

Universidad de Costa Rica

Facultad de Farmacia

Informe Final de Práctica Dirigida

Calox de Costa Rica

“Desarrollo de una formulación para núcleos de tabletas de liberación inmediata”

Natalia María Agüero Brenes

Carné B20071

Comité asesor

Coordinador de Práctica Dirigida: Dr. Jorge Pacheco Molina.

Tutora del centro de práctica: Dra. Ariadna Abdala Saiz.

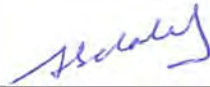
Tutor académico: Dr. Ronny Vargas Monge.

Julio- Diciembre, 2021.



Dr. Jorge Pacheco Molina
Coordinador

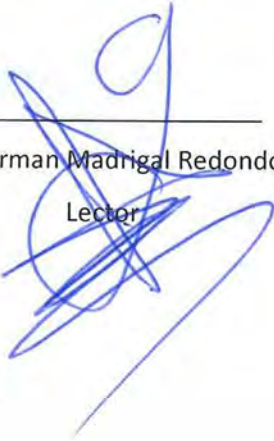
Tribunal examinador



Dra. Ariadna Abdala Saiz
Tutora en el Centro de Práctica



Dr. Ronny Vargas Monge
Tutor académico



Dr. German Madrigal Redondo
Lector



Dra. Marianela Chavarría Rojas
Lectora



Natalia María Agüero Brenes
Estudiante

Resumen

Agüero, N. Desarrollo de una formulación para núcleos de tabletas de liberación inmediata. Informe Final de Práctica Dirigida. Facultad de Farmacia. Universidad de Costa Rica, Diciembre, 2021.

Comité asesor

Dr. Jorge Pacheco Molina. Coordinador de Práctica Dirigida, Farmacia Industrial

Dra. Ariadna Abdala Saiz. Tutora del centro de práctica.

Dr. Ronny Vargas Monge. Tutor académico.

Palabras clave: calidad, diseño, desarrollo, investigación, formulación.

La calidad por diseño se ha convertido en un enfoque muy utilizado en la industria farmacéutica. Este enfoque se enfatiza en comprender ampliamente los aspectos relacionados con los constituyentes del medicamento y el proceso que conlleva realizarlo, lo que permite un mejor abordaje en todas las etapas de su desarrollo.

Al utilizar el enfoque de calidad por diseño para desarrollar núcleos de tabletas de liberación inmediata, se realizó en primera instancia la evaluación del producto de referencia. Seguidamente, se caracterizó el principio activo en cuanto a sus propiedades fisicoquímicas y se analizó la compatibilidad del mismo con distintos excipientes. Posteriormente, se implementó un diseño de experimentos en donde se evaluó el porcentaje de aglutinante y el tipo de líquido granulante, los cuales corresponden a factores críticos del producto, que consiguiera un mejor desempeño en la prueba de disolución.

Todos estos análisis constituyen las bases fundamentales que permitieron el desarrollo de una fórmula cuali-cuantitativa de núcleos de tabletas de liberación inmediata; que, a su vez, cumple con las pruebas de identificación, potencia, uniformidad de contenido y disolución establecidas a nivel interno para este producto por la empresa Calox de Costa Rica.

Tabla de contenido

Objetivos de la práctica dirigida	5
Objetivos generales.....	5
Objetivos específicos.....	5
Marco Teórico de la Práctica Dirigida.....	6
Memoria de actividades.....	7
Justificación.....	9
Objetivos	10
Objetivo general.....	10
Objetivos específicos.....	10
Marco Teórico	11
1. Introducción al concepto de Calidad por diseño	11
2. QbD aplicado a la preformulación: diseño y desarrollo del producto	16
3. QbD aplicado a la formulación: diseño y comprensión de procesos.....	23
Metodología.....	33
Resultados.....	44
Discusión de resultados.....	55
Conclusiones	86
Recomendaciones	87
Fuentes bibliográficas	88
Anexo 1. Análisis de DSC, IR y XRD del principio activo, excipiente puro, mezclas binarias iniciales y mezclas binarias a estabilidad acelerada (EA).	99
Anexo 2. Puntos de fusión y descomposición de los excipientes utilizados en el análisis de compatibilidad con el principio activo.....	219
Anexo 3. Datos para el análisis de distribución de tamaño de partículas de los lotes realizados.....	214
Anexo 4. Resultados de espesor, diámetro y dureza de los lotes 1, 2, 3 y 4.	222
Anexo 5. Pruebas de calidad y desempeño realizadas a los lotes 1, 2, 3 y 4.	223

