

Fabricación de cápsulas de gelatina dura de yoduro potásico como agente preventivo frente a exposición a radiaciones ionizantes: aplicación de la tecnología de mezclado para la obtención de mezclas pulverulentas de yoduro potásico estables

Juberías Sánchez A¹, Verón Moros M², Urquía Grande ML³, Álvarez Muñoz JA⁴, Cabrera Merino JI⁵, Machuca Hernández JM⁶

Sanid. mil. 2009; 65 (2): 95-103

RESUMEN

Antecedentes y Objetivos: La administración de yoduro potásico en situaciones de emergencia nuclear previene la fijación de radioyoduro sobre la glándula tiroides. El anión yoduro es degradable por acción de la luz y humedad ambiental. El escaso número de proveedores de yoduro potásico estabilizado en el mercado internacional puede originar dificultades de abastecimiento. La obtención de mezclas estables de yoduro potásico permitirá atender las necesidades que se presenten y evitar este problema. **Diseño:** La operación de mezclado entre sólidos pulverulentos, mediante la formación de mezclas ordenadas, permite conseguir el recubrimiento de partículas de yoduro potásico con sustancias que disminuyan su contacto con la humedad ambiental. Se preparan y se encapsulan mezclas de yoduro potásico con estearato cálcico o magnésico, en una proporción definida, y celulosa microcristalina como excipiente diluyente; su solubilidad determina la aceptación o exclusión. Las formulaciones elegidas se someten a producción industrial y estudio de estabilidad según International Conference of Harmonization (ICH). **Material Y Métodos:** Equipos para producción industrial de cápsulas de gelatina dura y equipos para determinaciones analíticas, según métodos y especificaciones de Farmacopea Española y Americana. **Resultados:** La solubilidad de las mezclas obtenidas con estearato magnésico es superior a las realizadas con estearato cálcico. Los resultados de estudios de estabilidad prueban el buen comportamiento de las mezclas evaluadas durante los siguientes periodos: 6 meses en estudios acelerados y 12 meses en tiempo real. **Conclusiones:** La tecnología de mezclado se revela como eficaz medio para proporcionar protección al ión yoduro frente a los agentes que pueden provocar su degradación. Los resultados del estudio de estabilidad así parecen confirmarlo y permiten predecir el mantenimiento de la calidad durante un tiempo superior al evaluado; no obstante se continúan dichos estudios hasta completar el periodo fijado.

PALABRAS CLAVE: yoduro potásico, radiaciones ionizantes, tecnología de mezclado.

Elaboration of strong jelly capsules of potassium iodine as preventive agent for exposure to ionizing radiations: mixing technology application to obtain stable mixtures of powdered potassium iodine

ABSTRACT:

Antecedents and objectives: Administration of potassium iodine in nuclear emergency situations prevents fixation of radioiodine to thyroid gland. Iodine anion is degraded by light action and environmental humidity. The brief number of suppliers for stable potassium iodine in international markets may cause difficulties for acquiring. Stabilized mixtures of potassium iodine obtained allow the support of appeared necessities, avoiding this problem. The mixing operations between powdered solids, by ordered mixtures formations, let us to obtain the recovering of potassium iodine particles with substances able to diminish their contact with the environmental humidity. Mixtures of potassium iodine and calcium or magnesium stearate are prepared and encapsulated by a defined proportion, with microcrystalline as an excipient; its solubility determines acceptance or exclusion. Elected formulas are industrially produced, studying the stability according to the International Conference of Harmonization (ICH). **Methods:** Industrial equipments for production of strong jelly capsules and equipments for analysing determinations, adopting methods and specifications of the Spanish and American Pharmacology. **Results:** Solubility of the obtained mixtures with magnesium stearate is of higher quality than those with calcium stearate. The results of the stability studies prove the good response of the evaluated mixtures during the following periods: 6 months in quick studies and 12 months in real time. **Conclusions:** Mixture technology is revealed as an efficient method to obtain protection for iodine ion to the agents that can degrade it. The results of the stability studies seem to confirm so and let us to preview the quality maintaining along a greater period than evaluated; however, studies are continued to complete the fixed period.

KEY WORDS: Radiation. Thyroid protection. Potassium iodine. Stabilization of iodine ion.

¹ Tcol. Farmacéutico. Centro Militar de Farmacia de la Defensa- Burgos. Deptº de Producción.

² Licenciada en Farmacia. Deptº Control de Calidad. Centro Militar de Farmacia de la Defensa- Madrid.

³ Doctora en Farmacia. Deptº Control de Calidad Centro Militar de Farmacia de la Defensa- Madrid.

⁴ Técnico Superior en Análisis y Control. Centro Militar de Farmacia de la Defensa- Burgos. Deptº de Control de Calidad.

⁵ Tcol. Farmacéutico Centro Militar de Farmacia de la Defensa -Burgos. Deptº de Control de Abastecimiento.

⁶ Cte Farmacéutico. Centro Militar de Farmacia de la Defensa Madrid- Deptº de Producción.

Dirección para correspondencia: Antonio Juberías Sánchez.. Centro Militar de Farmacia de la Defensa. Burgos. Tfn.:947.252.370. Fax 947.252.363 ajubsan@oc.mde.es

Recibido: 10 de abril de 2008

Aceptado: 20 de noviembre de 2008

INTRODUCCIÓN

La administración de ión yoduro, con el fin de provocar la saturación de la glándula tiroides, impide la fijación de radioyoduro provocado por un accidente nuclear o la detonación de un arma nuclear¹⁻⁴. Las dosis necesarias para la protección a los diversos grupos de población no se encuentran disponibles en el mercado español, sólo los Servicios Farmacéuticos de la Defensa elaboran yoduro potásico encapsulado a dosis de 130 mg/cáp y solución de yoduro potásico de 65 mg/ml^{1,4-6}.

El anión yoduro es una especie química degradable al exponerse a la luz y humedad ambiente, generando yodo molecular y trazas de yodato. Esta degradación se acentúa durante la manipulación, especialmente en el desarrollo de los procesos de fabricación de formas farmacéuticas⁷⁻⁹. El reducido número de fabricantes presentes en el mercado internacional, de Yoduro potásico recubierto y estabilizado con calidad farmacéutica, puede conducir a una situación de desabastecimiento; esta circunstancia justifica el diseño de procesos industriales que permitan el empleo de yoduro potásico cristalizado y otros componentes cuya producción se encuentre más diversificada⁵.

