

**TITULO: “Desarrollo de un nuevo medicamento hipolipidémico: Atorvastatina 20 mg tableta y su impacto”.**

**Autores:** MsC. Iverlis Díaz Polanco ([iverlis@infomed.sld.cu](mailto:iverlis@infomed.sld.cu)), Dr. Jorge Rodríguez Chanfrau, Téc. Viviana Fusté, M.C. Addis Bellma, Ms.C. Alicia Lagarto, Téc. Milennis Arceo Peña, Lic. Osiris Blanco Cantero, Téc. Micaela Couret, Ms.C. Angela Alfonso Manso, Lic. Ayadamis Martínez, Lic. Onán Gamez\*, Lic. Jorge Luis Abreu\*, Téc. Efrain Sotolongo\*, Lic. Bárbara Jiménez\*.

**Centro de procedencia:** Centro de Investigación y Desarrollo de Medicamentos (CIDEM).

**Palabras Claves:** Desarrollo, Tabletas, Atorvastatina.

## **PREMIO EN LA INSTANCIA NACIONAL DEL CONCURSO.**

### **Introducción**

La Atorvastatina es un fármaco hipolipemiante sintético de segunda generación, perteneciente al grupo de las estatinas, la misma disminuye los niveles de colesterol total, y triglicéridos, de manera dosis dependiente y sostenida y está indicada como coadyuvante en el manejo de las dislipoproteinemias en pacientes con hipercolesterolemia primaria no familiar, hipercolesterolemia primaria familiar heterocigota, dislipidemia mixta (tipo IIa y IIb de Frederickson), disbetalipoproteinemia familiar e hipertrigliceridemia. Su mecanismo de acción, consiste en una potente y eficaz inhibición de la enzima HMG-CoA reductasa (HMGR).

Este medicamento se presenta en el mercado en forma de tabletas revestidas de color blanco, envasadas en sobres termoconformados por 10 tabletas y frascos por 28 y 90 tabletas. El producto líder es el Lipitor® de la firma Parke Davis.

Es altamente comercializado a nivel internacional por la gran demanda que tiene en la población mundial, debido a que reduce el riesgo de padecer de enfermedades cardiovasculares, primera causa de muerte en Cuba.

En el presente trabajo el CIDEM y los Labs. NOVATEC nos dimos a la tarea de desarrollar

e introducir a nivel industrial una nueva formulación de Atorvastatina 20 mg en forma de tabletas revestidas, a pedido del Consejo de Estado y del Ministerio de Salud Pública (MINSAP) y tomando en consideración la necesidad de la exportación de medicamentos debido a la ganancia económica que esto representa para el país, las dificultades que el país encuentra para la adquisición de este producto en el mercado internacional, así como la necesidad de contar con el mismo para el tratamiento de nuestros enfermos; cumpliendo las especificaciones que se exigen para el producto a nivel internacional.

## **Objetivos:**

### **Objetivo general**

Desarrollo e Introducción de un nuevo medicamento denominado Atorvastatina 20 mg tableta revestida, que cumpla con las especificaciones farmacéuticas requeridas internacionalmente.

### **Objetivos específicos**

- Desarrollo de la formulación.
- Establecimiento de los parámetros de calidad del medicamento.
- Realización del control microbiológico y diferencial del medicamento.
- Realización de los estudios de estabilidad acelerada y por "vida de estante".
- Registro del medicamento.
- Establecimiento de la tecnología a escala industrial en los Lab. NOVATEC y su producción a gran escala.
- Impactos económico y Social.

### **Diseño Metodológico:**

Para el desarrollo de la formulación se utilizó la Atorvastatina en forma de Atorvastatina cálcica trihidratada. La misma es estable a pH ácido; por lo que no se afecta cuando se libera en el estómago; por lo tanto la tableta revestida de Atorvastatina, garantiza una absorción eficiente del principio activo en forma de dihidrato (1-16).

Para llevar a cabo el trabajo experimental, se empleó una materia prima de Atorvastatina

de la firma Maithri Laboratorios Pvt. Ltd. Mumbai, India, la cual fue analizada químicamente según las especificaciones de calidad establecidas en la técnica del fabricante (1).

Para la elaboración de los granulados se empleó el método de Granulación Húmeda al ser este el método más empleado en la elaboración de Formas Sólidas Orales.