Objetivos de la práctica dirigida

Objetivos generales

1. Aplicar los conocimientos, destrezas, habilidades y valores adquiridos en la carrera en el campo farmacéutico, como complemento a la formación académica, con el fin de adquirir experiencia en un área específica de la profesión farmacéutica.
2. Impulsar la ejecución de una investigación que ayude a resolver un problema o necesidad del Centro de Práctica.

Objetivos específicos

1. Alcanzar una completa integración en el ámbito laboral del Centro de Práctica para permitir un desarrollo óptimo del ejercicio profesional posterior, como parte de un equipo de trabajo.
2. Adquirir hábitos y prácticas de observación, análisis y resolución de problemas, disciplina, responsabilidad e investigación dentro del ambiente de una compañía farmacéutica.
3. Establecer el contacto necesario con integrantes del equipo de trabajo y con profesionales afines con el fin de fomentar el intercambio de criterios y opiniones.
4. Colaborar en el desarrollo de métodos de trabajo, implementación de protocolos y políticas de empresa, siguiendo estándares de calidad.
5. Desarrollar la capacidad investigativa por medio de la elaboración de un protocolo de investigación y su ejecución.

Marco Teórico de la Práctica Dirigida

En la mayoría de los países la contribución de los farmacéuticos a la atención en salud se basa en los conocimientos, habilidades y actitudes adquiridos con la formación universitaria, seguida de un período oficialmente designado de práctica supervisada antes de su incorporación al ejercicio profesional.

En el artículo 1 del Reglamento de Trabajos Finales de Graduación (RTFG) de la Universidad de Costa Rica, se establece que para obtener el grado de Licenciado es necesario cumplir con todos los requisitos contemplados en el Estatuto Orgánico, en los planes de estudio correspondientes, y realizar un trabajo final de graduación. Según el artículo 2 del RTFG, con el trabajo final de graduación se pretende que el graduando sea capaz de utilizar los conocimientos adquiridos durante su carrera para plantear soluciones a problemas específicos, emplear técnicas y métodos de investigación relativos a su disciplina, y demostrar capacidad creativa e investigativa, científica y su capacidad para la investigación.

Para la obtención del grado académico de Licenciatura en Farmacia de la Universidad de Costa Rica, la Facultad de Farmacia ofrece tres opciones de trabajo final de graduación: Práctica Dirigida, Tesis y Proyecto de Graduación.

Las empresas farmacéuticas en Costa Rica, tanto nacionales, como transnacionales, reciben estudiantes interesados en realizar la Práctica Dirigida en el área de la Farmacia Industrial y ofrecen una amplia gama de posibilidades para el desarrollo de proyectos cortos de investigación. En estos Centros de Práctica, los estudiantes se enfrentan a actividades que implican el quehacer farmacéutico, de manera que fortalecen las destrezas necesarias que les permiten desarrollarse como profesionales.

El Departamento de Investigación y Desarrollo de Calox de Costa Rica permite el desarrollo de proyectos de investigación relacionados con el desarrollo de nuevos productos y procesos de manufactura, transposiciones de escala y el cumplimiento de normativas y especificaciones de estos procesos, de acuerdo con las Buenas Prácticas de Manufactura vigentes, todo lo cual es una gran oportunidad de aprendizaje y experiencia para los estudiantes, así como para la compañía, ya que le brinda una solución en algún campo que requiere reforzamiento y actualización.

Esto permite alcanzar una integración de conocimientos teóricos-prácticos mediante la realización de diversas tareas relacionadas con la investigación y desarrollo de medicamentos.

