles:

- Measurements for each aliquot: 3
- Lag time: 12 s
- 15 - Pump stirring velocity: 2500 rpm

- Measuring time:

- Measure: 12 s (in triplicates)
- Measure snaps: 12000
- Background: 10 s
- 20 - Background snaps: 10000

Three readings are made for each sample.

Solubility measurements

Solubility measurements are carried out using the protocol described in US Pharmacopeia USP 36 with minor changes, such as longer time points.

- 25 The specific conditions used in the measurements were:

Medium: 900 ml of a phosphate buffer with a pH of 6.8 containing 1% of sodium lauryl sulfate.

Apparatus 2: at 75 rpm

Time: at various intervals between 0 and 1440 minutes

- 5 *Procedure:* Determine the amount of Tolcapone dissolved by employing UV absorption at the wavelength of maximum absorbance at about 271 nm on filtered portions of the solution under test, suitably diluted with *Medium*, if necessary, in comparison with a Standard solution having a known concentration of USP Tolcapone RS in the same *Medium*. Calculate the amount of tolcapone dissolved in each Tablet.
- 10 **General.** In the following examples the sustained release tablets are prepared using the following process:

1. The ingredients are weighed
2. The ingredients are sieved with a mesh with 5 mm openings
3. The ingredients are mixed in a biconical drum at a rotation speed of 20 rpm
- 15 during 10 minutes
4. 800 mg of the resulting mixture are compressed in an eccentric tableting press BONALS with oblong punches measuring 19 mm x 10 mm without slot.

In the following examples the particle size distribution of non-micronized tolcapone is characterized by the following parameters

$D_{v,0.1}$	$D_{v,0.5}$	$D_{v,0.9}$	$D_{v,1.0}$
< 22.45 μm	< 87.23 μm	< 307.86 μm	< 1096.48 μm

20

In the following examples the particle size distribution of micronized tolcapone is characterized by the following parameters

$D_{v,0.1}$	$D_{v,0.5}$	$D_{v,0.9}$	$D_{v,1.0}$
< 6.09 μm	< 17.62 μm	< 54.33 μm	< 316.23 μm

$D_{v,x}$ value indicates that $x \times 100\%$ of the volume of the particles is in particles which are smaller than this value. Thus, $D_{v,0.9}$ lower than $54.33 \mu\text{m}$ that 90 % of the volume of the particles is in particles which are smaller $54.33 \mu\text{m}$.

Example 1:

Components	weight %	weight (mg)
Tolcapone	37.5	300
Hydroxypropylmethyl cellulose ⁽¹⁾	29.0	232
Microcrystalline cellulose ⁽²⁾	31.7	253.60
Talc	1.0	8
Magnesium stearate	0.5	4
Anhydrous colloidal silica ⁽³⁾	0.3	2.4
TOTAL	100	800

5 ⁽¹⁾ Methocel® K 100 M CR

⁽²⁾ Vivapur® 102

⁽³⁾ Aerosil® 200

10 **Example 2:**

Components	weight %	weight (mg)
Tolcapone	37.5	300
Hydroxypropylmethyl cellulose ⁽¹⁾	20	160
Microcrystalline cellulose ⁽²⁾	42.03	336.24
Talc	0.12	0.96
Magnesium stearate	0.05	0.4

Anhydrous colloidal silica ⁽³⁾	0.3	2.4
TOTAL	100	800

⁽¹⁾ Methocel® K 100 M CR

⁽²⁾ Vivapur® 102

⁽³⁾ Aerosil® 200

5 **Example 3:**

Components	weight %	weight (mg)
Tolcapone (non-micronized)	37.5	300
Hydroxypropylmethyl cellulose ⁽¹⁾	20.0	160
Microcrystalline cellulose ⁽²⁾	42.03	336.24
Talc	0.12	0.96
Magnesium stearate	0.05	0.4
Anhydrous colloidal silica ⁽³⁾	0.30	2.4
TOTAL	100	800

