

# DESARROLLO DE UNA FORMULACIÓN DE COMPRIMIDOS DE ÁCIDO FÓLICO.

*Vicente José Gutiérrez Coronado; Guillermo Torrado Durán; Fernando Mourenza Garrido.*

*Facultad de Farmacia. Universidad de Alcalá.*

## Resumen / Abstract

Se ha procedido a la validación de distintos procesos considerados críticos en la fabricación de comprimidos de ácido fólico: validación en la etapa de mezclado, que asegura la homogeneidad del preparado y por ende uniformidad de p.a en la mezcla y, por otra parte validación del proceso de fabricación que conduce a un proceso sistematizado y reproducible en los distintos lotes de fabricación.

## Introducción.

El ácido fólico es una vitamina del complejo B cuyo uso adquirió mucha preponderancia al demostrarse que la administración antes y durante las primeras semanas del embarazo, puede ayudar a prevenir ciertos defectos tanto en el cerebro como en el tubo neural (Neural Tube Defects-NTD)<sup>1</sup>, además de participar en la producción de glóbulos rojos evitando la anemia megaloblástica.

El ácido fólico actúa junto a la vitamina B12 (Cianocobalamina) y la vitamina C (ácido ascórbico) para ayudar al cuerpo a digerir, utilizar e incluso sintetizar las proteínas cuando es necesario (por ejemplo en la síntesis de ADN, en diversas funciones celulares, crecimiento de tejidos...)

Químicamente es el ácido N-(p-(((DL-2-amino-5-formil-5,6,7,8-tetrahidro-4-hidroxi-6-pteridinil) metil) amino) benzoil)-L-glutámico.

Por su empleo tan extendido hemos desarrollado una formulación y un proceso de fabricación que

incluye la definición de puntos críticos que se incluyen en sus respectivas etapas de fabricación. Se ha procedido a la validación del proceso de mezclado y del proceso de fabricación.

## Validación de la etapa de mezclado.

El objetivo de esta validación fue asegurar la homogeneidad de la mezcla, de tal forma que cada comprimido cumpliera con lo esperado en cuanto a dosificación se refiere.

Las premisas que se impusieron fueron que se consideraba que el proceso de mezclado está validado si durante esta etapa:

1. Los límites de confianza al 95% de la media de uniformidad de contenido de la mezcla de los tres lotes tomando muestra de la parte superior media e inferior del mezclador son inferiores a los límites de las especificaciones del parámetro considerado.
2. Existe uniformidad de contenido de la mezcla.

La especificación se fija en un rango de entre 95%-105%. Si se cumplen estos criterios el proceso se considera validado.

## Materiales y Métodos

Se utilizaron tres lotes con un tamaño de 20.000 comprimidos R-1, R-2 y R-3

Fase de premezclado: se colocan en el mezclador ácido fólico 100 g y Ac-Di-Sol 590 g. mezclando durante 5 minutos.

Fase de mezclado se incorpora a la mezcla anterior Avicel PH-102 1.000 g. y se mezclan durante cinco minutos, a continuación se incorpora al mezclador 1.800 g. de Avicel PH 102 mezclándose durante diez minutos.

En la fase de lubricación se incorpora al mezclador el agente lubricante, estearato magnésico previamente tamizado a través de un tamiz de 0,25 mm, se añade en cantidad de 10 g. y se mezclan durante cinco minutos. Tras estas etapas se descarga el contenido del mezclador y se determina el peso obtenido de la mezcla de compresión y el rendimiento del proceso. Los análisis realizados fueron de humedad, granulometría y contenido en ácido fólico.

### Resultados y Discusión.

Los valores de cada lote son la media de las muestras tomadas a tres alturas del mezclador. En cada muestra se toma una cantidad de mezcla suficiente para pesar 100 mg y se analiza la uniformidad del contenido en ácido fólico por HPLC, utilizando el método validado de análisis. Se valoró a 15, 20 y 25 minutos.

Tabla 1-Especificaciones

Ensayo	Especificación
Humedad	$\leq 8 \%$
Granulometría	$\geq 97\%$ del polvo atraviesa el tamiz de 0,6 mm
Contenido en ácido fólico	$2,86 \pm 5 \%$ mg/100mg

Tabla 2-Resultados

Ensayo	Lote R-1	Lote R-2	Lote R-3
Humedad	5,71%	5,47%	5,64%
Granulom	Cumple	Cumple	Cumple
Contenido	2,82	2,77	2,80

Tabla 3-Muestreo a t=15min

Muestreo	Lote R-1	Lote R-2	Lote R-3
Superior	2,83	2,72	2,76
Medio	2,78	2,80	2,80
Inferior	2,84	2,78	2,85

Tabla 4-Muestreo a t=20min.