Memoria de actividades

La práctica dirigida se desarrolló en el Departamento de Investigación y Desarrollo de la empresa Calox de Costa Rica, iniciando en julio y finalizando en diciembre del 2021. Al comenzar la práctica, se recibió una serie de capacitaciones sobre temas como “Buenas Prácticas Documentales”, “Salud y Seguridad Ocupacional” y “Calidad en la Industria Farmacéutica”. Además, se realizó una visita guiada por la planta de manufactura en donde se observaron algunas áreas que la conforman.

Una vez en el Departamento de Investigación y Desarrollo se procedió con distintas labores. Las asignaciones de documentación e investigación consistieron en la actualización de bitácoras de distintos equipos del laboratorio de Investigación y desarrollo, en donde se revisó que la base de datos estuviese actualizada y que cada equipo tuviese su procedimiento correspondiente.

A. Asignaciones de documentación

- Se realizó la actualización de bitácoras de distintos equipos del laboratorio de Investigación y desarrollo, en donde se incluyó también el código de la bitácora en el procedimiento operativo del equipo correspondiente.
- Se elaboraron comparaciones de lotes de transferencia de distintos productos para detectar diferencias en las distintas operaciones.
- Se realizó un registro del tamaño de partícula de distintos principios activos de interés en los últimos 2 años, con información tanto del fabricante como de los análisis Malvern realizados.
- Se elaboraron de hojas de seguridad de distintos medicamentos que produce la empresa.

B. Asignaciones de investigación

- Se realizaron búsquedas bibliográficas de distintos de distintos principios activos, del tema de bioexención y del tema de farmacocinética y farmacodinámica.

C. Actividades operativas

- Se realizaron pruebas físicas a distintas formas farmacéuticas: determinación de peso, dureza, desintegración, friabilidad, densidad, humedad, ángulo de reposo y velocidad de flujo
- Se prepararon cremas, champús, soluciones orales y placebos.
- Se realizó el empaque y rotulado de tabletas que son llevadas a la cámara de estabilidad acelerada.
- Se realizaron granulometrías en el área de sólidos de la planta.

Desarrollo de una formulación para núcleos de tabletas de liberación inmediata

Justificación

El desarrollo de un medicamento es un proceso que implica el diseño de un producto de calidad y de un proceso de fabricación que pueda entregar de manera consistente el producto con el rendimiento previsto (1). Este objetivo se puede alcanzar mediante distintos enfoques, siendo válido utilizar un enfoque empírico, uno más sistemático, o bien, una combinación de ambos (2).

El enfoque empírico o *Quality by Test* (QbT) es el más antiguo. Se trata de una metodología donde la calidad del producto se garantiza siguiendo una secuencia de pasos establecida, que incluye la prueba de la materia prima, luego un proceso fijo de manufactura, y por último la prueba del producto terminado (3). Como no se conoce a profundidad los materiales con los que se trabaja, cómo se comportan entre ellos, ni el proceso que atraviesan cuando se transforman en una forma farmacéutica, no se puede identificar y corregir apropiadamente un problema en caso de que ocurriese. Esto genera problemas como baja rentabilidad y variación del producto.

Con la evolución de los sistemas de calidad, se dio una evolución hacia un enfoque sistemático que permitiera una mejor comprensión del producto y del proceso: un enfoque de calidad por diseño.

El enfoque de calidad por diseño o *Quality by design* (QbD) enfatiza en la comprensión del producto y del proceso basado en ciencia sólida, incluyendo la gestión del conocimiento a partir de la experiencia o *prior knowledge* (2, 3, 4). Al conocer el producto y el proceso, se pueden diseñar fórmulas con mayor posibilidad de éxito, lo cual impacta positivamente en el tiempo invertido y el consumo de materiales; además, se puede identificar con mayor facilidad el origen de un problema. Asimismo, beneficia al paciente, ya que éste obtiene un producto que será alta y consistentemente seguro y efectivo.

La implementación de QbD asegura la calidad del producto, por lo cual se recomienda que los nuevos proyectos sigan este modelo. Por esa razón, la empresa Calox de Costa Rica se ha interesado en el desarrollo de tabletas de liberación inmediata utilizando como guía el enfoque de calidad por diseño, cuyo principio activo se mantiene a discreción.