⁽¹⁾ Methocel® K 100 M CR

⁽²⁾ Vivapur® 102

⁽³⁾ Aerosil® 200

10 **Example 4:**

Components	weight %	weight (mg)
Tolcapone (micronized)	37.5	300
Hydroxypropylmethyl cellulose ⁽¹⁾	20.0	160

Microcrystalline cellulose ⁽²⁾	42.03	336.24
Talc	0.12	0.96
Magnesium stearate	0.05	0.4
Anhydrous colloidal silica ⁽³⁾	0.30	2.4
TOTAL	100	800

⁽¹⁾ Methocel® K 100 M CR

⁽²⁾ Vivapur® 102

⁽³⁾ Aerosil® 200

5 **Example 5:**

Dissolution profiles of the compositions of example 3 and 4

Solubility measurements were carried out following the protocol described above under the heading “Solubility measurements”. The data obtained were processed by a simple regression method adjusting these data to a potential equation $[Y(\% \text{ dissolved}) = A \cdot X(\text{time})^B]$ which is optimal to explain the evolution of the dissolution process within a bounded time interval (50 to 650 minutes).

The results obtained are as follows:

Product of example 3:

Adjusted equation: $Y = 2.0656 \cdot X^{0.3887}$

15 Regression analysis - Multiplicative model: $Y = a \cdot X^b$

Dependent variable: (Comp3)

Independent variable: (Time3)

Selection variable: Time3>50 & Time3<650

20

Parameter	Estimation	Standard Error	Statistical T	P-Value
Ordinate	2.06557	0.0289582	71.3295	0.0000
25 Slope	0.388712	0.00516411	75.2719	0.0000

Analysis of Variance

30

Source	Square sum	GL	Average squar	F-ratio	P-Value
--------	------------	----	---------------	---------	---------

Model	1.67318	1	1.67318	5665.86	0.0000
Residue	0.00590618	20	0.000295309		
5 Total (Corr.)	1.67909	21			
Correlation coefficient = 0.99824					
Square-R = 99.6483 percentage					

- 10 From the results of the analysis of variance (ANOVA) of the adjusted model it is observed that this explains the 99.65% of the quadratic variation of dissolution as a function of time, resulting in a correlation coefficient $r = 0.9982$ between the observed values and values adjusted with the help of the equation. Thus, it may be concluded that the dissolution kinetic of the product of example 3 fits a mathematical model of simple
- 15 potential regression with a coefficient $A=2.0656$ and a power $B=0.3887$.

Product of example 4:

Adjusted equation: $Y = 1.6295 \cdot X^{0.4347}$

20	Regression analysis - Multiplicative model: $Y = a \cdot X^b$				
	Dependent variable: (Comp4)				
	Independent variable: (Time4)				
	Selection variable: Time4>50 & Time4<650				
25	Parameter	Estimation	Standard Error	Statistical T	P-Value
	Ordinate	1.62945	0.0287	56.7753	0.0000
30	Slope	0.434735	0.00513096	84.7279	0.0000
	Analysis of Variance				
35	Source	Square sum	GL	Average squar	F-ratio P-Value
	Model	1.95026	1	1.95026	7178.81 0.0000
	Residue	0.00543337	20	0,000271669	
40	Total (Corr.)	1.95569	21		
	Correlation coefficient = 0.99861				
	Square-R = 99.7222 percentage				

- 45 From the results of the analysis of variance (ANOVA) of the adjusted model it is observed that this explains the 99,72% of the quadratic variation of dissolution as a function of time, resulting in a correlation coefficient $r = 0.9986$ between the observed values and values adjusted with the help of the equation. Thus, it may be concluded that

the dissolution kinetic of the product of example 4 fits a mathematical model of simple potential regression with a coefficient $A=1.6295$ and a power $B=0.4347$.

Comparison between the dissolution profiles of the compositions of examples 3 and 4 adjusted to the potential lineal regression

- 5 A comparative statistical study is carried out based on confidence intervals at 95% for each experimental value to determine whether there exist statistically significant differences between the kinetics of dissolution of the formulations of examples 3 and 4 within the time interval of 50 minutes to 650 minutes. Insofar as these intervals do not overlap each other (which can be seen when plotting said prediction intervals), it can be
- 10 concluded that there are significant differences between the kinetics of dissolution obtained for each of the formulations.