Muestreo	Lote R-1	Lote R-2	Lote R-3
Superior	2,79	2,78	2,83
Medio	2,81	2,81	2,85
Inferior	2,85	2,75	2,76

Tabla 5-Muestreo a t=25min.

Muestreo	Lote R-1	Lote R-2	Lote R-3
Superior	2,77	2,78	2,84
Medio	2,80	2,79	2,78
Inferior	2,85	2,75	2,81

Se decide emplear un tiempo de mezclado de 15 minutos que presenta uniformidad de la mezcla.

### Validación del proceso de fabricación

El objetivo del ensayo fue llegar a un proceso sistematizado que asegure una uniformidad y un sistema seguro y de calidad, del producto terminado.

Respecto a los criterios de validación se estableció que se consideraba validado el proceso si durante la fabricación de estos lotes no había cambios en el proceso de fabricación ni cambios del fabricante del principio activo, y los límites de confianza al 95% de la media de cada parámetro son inferiores a los límites de las especificaciones del parámetro considerado.

### Materiales y métodos

Los lotes considerados fueron tres lotes de escala laboratorio consecutivos R-1, R-2 y R-3 para los cuales se adjuntaron los certificados de análisis.

Los parámetros considerados fueron: aspecto del comprimido, color, diámetro, altura media, dureza media, masa media, uniformidad de

masa, friabilidad, humedad, tiempo de disgregación, identificación del ácido fólico, valoración del ácido fólico, velocidad de disolución y productos de degradación. Si se cumplen los criterios anteriormente expuestos el proceso se considerará validado.

Los resultados de los controles sometidos y sus especificaciones establecidas tras la etapa de compresión, quedan recogidos en la tabla que se adjunta.

*Tabla 6- Controles tras la compresión*

<i>Parámetro</i>	<i>Especificaciones</i>
<i>Aspecto del comprimido</i>	<i>Forma biconvexa</i>
<i>Color</i>	<i>Amarillo uniforme</i>
<i>Diámetro medio</i>	<i>7,8-8,2 mm</i>
<i>Altura media</i>	<i>4,0-4,4 mm</i>
<i>Dureza media</i>	<i>70,0-120,0 N</i>
<i>Masa media</i>	<i>161,875-188,125 mm</i>
<i>Uniformidad de masa</i>	<i>Cumplir la R.F.E.</i>
<i>Friabilidad</i>	<i>≤ 1%</i>
<i>Pérdida por desecación</i>	<i>≤ 8%</i>
<i>Tiempo de disgregación</i>	<i>&lt; 15 minutos</i>
<i>Identificación del ácido fólico</i>	<i>Mismas características de elusión y de tiempo de retención que la disolución estándar de referencia</i>
<i>Valoración del ácido fólico</i>	<i>4,75-5,25 mg/comprimido</i>
<i>Velocidad de disolución</i>	<i>Q ≥ 1 80% en 20 minutos</i>

## Resultados y Discusión.

### *Parámetro: aspecto del comprimido*

La especificación concerniente a este parámetro era ser comprimido biconvexo, sin grabados y totalmente liso. Para la valoración de este parámetro se realizó un examen visual de los

comprimidos, y el resultado fue que cumplieran los tres lotes, R-1, R-2 y R-3.

### *Parámetro: color del comprimido*

La especificación establecida para este parámetro exigía que fuese de color amarillo sin manchas. Para la valoración de este parámetro se realizó un examen visual a la luz de los comprimidos comprobándose que los tres lotes cumplieran la especificación, R-1, R-2 y R-3.