Objetivos

Objetivo general

Desarrollar una formulación para núcleos de tabletas de liberación inmediata utilizando como guía el enfoque de calidad por diseño.

Objetivos específicos

1. Evaluar el producto de referencia mediante la revisión bibliográfica y el análisis fisicoquímico para establecer el Perfil del Producto Objetivo y Perfil de Calidad del Producto Objetivo.
2. Caracterizar el principio activo en cuanto a propiedades fisicoquímicas mediante una búsqueda bibliográfica para generar conocimiento que propicie el desarrollo de un producto con un perfil adecuado.
3. Identificar el polimorfo del principio activo presente en la materia prima, mediante el análisis de las señales obtenidas en las técnicas de Calorimetría Diferencial de Barrido, Espectroscopia Infrarroja y Difracción de Rayos X, para corroborar el uso del polimorfo adecuado.
4. Determinar la compatibilidad del principio activo con distintos excipientes mediante las técnicas de Calorimetría Diferencial de Barrido, Espectroscopia Infrarroja y Difracción de Rayos X, para propiciar la estabilidad de la formulación y ampliar el conocimiento de las interacciones fármaco-excipiente en caso de que la formulación requiera modificaciones posteriores.
5. Diseñar una fórmula cuali-cuantitativa de los núcleos de comprimidos de liberación inmediata, mediante la metodología de diseño de experimentos, que cumpla con las pruebas de identificación, potencia, uniformidad de contenido y disolución establecidas a nivel interno para este producto por la empresa Calox de Costa Rica.

Marco Teórico

1. Introducción al concepto de Calidad por diseño

Se define Calidad por Diseño (QbD, *Quality by Design*) como “Un enfoque sistemático para el desarrollo que comienza con objetivos predefinidos y enfatiza la comprensión de productos y procesos, y el control de procesos, basado en ciencia sólida y gestión de riesgos de calidad” (2). Este enfoque se puede aplicar a todo el proceso de elaboración de medicamentos, desde las fases iniciales de investigación hasta las etapas finales del producto (5,6).

Las pautas de QbD han ido evolucionando conforme a la emisión de directrices pertenecientes a la Conferencia Internacional sobre Armonización de Requisitos Técnicos para el Registro de Productos Farmacéuticos para Uso Humano (ICH, *International Council for Harmonisation*), las cuales proporcionan estándares uniformes para los requisitos técnicos de los productos farmacéuticos dirigidos a uso humano (2). Estas pautas, esencialmente las ICH Q8 (R2), ICH Q14 (Desarrollo farmacéutico), ICH Q9 (Gestión de riesgos de calidad), ICH Q10 (Sistema de calidad farmacéutica) e ICH Q11 (Desarrollo y fabricación de sustancias farmacéuticas); están implementadas en los documentos oficiales sobre distintas aplicaciones de QbD en la industria farmacéutica de organismos oficiales como la Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA, *Food and Drug Administration*) (7) y la Agencia Europea de Medicamentos (EMA, *European Medicines Agency*) (8).

1.1 Elementos de QbD.

A continuación, se definirán los elementos más relevantes del desarrollo farmacéutico basado en QbD que son de interés para este trabajo.

1.1.1 Perfil del producto objetivo o *target product profile* (TPP). Corresponde a las características que debe proporcionar el medicamento, basado en las necesidades de la población meta y los requisitos regulatorios que correspondan. Está relacionado con la información brindada por la etiqueta, como principio activo, forma farmacéutica, dosis, vía de administración e indicación propuesta (4).

1.1.2 Perfil de calidad del producto objetivo o *quality target product profile* (QTTP) es un resumen prospectivo de las características de calidad de un medicamento, las cuales se deben lograr idealmente para garantizar la calidad deseada; teniendo en cuenta la seguridad y eficacia del medicamento (2). Este perfil abarca aspectos como la fuerza de

dosificación, liberación del principio activo de su forma farmacéutica y criterios de calidad como pureza y estabilidad (9).