La ejecución de las operaciones de fabricación en condiciones ambientales controladas, junto a la interposición de sustancias que reduzcan el contacto del ión yoduro con la humedad ambiente, alcalinicen ligeramente el medio, o introduzcan un ambiente reductor, darán lugar a una minimización de los procesos degradativos de esta especie química^{7,8,10,11}; por ello, la estrategia que conduzca a la estabilización de esta molécula deberá basarse en estos principios.

Se procede al diseño y ejecución de un proceso galénico y su escalado industrial que permita la utilización de sustancias con elevada capacidad de recubrimiento y características hidrófobas, con el fin de proporcionar una barrera protectora que recubra los cristales de yoduro potásico y reduzca los procesos degradativos relacionados con la humedad ambiente. La formación de mezclas ordenadas, que se producen al enfrentar sustancias cuyas partículas presenten tamaños muy diferentes, una de las cuales presente propiedades de adhesión superficial, será la base del diseño del proceso industrial de fabricación de mezclas pulverulentas estables de yoduro potásico para su encapsulado¹².

Con este fin, se estudia el comportamiento de dos moléculas ampliamente empleadas en la industria farmacéutica como antiapelmazantes: estearato de calcio y estearato de magnesio. Ambos compuestos cumplen con los requisitos expuestos para el fin de este estudio, presentan una elevada superficie específica^{13,14} y se adhieren fácilmente sobre las partículas de las mezclas pulverulentas de las que forman parte, dando lugar a la formación de películas hidrofóbicas que dificultan la penetración de agua en la mezcla¹³⁻¹⁵. El proceso de fabricación se desarrolla en condiciones ambientales controladas proporcionadas por la nueva sala HVAC del Centro Militar de Farmacia de la Defensa para la elaboración de cápsulas de gelatina dura. Tanto el diseño de la sala como de los equipos se ajusta a Normas de Correcta Fabricación de Medicamentos^{16,17}.

La evaluación de la calidad del proceso productivo se lleva a cabo mediante el estudio de una serie de parámetros que proporcionan información sobre las diversas fases de fabricación. La determinación del perfil de liberación «*in vitro*» del ión yoduro procedente de las mezclas fabricadas, además de una especificación de calidad del producto obtenido¹¹, se considera íntimamente relacionado con su eficacia, a reserva de la determinación de la biodisponibilidad del elaborado, evaluación que se sitúa fuera del alcance de este trabajo. La estabilidad del producto obtenido se constata mediante la aplicación de protocolos ICH (Internacional Conference of Harmonisation)¹⁸ que establecen las condiciones ambientales a las que es sometido el producto con el fin de determinar su perfil de degradación.

MATERIAL Y MÉTODOS

Materias primas y materiales empleados en el proceso de fabricación

- Yoduro potásico cristalizado con criterios de pureza y calidad de acuerdo a las especificaciones establecidas por la Farmacopea Española¹⁹.
- Estearato magnésico con criterios de pureza y calidad de acuerdo a las especificaciones establecidas por la Farmacopea Española.
- Estearato cálcico con criterios de pureza y calidad de acuerdo a las especificaciones establecidas por la Farmacopea Española.
- Celulosa microcristalina tipo PH 102 con criterios de pureza y calidad de acuerdo a las especificaciones establecidas por la Farmacopea Española.
- Cápsulas de gelatina dura (blanco/naranja) número 2.
- Lámina de complejo Cloruro de polivinilo + Policloruro de vinilideno (PVDC) 250 micras+20 micras de espesor para termoformadora blister (Permeabilidad a vapor de agua condiciones 23°C/85%HR/24 horas: 0,15 g/m² día) 20.
- Lámina de aluminio duro (20 micras espesor) lacado 6 gramos/m² apto para termosellado con PVC /PVDC (envasado primario de cápsulas de gelatina dura).

Equipos utilizados

- Cabina de pesaje y Equipo de pesaje industrial.
- Molino disgregador Bachiller MD CB-300D con tamiz 1,0 mm.
- Mezcladora en V Bachiller MV-200.
- Máquina encapsuladora Zanasi 12 F.
- Termoformadora blister Marchesini MB 421.
- Estuchadora Marchesini MA-100.
- Salas HVAC (Heated and Ventilated Air Control) clase ISO 8, para producción industrial.
- Balanza analítica Mettler Toledo AG204.
- Baño de disolución Hanson SR8 Plus-72-PBX con espectrofotómetro Hewlett Packard 8453/G1103.
- Espectrofotómetro ultravioleta visible Hewlett Packard 8453/G1103.
- Espectrofotómetro de radiación infrarroja (NICOLET IR 200. FT-IR.).
- Disgregador Pharma Test PTZ con cestillo de seis celdas.
- Cabina de seguridad microbiológica y biotecnológica BIO-II-A.
- Estufas de cultivo Selecta INCUDIGIT 80L.
- Cámara climática Mod: Binder KBF 115.

Métodos analíticos utilizados en las determinaciones

Determinación de la riqueza de la sustancia activa

Método recogido en Real Farmacopea Española 3.ª Ed .

Identificación de sustancia activa mediante espectrofotometría de absorción en espectro infrarrojo

La identificación por **espectrofotometría de absorción en infrarrojo**, consiste en comparar el espectro obtenido con gráfica patrón del

Fabricación de cápsulas de gelatina dura de yoduro potásico como agente preventivo frente a exposición...

estándar de yoduro potásico mediante el espectrofotómetro de radiación infrarroja. El método se desarrolla del modo siguiente: Se elabora una pastilla mediante prensado de una mezcla del activo a analizar junto con bromuro potásico en proporción 1/100 y se introduce en el porta-pastillas del equipo IR. Se obtiene el espectro de absorción y se compara con la gráfica patrón del estándar. La coincidencia debe ser superior al 95%.

Determinación de la uniformidad de masa de cápsulas producidas

Método recogido en Real Farmacopea Española 3.^a Ed.

Determinación variabilidad longitud de la cápsula

El ensayo para determinación de la variabilidad de la longitud de la cápsula se lleva a cabo tomando 10 cápsulas llenas y cerradas del lote correspondiente, elegidas al azar y midiendo su longitud mediante un calibre. Se establece como una especificación interna importante en el acondicionamiento primario, determinada por la longitud del alveolo en el que se introducirá la cápsula.

Ensayo de disgregación de cápsula

Método recogido en Real Farmacopea Española 3.^a Ed.