La Atorvastatina es un fármaco que presenta un sabor amargo, bastante desagradable al paladar; por lo que el diseño de la formulación tuvo que estar encaminado a la búsqueda de excipientes que permitieran obtener tabletas con adecuadas propiedades físico-mecánicas y tecnológicas para poder resistir el proceso de revestimiento de las mismas, con vistas a obtener tabletas revestidas con sabor aceptable. (1-16, 217)

En este sentido fue necesario diseñar una formulación, empleando sustancias auxiliares de uso común en la Industria Farmacéutica para la elaboración de Sólidos Orales, aplicando un diseño que permitiera evaluar diferentes variables, tales como: tipo de agente aglutinante y solvente. Se sustituyeron los solventes metanol y diclorometano, empleados en las etapas de granulación y revestimiento, por alcohol etílico, al ser estos muy tóxicos. El principio activo se incorporó dentro de la masa mezclado con los excipientes de la fase interna en vez de disuelto en la solución aglutinante; ya que fue imposible lograr la total disolución de éste, lo que nos impedía obtener una buena incorporación del mismo en la masa de sólidos.

El material de envase empleado para evaluar la estabilidad del producto, está en correspondencia con el que se comercializa a nivel internacional para el mismo, que son: frascos plásticos de polietileno de alta densidad por 60 tabletas y sobres termoconformados de PVC/Aluminio por 10 tabletas.

Las formulaciones resultantes del diseño fueron evaluadas físico-mecánica y tecnológicamente y desde el punto de vista analítico como control de calidad. (18, 19)

Para el escalado piloto de la formulación mostrada anteriormente en la tabla I, fueron

elaborados tres lotes de estabilidad de 5 Kg cada uno a escala piloto y un lote de escalado de 10 kg, en la Planta Piloto de Formas Sólidas de la UCTB Tecnologías Básicas del CIDEM, empleando el método de Granulación Húmeda y un equipamiento con una capacidad de alrededor del 10 % de la existente a nivel industrial. El flujo tecnológico de la escala está en correspondencia con el de la unidad introductora. Dichos lotes se envasaron en frascos plásticos de polietileno de alta densidad formato F-6 por 60 tabletas y sobres termoconformados PVC-aluminio por 10 tabletas en los Lab. NOVATEC.

Se identificaron los puntos críticos del proceso, se fijaron los parámetros tecnológicos en cada una de las etapas y se establecieron los controles del proceso.

El control químico del producto terminado se realizó según una técnica analítica desarrollada y validada en el CIDEM. (18, 19)

El control microbiológico del producto terminado se realizó según las especificaciones establecidas por la USP 30. (20)

Antes de comenzar los estudios de estabilidad se realizó la validación del método de análisis según las exigencias establecidas en la literatura internacional. (18, 19)

Los estudios de estabilidad se realizaron por los métodos acelerado (durante 6 meses) y en vida de estante (durante 24 meses), empleando muestras de los tres lotes pilotos 08001, 08002, 08003 y 08004 en los envases propuestos.

Se realizaron los estudios de estabilidad acelerada para estudiar el comportamiento del producto frente a condiciones drásticas de temperatura, humedad y frente a la luz natural. Para ello se tomaron muestras correspondientes a los tres lotes, en cada uno de los envases estudiados y se colocaron a temperatura de 40 °C durante 6 meses, realizándose mediciones al inicio, 1, 2, 3 y 6 meses. Igualmente se colocaron muestras en condiciones de humedad a 84, 92 y 98 % de HR y a la luz natural en frascos transparentes durante 6

meses. En todos los casos se realizaron determinaciones al inicio y al finalizar el estudio. Paralelamente se estudió el comportamiento de las características organolépticas.

Para el estudio de estabilidad por vida de estante las muestras almacenadas a la temperatura de  $30 \pm 2$  °C y 75% de HR, fueron valoradas al inicio, a los 3, 6, 9, 12, 18 y 24 meses de fabricados. Paralelamente se realizaron estudios para conocer el comportamiento microbiológico de las muestras realizándose determinaciones al inicio, 12 y 24 meses. (20)

Al cabo de los 6 meses de mantenerse las tabletas revestidas en los estudios de estabilidad acelerada y en vida de estante, se procedió a confeccionar y entregar el Expediente de Solicitud de Registro Sanitario al Centro para el Control Estatal de la Calidad de los Medicamentos (CECMED), para su posible inserción en el arsenal terapéutico del país.

La Introducción Industrial de las tabletas revestidas de Atorvastatina 20 mg se realizó en los Labs. NOVATEC en Noviembre del año 2008. El control de calidad del producto terminado se realizó por los métodos analíticos establecidos. (18, 19, 20)

En los Lab. NOVATEC se elaboraron en el año 2009, 105 lotes y en el año 2010, 22 lotes.