The representation of the experimental values and the adjusted models and prediction intervals for a confidence interval of 95% is presented in Figure 1.

- 15 It is noted that for the entire experimental range studied, the adjusted dissolution values for the composition of example 3 are, with a confidence interval of 95%, higher than those for the composition of example 4. Thus, it may be concluded that the composition of example 3 (comprising non-micronized tolcapone) shows a higher dissolution rate than that of the composition of example 4 (comprising micronized tolcapone).

CLAIMS

- 1.- A sustained release tablet comprising micronized tolcapone, a release retardant and a binder.
- 5 2. A tablet according to claim 1 wherein the release retardant is a cellulose polymer.
- 3.- A tablet according to claim 2 wherein the cellulose polymers is selected from the group consisting of cellulose ethers and cellulose esters.
4. A tablet according to claim 3 wherein the cellulose polymers is hydroxypropyl methyl cellulose
- 10 5.- A tablet according to any one of claims 1 to 4 wherein the binder is microcrystalline cellulose.
- 6.- A tablet according to any one of claims 1 to 5 wherein the tolcapone used in the manufacture of the tablet has a particle size distribution characterized in that its $D_{v,0.9}$ is not greater than 70 μm .
- 15 7.- A tablet according to any one of claims 1 to 6 characterized in that it comprises from 5% to 80% by weight of tolcapone.
8. A tablet according to any one of claims 1 to 7 characterized in that the proportion of tolcapone dissolved after 5 hours in the conditions of USP36 Tolcapone monograph is not higher than 90% of the total amount of tolcapone in the tablet
- 20 9. A tablet according to any one of claims 1 to 8 characterized in that it shows a release of tolcapone such that not greater than 90% is released during the period starting with oral ingestion and ending 5 hours after oral ingestion.
10. A tablet according to any one of claims 1 to 9 wherein the tolcapone used in the manufacture of the tablet has a particle size distribution characterized in that its $D_{v,0.5}$ is
- 25 greater than 10 μm but not greater than 80 μm .
11. A tablet according to any one of claims 1 to 10 comprising tolcapone, hydroxypropylmethyl cellulose and microcrystalline cellulose.

12. A tablet according to claim 11 comprising tolcapone, hydroxypropylmethyl cellulose, microcrystalline cellulose, talc, magnesium stearate and anhydrous colloidal silica.

13. A tablet according to claim 12 comprising:

- 5 a) 5 to 80 % of tolcapone
- b) 20 to 36 % of hydroxypropylmethyl cellulose such as, for example, Methocel[®] K 100 M
- c) 8 to 65 % of microcrystalline cellulose such as, for example, Vivapur[®] 102
- d) 0.1 to 3 % of talc
- 10 e) 0.03 to 2 % of magnesium stearate
- f) 0.06 to 0.8 % of anhydrous colloidal silica

14. A tablet as defined in anyone of claims 1 to 13 for use in the prevention and/or treatment of a transthyretin-associated amyloidosis.

15. A process for the manufacture of a tablet as defined in anyone of claims 1 to 13

15 comprising the steps:

- a) providing tolcapone, a release retardant and a binder
- b) optionally sieving the ingredients of step a) with a mesh having 5 mm openings
- c) mixing the ingredients of step b)
- 20 d) compressing the ingredients of step c) to form tablets

ABSTRACT

The present invention relates to sustained release tablet comprising micronized tolcapone, a release retardant and a binder, to said tablet for use in the prevention and/or
5 treatment of a transthyretin-associated amyloidosis and to a process for the manufacture of said tablet.