Ensayo de disolución de la sustancia activa contenida en la cápsula (perfil de disolución « in vitro »)

Método recogido en Real Farmacopea Española 3.^o Ed. Debido a las características hidrófobas del agente empleado en el recubrimiento, se realiza un desarrollo de las condiciones del ensayo utilizando diversos medios de disolución: agua, HCl 0,1N, HCl 1N, y dos sistemas de disgregación/disolución (paletas y cestillos) ensayando ambos a tres velocidades (50, 75 y 100 r.p.m.). La elección de estos medios está basada en los recogidos en la *Farmacopea Española 3^a Ed.* en el punto 2.9.3 «Medios de disolución» y en la *Farmacopea USP XXVII* en el apartado [711] «Disolución», siendo medios generalmente usados en distintas monografías de dichas farmacopeas.

Ensayo de uniformidad de contenido en mezcla y uniformidad de dosis por forma farmacéutica mediante valoración por espectrofotometría uv/visible

La determinación de la uniformidad de contenido en mezcla y uniformidad de dosis por forma farmacéutica se realiza mediante

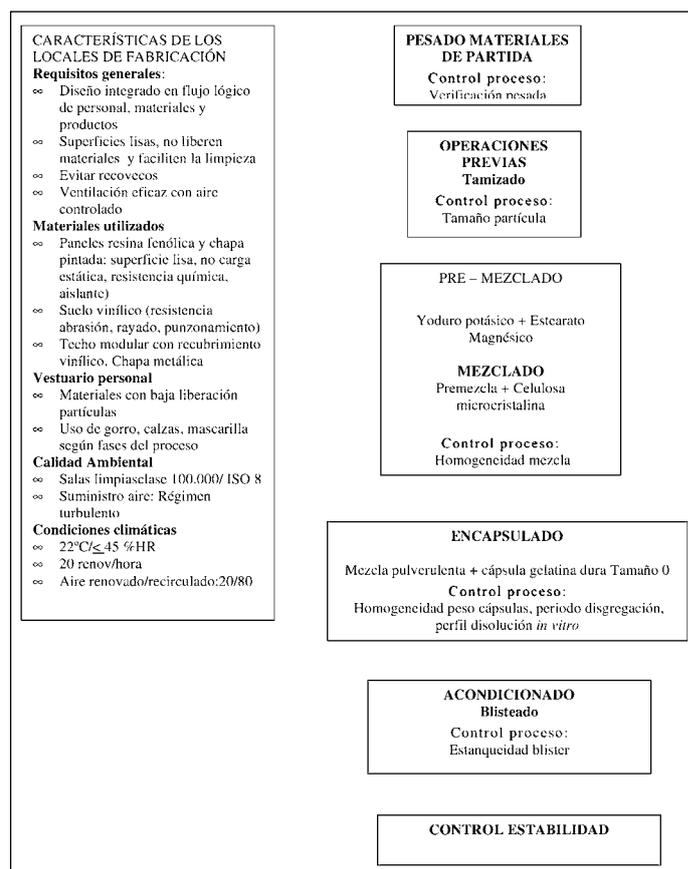


Figura 1. Proceso de producción de cápsulas de yoduro potásico.

valoración del contenido en Yoduro potásico de las mezclas y de las cápsulas por espectrofotometría UV/Visible a 232 ± 1 nm (Hewlett Packard 8453/G1103) en una dilución de ácido clorhídrico 0,1N.

Ensayo para control de contaminación microbiana de productos no estériles

Se realiza según establece la Real Farmacopea Española 3.^o Ed.

Diseño de proceso de fabricación y establecimiento parámetros de control

Se establecen las siguientes fases del proceso de producción: (Figura 1).

- Elaboración de la premezcla: Yoduro potásico + Agente de recubrimiento.

Tabla I. Parámetros farmacotécnicos de los excipientes utilizados en la elaboración de cápsulas de yoduro potásico

	Estearato Cálcico	Estearato Magnésico	Celulosa Microcristalina
Densidad aparente (Sin compactación)	0,16-0,38 g/cm ³	0,16g/cm ³	0,28g/cm ³
Densidad golpeada (Con compactación)	0,20-0,48 g/cm ³	0,29g/cm ³	0,43g/cm ³
Capacidad de flujo	21,1-22,6 % (Índice de Carr)	Flujo pobre, polvo cohesivo	No citado
Tamaño partícula	1,7-60 micras	No citado	100 micras
Superficie específica	4,73-8,03g/m ²	1,6-15g/m ²	10 g/m ²
Solubilidad	Insoluble en agua	Insoluble en agua	Insoluble en agua

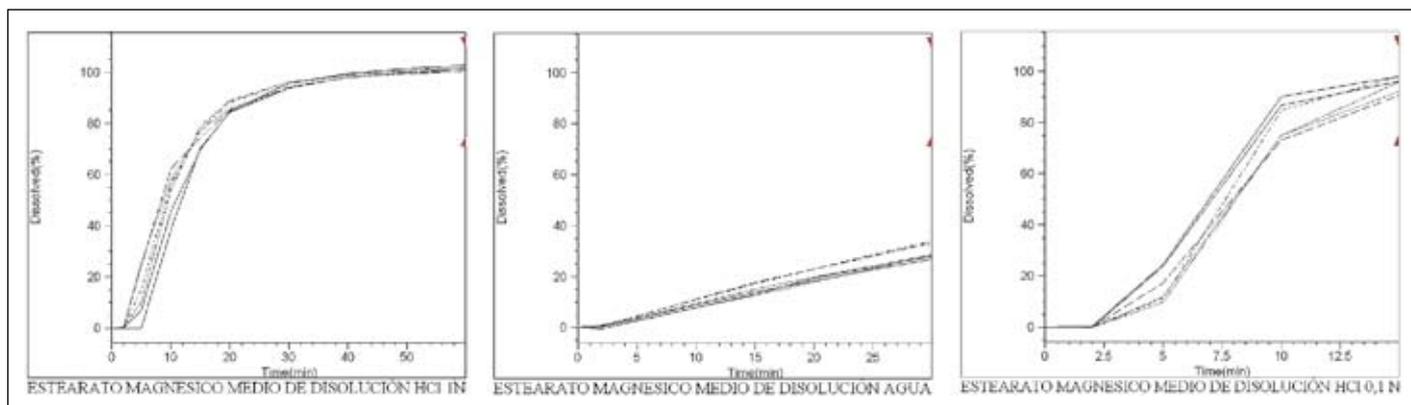


Figura 2. Gráficas de disolución de la mezcla estabilizada con estearato magnésico.

- Mezclado con producto diluyente: Celulosa microcristalina.
- Encapsulado de la mezcla.
- Envasado primario (Blistead) de las cápsulas elaboradas.

Se consideran las siguientes variables en el diseño del proceso de fabricación:

1. Molécula para recubrimiento.
2. Proporción de la molécula de recubrimiento utilizada en el proceso de premezclado.
3. Tamaño de partícula de yoduro potásico que asegure un correcto recubrimiento.
4. Proceso de mezclado.