### **Resultados y Discusión:**

Es importante señalar que al término del diseño de la formulación, de todas las variantes ensayadas, la formulación que contenía la polivinilirrolidona (PVP) como agente aglutinante, la croscarmelosa sódica (Ac.Di.Sol.) como desintegrante y el sistema de revestimiento Policoat YS 1-7003, que contiene como polímero de cubierta Hidroxipropilmetilcelulosa, resultó ser la variante tecnológica más adecuada físico-mecánica, tecnológica y químicamente, demostrándose la ventaja que ofrece el método de Granulación Húmeda en la formulación de Atorvastatina 20 mg tableta revestida.

Para el escalado piloto la materia prima utilizada en la elaboración de los lotes cumple con

las especificaciones de calidad de la técnica del fabricante.

Las tabletas obtenidas de los tres lotes a escala piloto presentaron adecuadas propiedades físico-mecánicas y tecnológicas, garantizándose de esta forma la reproducibilidad del método de elaboración a una mayor escala de producción y del producto entre lotes.

Los informes de análisis del control de calidad del producto terminado de los lotes realizados muestran en todos los casos resultados dentro de los límites establecidos en la técnica analítica para tal efecto.

Todos los lotes, de tabletas revestidas de Atorvastatina 20 mg, fabricados satisfacen también el Control Microbiológico para productos no estériles, reportados en la Farmacopea de los Estados Unidos, USP 30.

Lo planteado anteriormente nos confirma el cumplimiento de los parámetros de calidad establecidos para el producto.

Los estudios de estabilidad acelerada a la temperatura de 40 °C y frente a la luz ,muestran que al cabo de los 6 meses el producto no sufre variaciones significativas, mientras que los estudios del comportamiento frente a la humedad muestran una ligera disminución, no significativa, de la concentración del principio activo.

En ninguno de los estudios de estabilidad realizados (acelerados y vida de estante) se detectaron en los cromatogramas los picos correspondientes a los productos de degradación.

Los resultados del estudio de estabilidad por vida de estante corroboran que el medicamento es estable durante 24 meses, ya que el producto cumple con las especificaciones establecidas a lo largo del tiempo de estudio.

El medicamento cuenta con el Registro Sanitario en el CECMED desde el año 2008, con el número de registro No. M-08-131-C10, vigente hasta Agosto del año 2013, considerándose un resultado destacado y un logro del CIDEM en el año 2009.

Durante la Introducción Industrial de las tabletas revestidas de Atorvastatina 20 mg en los Lab. NOVATEC, se elaboraron tres lotes de 200 Kg cada uno, siguiendo los pasos descritos en el registro maestro de producción. Se fijaron nuevos parámetros tecnológicos en algunas etapas críticas y se establecieron nuevos controles del proceso en las mismas, como son: granulación y secado. El control de calidad del producto terminado se realizó por los métodos analíticos establecidos.

Los lotes fabricados (L-9690001, L-9690002, L-9690003) se obtuvieron con una buena reproducibilidad en el proceso tecnológico entre lotes y los mismos cumplen con las especificaciones de calidad establecidas para dicho producto.

Desde el mes de Noviembre del año 2008 la Atorvastatina 20 mg tableta revestida, forma parte del Plan de Producción de los Lab. NOVATEC, elaborándose en el año 2009, 105 lotes para un total de 84 553 516 millones de unidades y en el año 2010, 22 lotes para un total de 8 583 634 millones de unidades. De ellos 1 169 280 unidades ha sido destinado a la producción nacional, los que se han distribuido en Centros de Salud, propiciándose la fabricación de un nuevo medicamento y garantizándose una mayor disponibilidad de este medicamento en el arsenal terapéutico del país. Con la introducción de este medicamento se logra un elevado impacto social ya que mejora la calidad de vida del paciente, al ser el producto efectivo luego del tratamiento indicado y presentar escasos efectos secundarios, se puede dar una utilización racional, efectiva y óptima de los recursos y servicios; ya que se encuentra distribuido en farmacias hospitalarias del país y la población que ha consumido dicho medicamento, está satisfecha con el producto ya que notan una mejoría después del tratamiento y el medicamento produce escasos efectos secundarios.

La Atorvastatina es un fármaco que tiene una gran demanda en el mercado farmacéutico nacional según el Plan de Producción de QUIMEFA conciliado con el Centro de Desarrollo de la Farmacoepidemiología (CDF) del MINSAP.