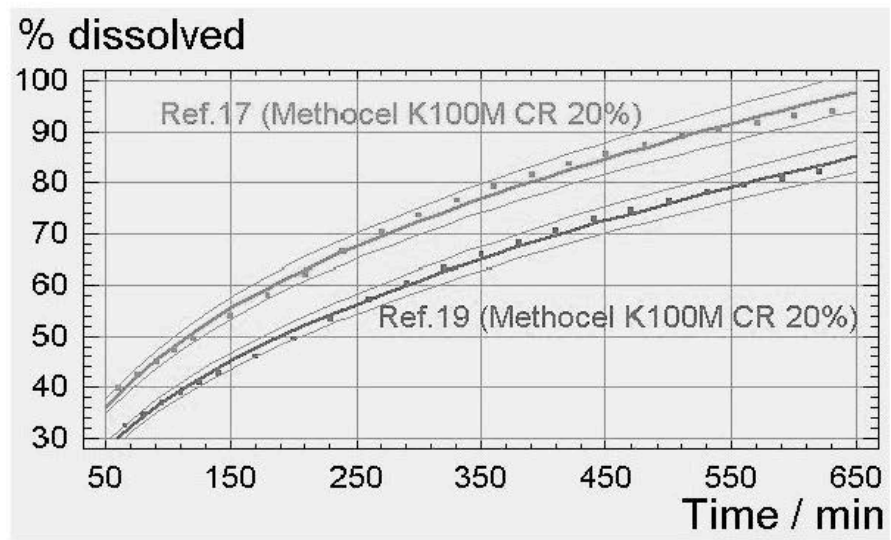


FIGURE 1.

PRE-FORMULATION STUDIES: THE USE OF SeDeM DIAGRAM TO CHARACTERIZE TOLCAPONE FOR A DIRECT COMPRESSION PROCESS

Nardi Ricart Anna¹, Suñé Negre Josep M^{2,1}, García Montoya Encarna¹, Perez Lozano Pilar¹, Insa Boronat Raúl², Reig Núria²

¹Service of Development of Medicines. Pharmacy Faculty. Avda Joan XXIII s/n, 08028, Barcelona.

²SOM Biotech S.L, Barcelona Scientific Park, C/ Baldiri Reixac, 4, 08028, Barcelona.

10th PBP World Meeting, 04-07 April, 2016 Glasgow, UK

INTRODUCTION

The SeDeM Method is a new galenic method for application in tablet-preformulation and formulation studies [1-3]. It provides information about the suitability of active ingredients and excipients in powder for direct compression. This information indicates the degree to which the substances can be successfully compressed by means of direct-compression technology. This method makes it possible to detect the powder properties that need to be adjusted to facilitate the formulation of the end product for direct compression. It is therefore also a useful tool for studying the reproducibility of the process used to prepare a powder substance and, consequently, for its validation. Furthermore, it has been shown to be a suitable tool for pre-formulation and formulation by characterizing the galenic properties of active ingredients in order to define their suitability for direct compression.

Tasmar® 100 mg film-coated tablets is the actual medicinal product of Tolcapone.

The actual industrial production method for Tasmar® tablets is a wet granulation before the tablet compression and a posterior film coating process.

The aim of this study is to characterize Tolcapone to evaluate the possibility of a direct compression process.

EXPERIMENTAL METHODS

Materials

The active substance under study is Tolcapone (batch SOM0114599; CCN Industries LTD via Porschem Pharm).

Methods

Carry out the SeDeM methodology of API under study to evaluate its capacity to be compressed by direct compression [1-5].

RESULTS AND DISCUSSION

After finishing the study, we obtain the following results.

The obtained values for parametric index (0.50), parametric profile (5.00) and good compression index (4.76) indicate that the compound is amenable for the preparation of tablets by direct compression.

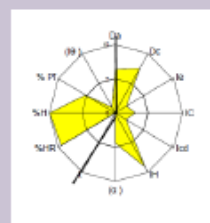
The average values in the "Dimensions" section (6.95) and "Lubricity/Stability" (9.72) are higher than 5 and very acceptable for the compression of the substance.