Elección de la molécula para recubrimiento

Se trabajará con estearato magnésico y estearato cálcico. Ambas sustancias presentan una elevada superficie específica, comportamiento hidrófobo y cohesivo y reacción ligeramente alcalina. En la tabla 1 se recogen las principales características farmacotécnicas de ambas moléculas, estas características se relacionan de manera directa con el tamaño de partícula del material pulverulento. Debemos recordar que la estabilización prevista de las partículas de yoduro potásico estará determinada por la capacidad de la molécula hidrófoba de recubrir las citadas partículas, esta capacidad estará determinada por su tamaño partícula y por sus propiedades cohesivas^{7,12}. Cuanto menor sea su tamaño más fácilmente se producirán los fenómenos de recubrimiento ya que cuanto mayor sea la diferencia existente entre el tamaño de partículas de dos sustancias sometidas a la acción de mezclado, se producirá una mayor tendencia a la formación de mezclas ordenadas. La relación de estas características farmacotécnicas con el tamaño de partícula es la siguiente:

- Incremento de valor de densidad golpeada respecto a densidad aparente: Los fenómenos de reordenación partícula consecuencia de la energía de golpeteo son más evidentes cuanto menor sea el tamaño de las partículas.
- Capacidad de flujo: La reducción del tamaño particular reduce las propiedades de flujo. Flujos deficientes se asocian a partículas de pequeño tamaño y a materiales con propiedades cohesivas.
- Superficie específica: Cuanto menor sea el tamaño mayor partícula de un material pulverulento mayor superficie específica presentará este material.

Por otro lado, una elevada capacidad de recubrimiento asociada al comportamiento hidrófobo de la molécula pueden reducir la disolución del ión yoduro y comprometer la disponibilidad *in Vitro*¹³⁻¹⁵. Los resultados obtenidos en el ensayo de disolución de la cápsula conteniendo yoduro potásico recubierto con cada una de las moléculas ensayadas, determinarán la elección del agente y las condiciones posteriores del ensayo.

Proporción de la molécula de recubrimiento utilizada en el proceso de premezclado

Se elige una proporción de 10% respecto al peso de yoduro potásico, relación empleada en las mezclas de yoduro potásico estabilizado presentes en el mercado²¹. Valores superiores pueden comprometer la disolución *in Vitro* de la mezcla y, por tanto, la liberación del ión yoduro¹³⁻¹⁵, no satisfaciendo la especificación de calidad «Ensayo para perfil de disolución» recogido en punto «Parametros determinantes de la calidad del proceso de fabricación».

Tamaño de partícula de yoduro potásico

Un reducido tamaño de partícula de los cristales de yoduro potásico puede dificultar el flujo del producto al incrementar los fenómenos de cohesión interparticular, dando lugar a aglomerados que reducirán las expectativas de formación de mezclas homogéneas así como alteraciones en la cantidad de mezcla pulverulenta introducida en cada cápsula, proporcionando variabilidad del peso de la forma farmacéutica^{7,12,22}. Por otro lado, esta reducción supone un incremento de la superficie específica del yoduro potásico utilizado, lo que conducirá a una mayor exposición a los agentes ambientales que pueden provocar la oxidación del ión yoduro⁸ y a una mayor dificultad en la formación de mezclas ordenadas al reducirse la proporción de tamaños existentes entre la partícula recubierta y la utilizada en el recubrimiento^{18,22}.

Se consideran adecuados tamaños similares al valor medio de la partícula del agente diluyente empleado (celulosa microcristalina), con el fin de reducir al máximo los posibles procesos de transferencia del agente de recubrimiento a partículas del agente diluyente, causados por fenómenos de adherencia debidos a procesos de reparo entre superficies específicas de valores diferentes^{12,22}; este tamaño

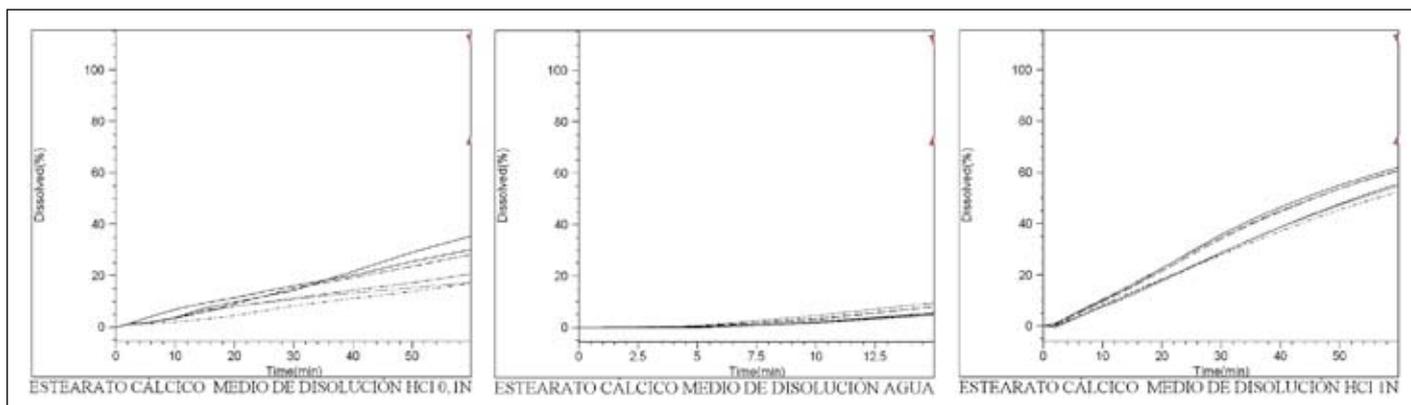


Figura 3. Gráficas de disolución de la mezcla estabilizada con estearato cálcico.

de partícula se cifra en un diámetro medio próximo a 100 micras, tal y como se recoge en la Tabla 1 para el excipiente celulosa microcristalina; para conseguir un tamaño homogéneo de la sustancia activa se utiliza equipo de tamización con luz de malla de 1 mm.

Proceso de mezclado

Se establece un proceso de mezclado basado en la experiencia acumulada por el Centro en la elaboración de cápsulas y comprimidos y en las propiedades granulométricas de los componentes. El ensayo de homogeneidad de las mezclas obtenidas determinará las posibles correcciones aplicables al proceso que se desarrolla del siguiente modo:

Fase I: Premezclado: Recubrimiento de cristales de yoduro potásico con agente de recubrimiento

- Cargar 13.000 gramos de Yoduro potásico (50%).
- Cargar 2.400 gramos de agente de recubrimiento (9,2 % del peso total de yoduro potásico).
- Mezclar 5 minutos.
- Cargar 13.000 gramos de Yoduro potásico (50% restante).
- Mezclar 5 minutos.