En la etapa de introducción y producción del producto en el país, el efecto económico fue real en términos de ahorro para el país, si se hubiese tenido necesidad de adquirir estos volúmenes del medicamento en el extranjero.

La Atorvastatina 20 mg tableta revestida constituye un fondo exportable para el país .

### **Conclusiones:**

1. Se establecieron los parámetros de calidad de la Atorvastatina 20 mg tableta revestida.
2. Se comprobó que la formulación de tabletas revestidas de Atorvastatina 20 mg es químicamente estable, conservada en condiciones ambientales y en condiciones de estabilidad acelerada de humedad y temperatura y envasada en frascos plásticos de polietileno de alta densidad formato 6 y sobres termoconformados de Polivinilcloruro/Aluminio, hasta los 24 meses de fabricados.
3. Se diseñó el proceso tecnológico escalable a nivel piloto e industrial de tabletas revestidas de Atorvastatina 20 mg.
4. El medicamento cuenta con el certificado de registro No. M-08-131-C10, otorgado por el Centro para el Control Estatal de la Calidad de los Medicamentos (CECMED).
5. La producción de Atorvastatina 20 mg/tableta se encuentra incluida dentro del Plan Venezuela.
6. En la etapa de introducción y producción del producto en el país provoca un efecto económico real

### **Referencias Bibliográficas:**

1. Dossier del producto Atorvastatina 10 mg de la firma Maithri Laboratorios Pvt. Ltd. Mumbai, India.
2. [www.farmaciasahumada.cl/stores/fasa/html/Mft/PRODUCTO/P5949.HTM](http://www.farmaciasahumada.cl/stores/fasa/html/Mft/PRODUCTO/P5949.HTM)
3. [www.pharmacheck.com/assets/pdf/leaflets/es-PC-Atorvastina20mg.pdf](http://www.pharmacheck.com/assets/pdf/leaflets/es-PC-Atorvastina20mg.pdf)
4. [www.facmed.unam.mx/bmnd/plm\\_2k7/prods/34740.htm](http://www.facmed.unam.mx/bmnd/plm_2k7/prods/34740.htm)
5. [www.dimesantander.com/vademecum/productos/222.htm](http://www.dimesantander.com/vademecum/productos/222.htm)
6. [www.dromayor.com.co/diccionario/PLM/productos/28020.htm](http://www.dromayor.com.co/diccionario/PLM/productos/28020.htm)
7. [www.saludzac.gob.mx/plm/prods/35584.htm](http://www.saludzac.gob.mx/plm/prods/35584.htm)
8. [www.induquimica.com/eshop/PDF/LG0065-02.pdf](http://www.induquimica.com/eshop/PDF/LG0065-02.pdf)
9. [www.eluniversal.com.mx/columnas/vi\\_42277.html](http://www.eluniversal.com.mx/columnas/vi_42277.html) - 5k

10. [www.uaslp.mx/Usuarios/Uploads/medicina/hipoli.pdf](http://www.uaslp.mx/Usuarios/Uploads/medicina/hipoli.pdf)
11. [plm.wyeth.com.mx/centroamerica/prods/30660.htm](http://plm.wyeth.com.mx/centroamerica/prods/30660.htm) - 8k
12. [www.sic.gov.co/Informacion\\_Interes/Entidades%20acreditadas/Labs%20Ensayo/3-40.pdf](http://www.sic.gov.co/Informacion_Interes/Entidades%20acreditadas/Labs%20Ensayo/3-40.pdf)
13. [www.biocrossonline.com/index.php?](http://www.biocrossonline.com/index.php?)
14. [www.imss.gob.mx/cuadrosbasicos/medicamentos/Resultado.aspx?idClave=51065](http://www.imss.gob.mx/cuadrosbasicos/medicamentos/Resultado.aspx?idClave=51065)
15. Handbook of Pharmaceutical Excipients, American Pharmaceutical Association, 2215 Contitution Avenue, N.W, Washington, 2000.
16. Rodríguez Chanfrau J.E; Fuste V. "Atorvastatina Tabletas". Técnica de fabricante N° PT 08005. CIDEM. (2008).
17. Rodríguez Chanfrau J.E; Fuste V "VALIDACIÓN DEL METODO DE ANÁLISIS DE ATORVASTATINA. (tabletas 20 mg)" CIDEM. 2008.
18. United States of Pharmacopoeia USP 30. (2007) United States Pharmacopeial Convention, Inc., Mack printing, Versión electrónica.