### *Parámetro: diámetro*

La especificación exigía que éste se encontrase en un rango comprendido entre 7,8- 8,2 mm. Para la determinación de este parámetro se utilizó un equipo previamente calibrado (Pharma Test PTB 411) midiendo diez comprimidos. El resultado que se obtuvo, que es estadísticamente significativo, se muestra a continuación:

*Tabla 7-Diámetro: Resultados.*

<i>Diámetro</i>	<i>Nº de lotes</i>	<i>% del núm. de lotes</i>	<i>% acumulado</i>
<i>≥ 8,2</i>	<i>0</i>	<i>0,00</i>	<i>0</i>
<i>8,1-8,2</i>	<i>0</i>	<i>0,00</i>	<i>0,00</i>
<i>8,0-8,1</i>	<i>3</i>	<i>100,00</i>	<i>100,00</i>
<i>7,9-8,0</i>	<i>0</i>	<i>0,00</i>	<i>100,00</i>
<i>7,8-7,9</i>	<i>0</i>	<i>0,00</i>	<i>100,00</i>
<i>≤ 7,8</i>	<i>0</i>	<i>0,00</i>	<i>100,00</i>
<i>TOTAL</i>	<i>3</i>	<i>100,00</i>	

### *Parámetro: altura media*

Las especificaciones señalan que ha de comprender entre 4,0 y 4,4 mm. El método utilizado para la valoración de este parámetro fue el de medir la altura utilizando un equipo previamente calibrado (Pharma Test Type PTB 411). Los resultados obtenidos quedan también avalados por el estudio estadístico.

*Tabla 8-altura media. Resultados*

<i>Medida</i>	<i>Número de lotes</i>	<i>% del número de lotes</i>	<i>% acumulado</i>
---------------	------------------------	------------------------------	--------------------

4,4	0	0,00	0
4,4-4,3	0	0,00	0,00
4,3-4,2	1	33,33	33,33
4,2-4,1	2	66,67	100,00
4,1-4,0	0	0,00	100,00
4	0	0,00	100,00
TOTAL	3	100,00	

**Parámetro: dureza media**

Las especificaciones indican que debe encontrarse el valor comprendido en un rango de entre 70,0 y 120,0 N. Para la valoración de este parámetro se utilizó un equipo Pharma Test Type PTB 411 el cual previamente fue calibrado. Los resultados y el estudio estadístico son concordantes con las especificaciones.

**Tabla 9-Dureza media. Resultados**

Valor medido	Nº de lotes	% del número de lotes	% acumulado
120	0	0,00	0
120-110	0	0,00	0,00
110-100	2	66,67	66,67
100-90	1	33,33	100,00
90-80	0	0,00	100,00
80-70	0	0,00	100,00
70	0	0,00	100,00
TOTAL	3	100,00	

**Parámetro: masa media**

Las especificaciones indican que el rango debe estar comprendido entre 166,25-183,75 mg. El método para medir el peso medio fue a partir de 10 comprimidos y utilizando una balanza analítica previamente calibrada.

**Tabla 10-Masa media. Resultados.**

Valor medido	Nº de lotes	% del nº de lotes	% acumulado
≥ 188	0	0,00	0
188,0-183,5	0	0,00	0,00
183,5-179	3	100,00	100,00
174,5-170,0	0	0	10,00
170,0-165,5	0	0	100,00

165,5-161,0	0	0,00	100,00
≤ 161	0	0,00	100,00
TOTAL	3	100,00	

**Parámetro: friabilidad**

Las especificaciones son de ser menor o igual al 1%. El método utilizado consistió en anotar el peso de 20 comprimidos obtenido con una balanza analítica previamente calibrada e introducirlos en un equipo Pharma Test Type PTF 10 ER dejando que den 100 vueltas tal y como indica la RFE vigente y deteniendo a continuación el equipo. El polvo adherido a los comprimidos se elimina limpiándolos con un pincel previamente a volver a pesarlos. La diferencia de peso debe ser menor del 1%.

En los tres lotes R-1, R-2 y R-3 el resultado obtenido fue menor al 1%.

**Parámetro: disgregación**

Las especificaciones indican que el tiempo debe ser menor de 15 minutos. Se mide el tiempo que tardan en disgregarse 6 comprimidos utilizando para ello un equipo de disgregación, el Pharma Test Type PTZ1 previamente calibrado tal y como indica la RFE vigente. El resultado fue que el tiempo necesario para los tres lotes fue ligeramente superior a un minuto, para R-1 fue de un minuto cinco segundos, para R-2 fue de un minuto quince segundos y para R-3 de un minuto diez segundos.