Fase II: Mezcla con diluyente

- Cargar 20.400 gramos de celulosa microcristalina tipo 102.
- Mezclar 10 minutos.

Fase III: Lubricación mezcla

- Cargar 200 gramos de agente de recubrimiento.
- Mezclar 3 minutos.

Tiempo acumulado de mezcla 23 minutos.

Parámetros determinantes de la calidad del proceso de fabricación

Se establecen diversos parámetros indicadores de la calidad del proceso de fabricación y se procede a su evaluación. Las especificaciones establecidas para cada parámetro son las siguientes:

Tabla II. Ensayos y especificaciones para el proceso de producción de cápsulas de yoduro potásico

Ensayo	Especificación
Características organolépticas	Aspecto de la cápsula Aspecto del polvo Cumplen con el estándar establecido
Uniformidad de masa	227-263 mg (245mg)
Ensayo de disgregación	≤ 15 min
Ensayo de disolución	≥ 75%
Uniformidad de dosis	92,5-107,5%
Uniformidad de Contenido en Yoduro potásico de las mezclas	
Control de la contaminación microbiana	Aerobios totales a 37°C < 100 col/g Aerobios totales a 25°C < 100 col/g Ausencia de patógenos

- Aspecto externo: Modificaciones en el aspecto externo de la cápsula, aparición de grietas, roturas, etc, que supongan una alteración del aspecto inicial de la cápsula.
- Homogeneidad de la mezcla obtenida (92,5%-107,5%): Según se justifica en siguiente punto, al considerar las formas farmacéuticas elaboradas como alícuotas de la mezcla 11
- Uniformidad de dosis (92,5-107,5 %): Se emplean los valores establecidos por la Farmacopea Americana (USP) XXVII Ed. para comprimidos de Yoduro potásico, basándose en la equiparación entre las diversas formas orales de liberación inmediata (comprimidos y cápsulas de gelatina dura), establecida por la Directiva 27/2004/CE (art. 10.2 b) y el instrumento de transposición de la misma que es la Ley 29/2006 de 26 de julio, de garantías y uso racional de los medicamentos y productos sanitarios(art. 8.g) 23,24.
- Longitud de la cápsula llena y cerrada (17,42-18,18 mm).
- Ensayo para homogeneidad del peso cápsulas gelatina dura: ($\pm 7,5\%$ del valor nominal) 7,19.
- Ensayo periodo de disgregación: inferior a 15 minutos 7,19.
- Ensayo para el perfil de disolución cápsulas de gelatina dura *in vitro*: ($\geq 75\%$ del valor nominal de yoduro potásico): Se utiliza especificación de calidad establecida por la Farmacopea Americana (USP) XXVII Ed. para comprimidos de Yoduro potásico^{11,25}.

Un resumen de los parámetros y sus especificaciones se recoge en la tabla 2.

Protocolo experimental

Elección molécula para recubrimiento

Se confeccionan dos lotes a escala piloto (10.000 cápsulas) utilizando en cada uno un agente de recubrimiento diferente. Se procede al estudio del perfil de disolución *in Vitro* en diversas condiciones:

- Modificación del medio de disolución (agua, HCl 0,1N, HCl 1N).
- Sistema de agitación de a muestra (paletas y cestillos).
- Velocidad de agitación (50, 75 y 100 r.p.m.).

Los resultados obtenidos se utilizan como criterio de aceptación o rechazo de la molécula utilizada para el recubrimiento de los cristales de yoduro potásico, debiendo existir un compromiso entre el recubrimiento y la liberación de la sustancia activa desde la forma farmacéutica; para ello, deberá presentar un perfil adecuado en alguno de los tres medios de disolución, con el fin de poder llevar a cabo la supervisión y valoración de la uniformidad del producto obtenido en el proceso de fabricación. La tendencia, según Farmacopea Americana, es utilizar, si se puede, medios poco agresivos para digestión de partículas hidrófobas, con el fin de poder monitorizar, de un modo más robusto, los procesos de producción. Del mismo modo, se elegirá la velocidad más baja a la que se produzca la disolución (cumplimiento del ensayo), ya que los aparatos de disolución pierden capacidad de discriminación cuanto mayor es su velocidad.

Estudio estabilidad formulación

Se utiliza el protocolo experimental establecido en la Normativa de la International Conference on Harmonization (ICH) «Evaluation of stability data» ICH 1QE, Febrero de 2003. International Conference on Harmonization (ICH) «Stability data package for registration

in climatic zones III yIV» ICH Q1F, Febrero 2003. Committee for proprietary medicinal products. «Stability testing of existing active substances and related finished products» CPMP/QWP/556/96 y su revisión CPMP/QWP/122/02. Se establecen las oportunas correlaciones entre los resultados obtenidos entre estudios de estabilidad a tiempo real y estabilidad acelerada.

Estos estudios permiten conocer el perfil de degradación de la sustancia activa y predecir el periodo mínimo durante el cual se mantienen las especificaciones establecidas para dicho elaborado.

Población sometida a estudio

Se utilizan tres lotes de cápsulas de yoduro potásico elaborados a escala industrial:

- Lote A-03 fabricado en Marzo de 2007: 171.780 cápsulas.
- Lote A-04 fabricado en Marzo de 2007: 182.290 cápsulas.
- Lote A-05 fabricado en Marzo de 2007: 177.130 cápsulas.

Cada cápsula contiene 130 mg de Yoduro potásico y un peso, incluidos excipientes, de 245 mg, se envasan en blister de 10 cápsulas de PVC-PVDC más aluminio.

Condiciones de conservación

- *Estudio de estabilidad a tiempo real*

Los lotes A-03 A-04 y A-05, se almacenaron en la cámara climática Mod: Binder KBF 115 N° de Serie: 01-23637, con regulación de temperatura y humedad a 25° C ± 2° C, 60% ± 5 % HR, según el procedimiento usado para medicamentos como casuística general. Por ser el yoduro potásico un activo sensible a la luz se enciende la lámpara ultravioleta del que la cámara está provista. La duración que se propone para el estudio es de 4 años.