1.1.3 Atributos de calidad críticos o *critical quality attributes* (CQA). Un CQA es una propiedad o característica física, química, biológica o microbiológica de un producto de salida, puede ser intermedio o terminado, que debe estar dentro de un límite, rango o distribución adecuados para garantizar la calidad deseada del producto (2). Puede incluir ensayos de uniformidad de contenido, disolución y degradación (10).

1.1.4 Atributos críticos de los materiales o *Critical material attributes* (CMA) Un CMA es un concepto similar al CQA a diferencia que este aplica para materiales de entrada como excipientes o materias primas (9).

1.2 Herramientas de QbD

A continuación, se mencionan algunas de las herramientas comúnmente utilizadas en el desarrollo farmacéutico bajo el enfoque de QbD que son de interés para la elaboración de este trabajo.

1.2.1 Diseño de experimentos (*Design of Experiments, DoE*)

Los procesos de desarrollo y optimización llevan consigo el evaluar el efecto de cambios únicos o múltiples en un proceso o diseño (11). Por lo cual, se requiere una herramienta que permita realizar dicho proceso de forma eficiente, en donde se obtenga un producto de diseño, rendimiento y estabilidad superiores.

La metodología de DoE consiste en estudiar el efecto de una o varias variables (que sería, por ejemplo, algún excipiente en una formulación o el tamaño de un tamiz para un proceso de manufactura) en una respuesta (que corresponde, por ejemplo, a algún ensayo de calidad o prueba física) (12, 13). Eso permite identificar las variables que conducen a respuestas de salida optimizadas y la identificación de las interacciones entre dichas variables. Con este conocimiento, se puede diseñar y optimizar un producto robusto (14), que además satisfaga las necesidades del cliente y cumpla o supere los estándares de calidad.

La implementación de diseño experimental se lleva a cabo mediante un flujo de trabajo de varios pasos, el cual se ilustra en la Figura 1.