**Parámetro: pérdida de humedad.**

Las especificaciones indican que debe ser inferior o igual al 8%. El método consiste en valorar la pérdida de humedad de 2 gramos de comprimidos triturados en morteros y utilizando la balanza de infrarrojos Mettler LJ16 Moisture Analyzer, determinar la pérdida por desecación IR. En los tres lotes el resultado obtenido fue muy similar: para R-1 6,38%, para R-2 6,27% y para R-3, 6,53%.

**Parámetro: velocidad de disolución**

La especificación es que Q sea al menos igual al 80% en 20 minutos. El método se basa en medir la cantidad de ácido fólico disuelto en 900 ml de agua destilada a distintos tiempos mediante HPLC utilizando como equipo de velocidad de disolución Dissolution Test Station SRII 8-Flask Hanson Research con paletas a 37°C y 50 rpm. Los resultados obtenidos fueron para R-1 de 96,2%, para R-2 95,4% y para R-3 de 96,3%.

**Parámetro: uniformidad de masa.**

Las especificaciones indican que el peso medio debe estar comprendido entre los siguientes límites 161,875 y 188,125. Para ello se toma una muestra de 20 comprimidos y se determina su peso con una balanza analítica. La masa nominal de cómo máximo 2 de 20 unidades puede desviarse de la masa media en un porcentaje más elevado del más menos 7,5%. Pero la masa de ninguna unidad puede desviarse en más del 15%. El peso teórico es de 0,175 g.

Como método se toman 20 comprimidos de cada uno de los lotes y se pesan de manera individual en una balanza analítica previamente calibrada.

**Tabla 11-Uniformidad de masa. Resultados.**

Resultado	Lote R-1	Lote R-2	Lote R-3	Media lotes
Compr.1	0,1720	0,1800	0,1830	0,1783
Compr.2	0,1850	0,1844	0,1810	0,1835
Compr.3	0,1827	0,1851	0,1802	0,1827
Compr.4	0,1800	0,1823	0,1840	0,1821
Compr.5	0,1733	0,1910	0,1840	0,1828
Compr.6	0,1801	0,1921	0,1887	0,1870
Compr.7	0,1820	0,1819	0,1760	0,1800
Compr.8	0,1887	0,1813	0,1840	0,1847
Compr.9	0,1789	0,1751	0,1844	0,1795
Compr.10	0,1736	0,1793	0,1857	0,1795
Compr.11	0,1802	0,1802	0,1832	0,1812
Compr.12	0,1848	0,1842	0,1808	0,1833
Compr.13	0,1829	0,1853	0,1804	0,1829
Compr.14	0,1722	0,1825	0,1842	0,1796
Compr.15	0,1735	0,1912	0,1843	0,1830
Compr.16	0,1799	0,1919	0,1885	0,1868
Compr.17	0,1818	0,1817	0,1758	0,1798
Compr.18	0,1885	0,1811	0,1838	0,1845

Compr.19	0,1789	0,1749	0,1842	0,1793
Compr.20	0,1738	0,1795	0,1859	0,1797
Media	0,1796	0,1833	0,1831	0,1820
Sigma	0,0051	0,0049	0,0033	0,0025
CV	2,8116	2,6902	1,7811	1,3498
Límites: máx-mín	0,1774-0,1819	0,1811-0,1854	0,1817-0,1845	0,1809-0,1831
Máx del lote	0,1887	0,1921	0,1887	0,1870
Mín del lote	0,1720	0,1774	0,1758	0,1783

**Parámetro: identificación del ácido fólico**

La especificación indica que tiene que ser positiva. Se utiliza el método validado de valoración del compuesto. El tiempo de retención y las características de elución del ácido fólico en la solución son esencialmente las mismas que para la correspondiente en la disolución estándar de referencia. Para los tres lotes R-1, R-2 y R-3 el resultado fue positivo.

**Parámetro: valoración del ácido fólico**

Las especificaciones indican que debe estar comprendida entre 4,75 y 5,25 mg/comprimido. El método utilizado es por HPLC.

Los resultados y el estudio estadístico son concordantes con la aceptación de los resultados.

**Conclusión final**

Del estudio realizado se concluye que el proceso de fabricación de comprimidos que contienen 5 mg de ácido fólico es de calidad constante, uniforme y reproducible en el tiempo.

**Bibliografía**

1. Wald NJ, Law M, Hoffbrand AV., Folic acid fortification in the prevention of neural tube defects. Am J Clin Nutr. 2004 Dec;80(6):1665.