Tabla III. *Perfil de disolución de las mezclas iniciales*

Excipiente Estearato Magnésico					
Velocidad (r.p.m)	Medios de Disolución			Tipo de Aparato	
	Agua	Hcl 0,1n	Hcl 1 N	Paletas	Cestillos
50	No Cumple	No Cumple	Cumple	X	
	No Cumple	Cumple	Cumple		X
75	No Cumple	Cumple	Cumple	X	
	No Cumple	Cumple	Cumple		X
100	No Cumple	Cumple	Cumple	X	
	No Cumple	Cumple	Cumple		X
Excipiente Estearato Cálcico					
Velocidad (r.p.m)	Medios de Disolución			Tipo de Aparato	
	Agua	Hcl 0,1n	Hcl 1 N	Paletas	Cestillos
50	No Cumple	No Cumple	No Cumple	X	
	No Cumple	No Cumple	No Cumple		X
75	No Cumple	No Cumple	No Cumple	X	
	No Cumple	No Cumple	Cumple		X
100	No Cumple	No Cumple	Cumple	X	
	No Cumple	No Cumple	Cumple		X

Fabricación de cápsulas de gelatina dura de yoduro potásico como agente preventivo frente a exposición...

Tabla IV. Especificaciones iniciales de lotes industriales fabricados

LOTE A-03	ENSAYO	RESULTADO
171.780 cáps.	Identificación	Cumple
	Uniformidad de masa	246 mg
	Longitud de la cápsula	17,98 mm
	Test de disgregación	CUMPLE
	Test de disolución	105,7 %
	Uniformidad de contenido	103,8 %
	Uniformidad de dosis	106,3 %
LOTE A-04	ENSAYO	RESULTADO
182.290 cáps.	Identificación	Cumple
	Uniformidad de masa	249 mg
	Longitud de la cápsula	17,69 mm
	Test de disgregación	CUMPLE
	Test de disolución	102,9 %
	Uniformidad de contenido	100,8 %
	Uniformidad de dosis	102,7 %
LOTE A-05	ENSAYO	RESULTADO
177.130 cáps.	Identificación	Cumple
	Uniformidad de masa	246 mg
	Longitud de la cápsula	18,02 mm
	Test de disgregación	Cumple
	Test de disolución	98,5 %
	Uniformidad de contenido	102,7 %
	Uniformidad de dosis	105,2 %

• *Estudio de estabilidad acelerada*

Los lotes A-03 A-04 y A-05, se almacenaron en la cámara climática Mod: Binder KBF 115 N° de Serie: 01-24117, con regulación de temperatura y humedad a 40° C ± 2° C, 70% ± 5 % HR, según el procedimiento usado para medicamentos en estudios acelerados. La duración que se propone para el estudio es de 6 meses

Toma de muestras y duración del estudio

• *Estudio de estabilidad acelerada*

Los lotes se muestran inicialmente (To), a los 3 meses (T3m) y a los 6 meses (T6m).

• *Estudio de estabilidad a tiempo real*

Los lotes se muestrean inicialmente a tiempo inicial (To), cada 3 meses durante el primer año, cada 6 meses durante el segundo año, y una vez al año durante el tercer y cuarto año.

RESULTADOS

En la tabla 3 se muestran los resultados que permiten una comparativa del perfil de disolución de las mezclas iniciales realizadas con los dos agentes de recubrimiento (Estearato magnésico y estearato cálcico), en diferentes condiciones definidas por la modificación del medio (agua, HCl 0,1 N, HCl 1 N) y modo de agitación (cestillo o paleta y 50, 75 y 100 rpm).

Tabla V. Comportamiento lotes industriales durante la realización de ensayo acelerado de estabilidad

Condiciones del estudio: Temperatura 40° C ± 2° C, 75% ± 5 % HR		LOTE N°: A-03 ACELERADO		
CONTROLES	INICIAL	3 Meses	6 Meses	
Características organolépticas	Cumple	Cumple	Cumple	
Uniformidad de masa	246 mg	244 mg	249 mg	
Ensayo de disolución	105,7 %	103,5 %	102,7 %	
Ensayo de disgregación	Cumple	Cumple	Cumple	
Valoración en uniformidad de dosis	106,3 %	105,2 %	105,1 %	
Control microbiológico	Cumple	Cumple	Cumple	
Condiciones del estudio: Temperatura 40° C ± 2° C, 75% ± 5 % H		LOTE N°: A-04 ACELERADO		
CONTROLES	INICIAL	3 Meses	6 Meses	
Características organolépticas	Cumple	Cumple	Cumple	
Uniformidad de masa	249 mg	245 mg	244 mg	
Ensayo de disolución	102,9 %	100,2 %	100,1 %	
Ensayo de disgregación	Cumple	Cumple	Cumple	
Valoración en uniformidad de dosis	102,7 %	102,1 %	102,0 %	
Control microbiológico	Cumple	Cumple	Cumple	
Condiciones del estudio: Temperatura 40° C ± 2° C, 75% ± 5 % HR		LOTE N°: A-05 ACELERADO		
CONTROLES	INICIAL	3 Meses	6 Meses	
Características organolépticas	Cumple	Cumple	Cumple	
Uniformidad de masa	246	243	245	
Ensayo de disolución	98,5 %	100,1 %	99,2 %	
Ensayo de disgregación	Cumple	Cumple	Cumple	
Valoración en uniformidad de dosis	105,2 %	104,0 %	104,5 %	
Control microbiológico	Cumple	Cumple	Cumple	

La tabla 4 muestra la calidad de los lotes fabricados a escala industrial y que serán sometidos al correspondiente estudio de estabilidad; los tres lotes satisfacen inicialmente las especificaciones establecidas para la fabricación de cápsulas de yoduro potásico, por lo que cualquier alteración aparecida será ocasionada por el desarrollo del estudio.

Las tablas 5 y 6 recogen los resultados obtenidos en los estudios de estabilidad de los lotes fabricados a escala industrial; en ellos se evalúan las variaciones de los diferentes parámetros definidores de la calidad del producto, de acuerdo a especificaciones recogidas en USP XXVII^{1,25} potencia-dosis del medicamento, aspecto externo y posibles variaciones de la disponibilidad *in vitro*.