The average value for "Compressibility" is 2.34, with a Cohesion index smaller than 2 (1.92). These are low values indicating a potential difficulty of the substance to be compressed in the absence of excipients. These results suggest that appropriate excipients may be necessary to increase compressibility.

The average value for "Flowability / Powder" flow is 4.48. It should be noted that the powder flow assay has not been performed because the flow capacity has been 0 due to the powder does not pass through the funnel. Addition of appropriate lubricants must be considered in order to achieve a formulation with correct compression properties, as has been mentioned before.

The average value of "Lubricity/Dosage" is 3.08, with a Homogeneity Index of 0.95. These values are also low, confirming the conclusions obtained from the analysis of the previous parameters: the active substance presents rheological characteristics which must be corrected with an appropriate formulation.

Incidence	Parameter	Symbol	Units	Experimental values (v)	(r)	Mean incidence
Dimension	Bulk density	Da	g/ml	0.637	6.37	6.95
	Tapped density	Dc	g/ml	0.753	7.53	
Compressibility	Inter-particle porosity	Ia	-	0.242	2.02	2.34
	Carr Index	IC	%	15.405	3.08	
	Cohesion Index	Icd	N	38.400	1.92	
Flowability / Powder flow	Hausner Ratio	IH	-	1.182	9.09	4.48
	Angle of repose	(α)	°	28.211	4.36	
	Powder flow	t	sec	NA	0.00	
Lubricity / Stability	Loss on drying	% HR	%	0.519	9.48	9.72
	Hygroscopicity	% H	%	0.088	9.96	
Lubricity / Dosage	Particles < 50 µm	% Pf	%	23.924	5.22	3.08
	Homogeneity Index	(H)	-	0.0019	0.95	



PARAMETRIC INDEX	0.50
PARAMETRIC PROFILE (average of radii)	5.00
GOOD COMPRESSION INDEX (IGC)	4.76

CONCLUSIONS

The main conclusion are the following:

- Tolcapone presents a moderately acceptable profile for direct compression (Parametric Profile and Good Compression Index values similar to 5).
- Compressibility results show a deficient cohesion which should be compensated with the use of appropriate excipients with high cohesion values [6].

REFERENCES

- Pérez Lozano P, Suñé Negre JM, Miñarro M, Roig M, Fuster R, García Montoya E, Hernández C, Ruhí R, Ticó JR. A new expert system (SeDeM Diagram) for control batch powder formulation and preformulation drug products. *Eur J Pharm & Biopharm*, 64, 351-359 (2006).
- Suñé Negre JM, Roig Carreras M, Fuster García R, Hernández Pérez C, Ruhí Roura R, García Montoya E, Miñarro Carmona M, Pérez Lozano P, Ticó Grau JR. Nueva metodología de preformulación galénica para la caracterización de sustancias en relación a su viabilidad para la compresión: Método SeDeM. *Cienc Tecnol Pharm*, 15 (3), 125-136 (2005).
- Suñé Negre JM, Pérez Lozano P, Miñarro M, Roig M, Fuster R, Hernández C, Ruhí R, García Montoya E, Ticó JR. Application of the SeDeM Diagram and new mathematical equation in the design of direct compression tablet formulation. *Eur J Pharm & Biopharm*, 69, 1019-1039 (2008).
- Suñé Negre JM, Pérez Lozano P, Roig M, Fuster R, Hernández C, Ruhí R, García Montoya E, Miñarro M, Ticó JR. Optimization of parameters of the SeDeM Diagram Expert System: Hausner index (IH) and relative humidity (%RH). *Eur J Pharm & Biopharm*, 75, 464-472 (2011).
- European Pharmacopoeia, 8th edition. Council of Europe. Strasbourg (France, 2015).
- Josep M. Suñé-Negre, Manel Roig, Roser Fuster, Carmen Hernández, Ramon Ruhí, Encarna García-Montoya, Pilar Pérez-Lozano, Montserrat Miñarro, Josep R. Ticó. New classification of directly compressible (DC) excipients in function of the SeDeM Diagram expert system. *Int J Pharm*, 470, 15-27 (2014).