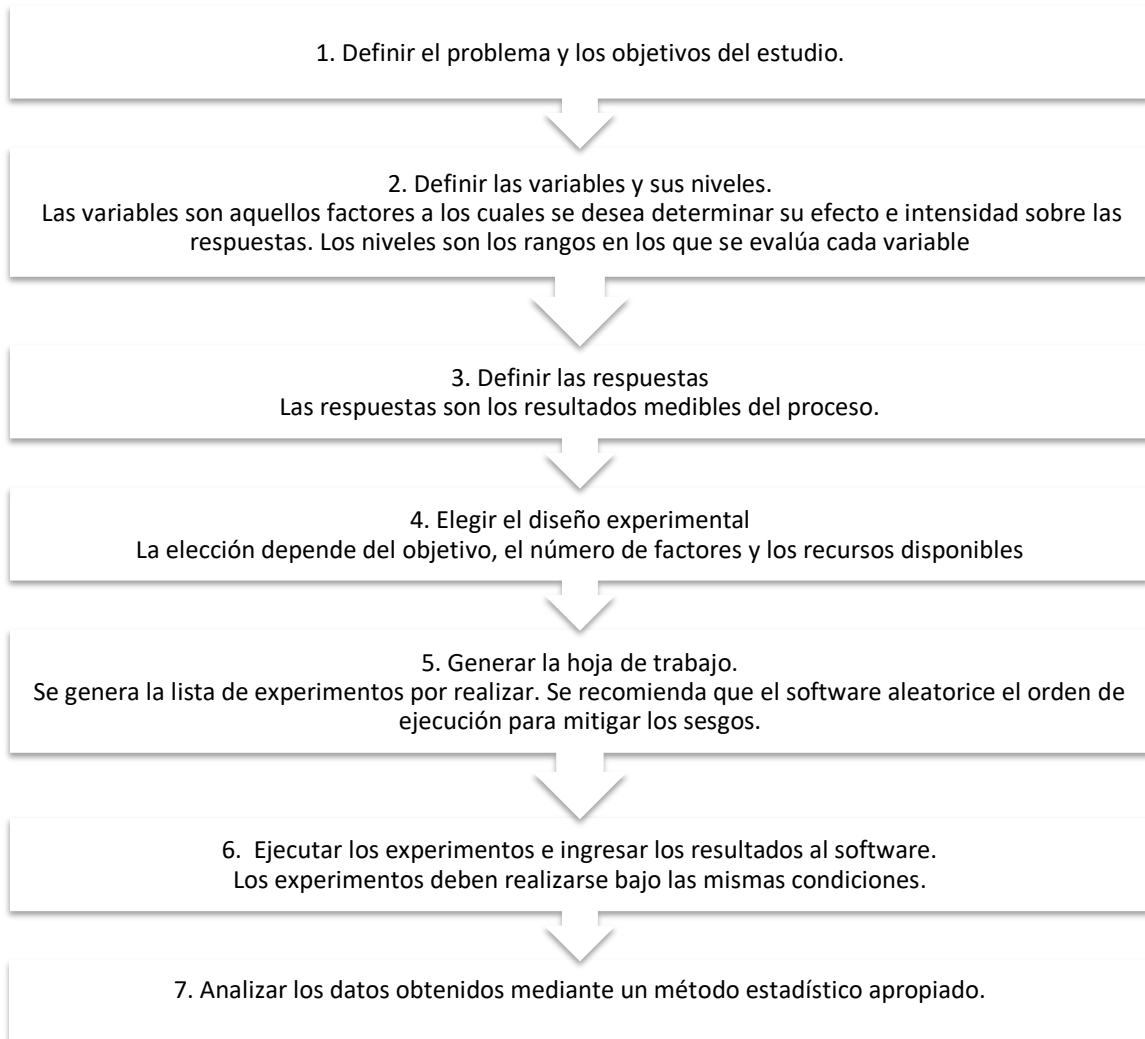


Figura 1. Flujo de trabajo para el desarrollo de un diseño experimental. Elaboración propia en base a Weissman S, Anderson N (15).

El Diseño de Experimentos permite estudiar múltiples factores de forma simultánea, sistemática y rápida, puede ayudar a reducir los costos de investigación y hace que el proceso y el producto sean más robustos (15, 16). Esto lo convierte en una herramienta versátil, muy útil en procesos de optimización de sistemas al establecer solidez en la relación entre las variables y factores de entrada y las respuestas de salida (16).

1.2.1.1 Tipos de diseños experimentales

Existe una amplia gama de tipos de diseños experimentales. En la Tabla 1 se describen los modelos comúnmente utilizados, sus objetivos y aplicaciones.

Tabla 1. Tipos de diseños experimentales

Tipo de diseño experimental	Modelo	Objetivo	Aplicaciones / Ventajas
Diseño de Plackett-Burman (PBD)	Modelo lineal y de interacción	Cribado	Se utiliza cuando se va a estudiar un gran número de factores y el diseño factorial fraccional (FFD) no es aplicable.
Diseño factorial fraccional (FFD)	Modelo lineal y de interacción	Cribado y / u optimización	Se utiliza cuando se va a estudiar un gran número de factores.
Diseño factorial completo (FD)	Modelo lineal y de interacción	Cribado y / u optimización	Examinar los efectos principales e interactivos.
Diseño compuesto central (CCD)	Modelo cuadrático y de interacción	Mejoramiento	Examinar los efectos principales e interactivos. Ejecuciones experimentales menores que FFD / FD.
Diseño Box-Behnken (BBD)	Modelo cuadrático y de interacción	Mejoramiento	Se pueden estudiar efectos no lineales.
Diseño de mezcla: celosía simple	Modelo de mezcla	Mejoramiento	Estudio de múltiples componentes o factores o atributos de los materiales.
Diseño de mezcla - Centorid simple	Modelo de mezcla	Mejoramiento	Estudio de múltiples componentes o factores o atributos de los materiales.
Diseño de mezcla: mezcla restringida	Modelo de mezcla	Mejoramiento	Estudio de múltiples componentes o factores o atributos de los materiales.
Diseño D-óptimo	Modelo hecho a medida	Optimización de procesos o productos de gran nivel	Minimizar la varianza de los parámetros.