DISCUSIÓN

Los resultados obtenidos y reflejados en la Tabla 3, determinarán la elección de la molécula de recubrimiento utilizada para la producción industrial y fijará las condiciones del ensayo de disolución de la sustancia activa, que permita evaluar las posibles modificaciones de la disponibilidad *in Vitro* del medicamento. Se considera la disponibilidad *in Vitro* un parámetro importante en el aseguramiento de la calidad del producto elaborado, entre los recogidos en el punto 2.5,

Tabla VI. Comportamiento lotes industriales durante realización ensayo de estabilidad a largo plazo (12 primeros meses)

LOTE N°: A-03					
Condiciones del estudio: Temperatura 25° C ± 2° C, 60% ± 5 % HR					
CONTROLES	INICIAL	3 Meses	6 Meses	9 Meses	12 Meses
Características organolépticas	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple
Uniformidad de masa	246 mg	245 mg	245 mg	244 mg	246 mg
Ensayo de disolución	105,7 %	105,8 %	103,2 %	103,4 %	104,1 %
Ensayo de disgregación	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple
Valoración en uniformidad de dosis	106,3 %	106,4 %	105,1 %	105,2 %	104,4 %
Control microbiológico	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple
LOTE N°: A-04					
Condiciones del estudio: Temperatura 25° C ± 2° C, 60% ± 5 % HR					
CONTROLES	INICIAL	3 Meses	6 Meses	9 Meses	12 Meses
Características organolépticas	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple
Uniformidad de masa	249 mg	250 mg	248 mg	245 mg	246 mg
Ensayo de disolución	102,9 %	102,1 %	100,2 %	100,3 %	100,0 %
Ensayo de disgregación	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple
Valoración en uniformidad de dosis	102,7 %	103,2 %	103,7 %	103,1 %	103,0 %
Control microbiológico	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple
LOTE N°: A-05					
Condiciones del estudio: Temperatura 25° C ± 2° C, 60% ± 5 % HR					
CONTROLES	INICIAL	3 Meses	6 Meses	9 Meses	12 Meses
Características organolépticas	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple
Uniformidad de masa	246	245	241	243	247
Ensayo de disolución	98,5 %	99,8 %	99,1 %	100,1 %	99,8 %
Ensayo de disgregación	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple
Valoración en uniformidad de dosis	105,2 %	105,1 %	105,0 %	104,8 %	105,1 %
Control microbiológico	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple

que puede ser modificado por la presencia de agente hidrófobo^{14, 15}. Reducciones de la disponibilidad *in Vitro*, hasta valores inferiores a los establecidos como especificación de calidad del medicamento (USP XXVII)^{11,25}, permiten rechazar las mezclas diseñadas que incumplan esta especificación.

A la vista de los resultados obtenidos, se pone de manifiesto que el uso de estearato cálcico reduce de modo importante la solubilidad del yoduro potásico encapsulado, hasta el punto de precisar una solución de ácido clorhídrico 1 N y condiciones de agitación intensas (utilización de velocidad igual o superior a 75 rpm y empleo de sistema de cestillos), demostrándose un mejor comportamiento, para el fin que nos proponemos, del estearato magnésico como agente de recubrimiento, ya que a pesar del comportamiento hidrófobo de la molécula (reducción de la solubilidad en medio acuoso que impide la superación del ensayo de disolución del medicamento empleando agua como medio de disolución) compromete en menor medida la solubilidad del ión yoduro, pues los resultados obtenidos satisfacen las especificaciones establecidas para el ensayo de solubilidad en medio ligeramente ácido –solución HCl 0,1 N- y medio ácido –solución HCl 1 N- ambos en condiciones de agitación con reducida intensidad.

Las tablas 5 y 6, no muestran modificaciones evaluables en las mezclas encapsuladas estabilizadas con estearato magnésico, durante el desarrollo de los estudios de estabilidad.

Resulta destacable que durante el periodo evaluado, en condiciones de largo plazo y aceleradas, no se hayan detectado síntomas de degradación, pues la potencia del elaborado y su perfil de disolución no se han modificado durante el desarrollo de los ensayos; debido a ello, la pendiente de la recta definidora de la degradación de ión yoduro se aproxima a 0. Asimismo, debemos llamar la atención sobre

el comportamiento de los tres lotes sometidos a condiciones de estudio acelerado, que ha sido prácticamente idéntico al observado en condiciones a largo plazo, lo que, en principio demuestra la robustez de la formulación conseguida, así como una elevada probabilidad de que el periodo de estabilidad a largo plazo se prolongue por encima del evaluado hasta la fecha (12 meses).

Los resultados obtenidos permiten realizar una extrapolación del periodo de estabilidad de la formulación en condiciones no aceleradas, basándonos en el comportamiento cinético descrito; para ello, aplicamos la propuesta realizada por diversos autores¹⁵ cuando no se detectan cambios en el estudio acelerado ni en estudio a largo plazo. Según esta propuesta, se permite un incremento en el periodo estimado de estabilidad hasta alcanzar el doble de la duración real del estudio (12 meses en condiciones a largo plazo); lo que permitiría predecir una estabilidad en la formulación de al menos 24 meses. A similar conclusión nos acercamos si aplicamos la predicción de estabilidad química de un principio activo basándonos en su comportamiento cinético a temperaturas superiores¹⁵. Considerando una cinética de degradación de orden 0 y una energía de activación de 83 KJulios/mol, de acuerdo a lo establecido por diversos autores^{8,15} se puede predecir una proporción entre los tiempos de estabilidad a las temperaturas de ensayo ($T_{30^{\circ}\text{C}}/T_{40^{\circ}\text{C}}$) de valor igual a 5; aplicando esta correlación podemos esperar una estabilidad de la formulación almacenada a 25°C próxima a 30 meses (6 meses estabilidad comprobada a 40°C incrementada 5 veces); no obstante, los estudios de estabilidad a largo plazo deberán confirmar o desechar esta predicción ya que continuarán hasta completar los 4 años propuestos.

En este mismo sentido debe ser tomada en consideración la propuesta del Departamento de Salud estadounidense para incremen-

to del periodo de caducidad de comprimidos de yoduro potásico²⁵, almacenados en condiciones estables de humedad y temperatura, que sugiere un incremento de 2 años sobre el periodo de caducidad establecido, si tras almacenamiento en condiciones de ensayo acelerado durante tres meses, no se aprecian cambios en el medicamento, referidos al perfil de solubilidad, potencia y aspecto que incumplan las especificaciones de calidad de la USP XXVII; este incremento propuesto debe ser verificado mediante almacenamiento en condiciones ambientales a largo plazo.

CONCLUSIONES

1. La formación de mezclas ordenadas se revela como una operación farmacéutica eficaz para conseguir el recubrimiento de especies químicas sensibles a la humedad ambiental (cristales de yoduro potásico) utilizando sustancias con propiedades hidrófobas (sales de ácido esteárico).