Tomado de Dhoot A, Fernandes G, Naha A, Rathnanand M, Kumar L (11).

1.2.1.2 Análisis de varianza ANOVA como método estadístico para el análisis de datos

Los modelos de ANOVA o *Analysis of Variance* permiten analizar datos procedentes de diseños con una o más variables independientes cualitativas, que corresponden a los factores y sus respectivos niveles, y una variable dependiente cuantitativa que sería la respuesta (17). Los modelos ANOVA comparan los valores medios que toma la variable dependiente en N poblaciones en las que los niveles de los factores son distintos, y así determina si existen diferencias significativas según dichos niveles o si, por el contrario, la respuesta en cada población es independiente de los niveles de factores (18).

Los modelos de ANOVA se pueden clasificar dependiendo de los siguientes criterios (18):

- Número de factores: si posee un factor se le denomina “Análisis de un factor” pero si consta de dos más factores se le denomina “Diseño Factorial”
- Número de niveles: esta clasificación se basa en la forma de establecer los niveles, siendo un ANOVA de efectos fijos cuando el investigador plantea únicamente los niveles del factor que realmente interesa estudiar, y un ANOVA de efectos aleatorios cuando los niveles se seleccionan aleatoriamente de entre todos los posibles.

Uno de los diseños factoriales más utilizados es el Modelo Lineal General Univariante (MLGU). Este proporciona un análisis de regresión y un análisis de varianza para una variable dependiente mediante uno o más factores o variables. Este análisis permite además analizar los efectos individuales de los factores sobre la respuesta y también estudiar su interacción (19).

El MLGU permite evaluar, mediante el valor P estadístico y el Valor F, si las hipótesis nulas planteadas son rechazadas o aceptadas. Como se está evaluando el efecto individual de cada factor y el efecto de la interacción, se plantea una hipótesis nula para cada factor y otra para evaluar el efecto combinado, en donde se supone que dichos factores no tienen efecto sobre la respuesta (19). Estas hipótesis se rechazan cuando el valor P estadístico es menor a 0,05 o 0,01, dependiendo del nivel de significancia establecido, y se verifica al observar el valor F obtenido, el cual debe ser menor al F tabulado para rechazar la hipótesis nula (18).

1.2.2 Conocimiento previo (*Prior knowledge*)

El término *prior knowledge* se puede definir como la información, hechos, descripciones y habilidades que se adquieren a través de la experiencia (9). Se trata del conocimiento que se tiene sobre un producto o proceso que no se encuentra en la literatura o disponible públicamente, el cual se recomienda documentar y mantener internamente dado que igual se considera una fuente de información importante en la gestión del conocimiento del producto o proceso (20).

Este término se utiliza en presentaciones reglamentarias como una opción legítima para explicar o justificar la toma de decisiones sin justificaciones científicas (9). En las guías de la ICH, el término se presenta como el posible medio para la identificación de atributos del material y los parámetros del proceso que pueden tener un efecto en los CQA del producto, así como un método viable para clasificar variables al realizar los análisis de riesgos (2).

1.2.3 Gestión del Riesgo de Calidad (Risk Assessment, RA)

La gestión de riesgos es un método organizado para la evaluación, regulación y análisis de riesgos de la calidad de la formulación, prevista a lo largo del proceso de desarrollo del producto (2). Ayuda a comprender la influencia de las variables del proceso y los rangos dentro de los cuales se puede lograr una calidad constante (20).

El proceso de gestión de riesgo consta de varios pasos, a saber (20):

- i. Valoración del riesgo. Se identifica el riesgo, luego se analiza y se evalúa acorde a los criterios de riesgo establecidos.
- ii. Control del riesgo. Consiste en la toma de decisiones para reducir y/o aceptar riesgos. Esto se puede realizar mediante el análisis de costos y beneficios, para comprender el nivel óptimo de control de riesgos.
- iii. Comunicación del riesgo. Consiste en compartir la información adquirida sobre los riesgos entre los responsables de tomar decisiones y las otras partes del equipo. El resultado del proceso de gestión de riesgos debe documentarse correctamente.
- iv. Revisión del riesgo. En esta última etapa, se realiza una revisión de los resultados del proceso de gestión de riesgos para tener en cuenta los nuevos conocimientos y experiencias en las situaciones y eventos que lo ameriten.