2. En la elección de la sustancia utilizada para el recubrimiento debe considerarse un equilibrio adecuado entre la protección otorgada y el compromiso de solubilidad de la mezcla obtenida. La comparativa efectuada entre capacidad de protección de estearato cálcico y estearato magnésico muestra un mejor comportamiento de la segunda molécula, ya que la sal cálcica proporciona un comportamiento hidrófobo tal –al reducir de modo importante la solubilidad *in Vitro*– que incumple las especificaciones de calidad establecidas por la USP XXVII; este comportamiento podría plantear dudas respecto a la biodisponibilidad de ión yoduro desde la forma farmacéutica elaborada, siempre a reserva de la correspondiente evaluación *in Vivo*. La capacidad protectora de estearato magnésico se pone de manifiesto en los ensayos de estabilidad realizados con posterioridad en las condiciones ambientales establecidas por la ICH.

3. No se aprecia una disminución significativa de la potencia del medicamento elaborado durante el transcurso de los periodos de tiempo en los que se ha desarrollado el ensayo.

4. El eficaz comportamiento de las mezclas en condiciones de ensayo aceleradas permite concluir que tanto la composición como el desarrollo industrial de las mezclas elaboradas se manifiestan como un sistema de protección eficaz para el principio activo y que esta protección se mantendrá en situaciones especiales y más agresivas como pueden ser los periodos de transporte o almacenamiento en tránsito fuera de las condiciones habituales de conservación. Este comportamiento robusto permite predecir una conservación adecuada en zonas climáticas del planeta cuyas condiciones ambientales sean extremas; no obstante deben llevarse a cabo los estudios que corroboren esta predicción.

5. De igual modo, podemos esperar un mantenimiento de las especificaciones aplicadas a la formulación durante un tiempo superior al evaluado en el estudio a largo plazo (12 meses), pudiendo estimar valores comprendidos entre 24 a 30 meses. No obstante, el estudio a largo plazo se plantea con una duración de cuatro años, periodo durante el cual se evaluarán las diferentes modificaciones observadas en la formulación.

6. El desarrollo del proceso descrito permite asegurar el abastecimiento de materia activa para la elaboración de yoduro potasio 130 mg (cápsulas de gelatina dura) ya que utilizará materias primas habituales en el mercado y que probablemente no serán sometidas a restricción en situaciones de crisis.

BIBLIOGRAFÍA

1. Becker, D. Physiological basis for the use of potassium iodide as a thyroid blocking agent logistic issues in its distribution. Bull.N.Y.Acad.Med 1983;59(10):1003-1008.
2. Anónimo. Información de Medicamentos para el profesional sanitario. 2ª Ed. Madrid. Ministerio de Sanidad. 1995;1559-1561.
3. Anónimo. Lesiones por radiaciones ionizantes. Disponible en: <http://tratado.ubi-net.edu/c090107.html>
4. Sweetam S. Guía completa de consulta farmacoterapéutica 1ª Ed. Madrid. Farma Editores, 2003;1528-1530.
5. Juberías A. Preformulación de solución de Yoduro Potásico como elaborado preventivo frente a exposición a fuentes de yodo radiactivo: Parámetros condicionantes de su estabilidad, estudio previo a su fabricación por los Servicios Farmacéuticos de la Defensa». VII Jornadas farmacéuticas Militares. Libro de ponencias. Cádiz 2004.
6. FDA (Food and Drug Administration). Home preparation procedure for emergency administration of potassium iodide tablets to infants and small children. www.fda.gov/guidance/4825fnl.htm
7. Salazar R. Gestión de la calidad en el desarrollo y fabricación industrial de medicamentos Vol 1 y 2. Barcelona Ramón Salazar Macián Editor 2001; 163-184, 333-364, 385-391, 395-407,421-423,437-458,
8. Salazar R. Estabilidad de Medicamentos. Asociación Española de Farmacéuticos de Industria. Madrid 2000,16-35.
9. Anonimo. The Merck Index. Rfª «Potassium iodide nº 7809 Whitehouse Station NJ. Merck y Co. In. 13ªEd., 2001;1370.
10. Wells J. Pharmaceutical Preformulation 1ª Ed.Chischester. Ellis Horwood limited.,1988;215-219
11. U.S.Pharmacopea 27 Ed. National Formulary 22 Ed. Rockville MD 2004;525.
12. Salazar R. Tecnología Farmacéutica Industrial. Fabricación y control de medicamentos sólidos de administración por vía oral. Vol. 1 y 2 Ramón Salazar editor. Barcelona, 2003; 120-122, 524-538.
13. Kibbe A. Handbook of Pharmaceutical Excipients. 3ª Ed. Washington DC. Pharmaceutical Press, 2000;70-71,305-307.
14. Chowwhan ZT, CHI LH. Drug excipient interactions resulting from powder mixing. IV: Role of lubricants and their effect on in vitro dissolution. J Pharm Sci 1986;75:542-545.
15. Murthy KS, Samyn JC. Effect of shear mixing on in vitro drug release of capsule formulations containing lubricants. J Pharm Sci 1977;66:1215-1219.
16. Juberías A, Machuca JM. Diseño de sala HVAC para elaboración de capsulas de gelatina dura en CEMILFAR-Madrid: análisis y definición de requerimientos, elementos críticos y cualificación del diseño. VIII Jornadas farmacéuticas Militares. Libro de ponencias. Castellón 2006.
17. Machuca JM, Juberías A. Diseño de sala de pesado para materiales de partida CEMILFAR-Madrid: análisis y definición de requerimientos, elementos críticos y cualificación del diseño. VIII Jornadas farmacéuticas Militares. Libro de ponencias. Castellón 2006.
18. Torres A, Gil. ME. Estabilidad de medicamentos. Requisitos de los estudios según la normativa actual. Asociación Española de Farmacéuticos de Industria, Madrid 2003;15-35, 49-64, 84-86.
19. Real Farmacopea Española. 3ª Ed. B.O.E. 2002;581.
20. Mallinckrodt. Stabilized potassium iodide. Material safety data sheet.1997;1
21. STE Packaging Engineering SL. Material de formación y cobertura, Barcelona 2001;3
22. Vila Jato JL. Tecnología farmacéutica. Vol I. Ed Sintesis. Madrid 1997;396-413.
23. Department of Health and Human Services. Food and Drug Administration. Guidance for Federal agencies and State and Local Governments. Potassium Iodide Tablets Shelf Life Extension. Center for drug evaluation and research (CEDER). March 2004. Procedural;1-6.
24. Ley 29/2006 de 26 de Julio, de garantías y uso racional de los medicamentos y productos sanitarios BOE 2006(178):28.128.
25. Directiva 2004/27/CE del Parlamento Europeo y del Consejo que modifica la Directiva 2001/83/CE, por la que se establece un código comunitario sobre medicamentos de uso humano. Diario Oficial de la Unión Europea 30.04.2006; 136/39.