Algunas de las herramientas recomendadas en la ICH 9 para la gestión de riesgos son el Modo de Falla y Análisis de Efectos (Failure Mode Effects Analysis, FMEA), el Diagrama de Espina de Pez de Ishikawa, el Análisis de Árbol de Fallas (Fault Tree Analysis, FTA) y el Análisis de Operabilidad de Peligros (Hazard Operability Analysis, HAZOP) (20).

2. QbD aplicado a la preformulación: diseño y desarrollo del producto

El diseño y desarrollo de un producto con un QTTP favorable, requiere la adecuada comprensión y de las propiedades biofarmacéuticas del principio activo, de tipo físicas, químicas y biológicas (21). Algunos ejemplos de propiedades físicas, químicas y biológicas que pueden ser estudiadas son el tamaño y distribución de partículas del principio activo, la solubilidad acuosa, los puntos de fusión, el polimorfismo (si lo presentara), pka, la estabilidad fotolítica y oxidativa, el coeficiente de partición y la permeabilidad o biodisponibilidad oral (4, 10). También, la ICH8 sugiere el análisis de compatibilidad del principio activo con los excipientes en etapas tempranas del desarrollo del producto (2, 4).

2.1 Solubilidad y permeabilidad

El Sistema de Clasificación Biofarmacéutica (BCS, *Biopharmaceutical Classification System*) categoriza los principios activos en cuatro grupos de acuerdo a su solubilidad en medio acuoso y a su permeabilidad de la membrana intestinal (22), siendo la clase I altamente soluble y altamente permeable, II con baja solubilidad y altamente permeable, la clase III altamente soluble y con baja permeabilidad y la clase IV con baja solubilidad y baja permeabilidad (23). Esta clasificación permite conocer el perfil del principio activo y sus limitaciones a la hora de formular.

Por otro lado, la solubilidad experimental del principio activo viene indicada en las especificaciones del Certificado de Análisis del Fabricante para cada lote; la cual, a su vez, se debe analizar en el momento de su ingreso por el Departamento de Calidad para verificar que cumpla con las especificaciones previamente determinadas.

2.2 Distribución del tamaño de partícula

La distribución del tamaño de partícula indica qué tamaños de partículas están presentes y en qué proporciones. En formas farmacéuticas sólidas, este atributo es de suma importancia dado que influye en casi todas las operaciones unitarias del proceso de manufactura de tabletas. Asimismo, la velocidad de disolución, que es proporcional al área de superficie de los fármacos, depende en gran medida de la distribución del tamaño de partícula del principio activo (24). Esto incide en mayor medida en los principios activos con baja solubilidad, dado que su biodisponibilidad se ve influenciada principalmente por la disolución (25).

Existen distintos métodos que permiten determinar la distribución del tamaño de partícula de una sustancia. Uno de los más utilizados corresponde a la medición del tamaño de partículas por difracción láser, el cual se encuentra aprobado por la Farmacopea de los Estados Unidos (26) y estandarizada por la norma ISO 13320:2020 (27). La difracción láser mide la distribución del tamaño de las partículas al obtener la variación angular en la intensidad de la luz dispersada cuando un rayo láser pasa a través de una muestra de partículas dispersa. Dado que las partículas grandes dispersan la luz en ángulos pequeños con respecto al rayo láser y las partículas pequeñas dispersan la luz en ángulos grandes, se pueden analizar los datos de intensidad de dispersión angular para calcular el tamaño de las partículas responsables de crear el patrón de dispersión, utilizando la teoría de Mie de dispersión de luz (28, 29).

2.3 Polimorfismo

2.3.1 Conceptos generales del polimorfismo

Se entiende por polimorfismo la habilidad de un elemento o un compuesto de cristalizar de más de una manera, es decir, de poseer distintos arreglos en su estructura cristalina (30, 31).

A pesar de ser formas cristalinas del mismo compuesto químico puro, los polimorfos poseen distintas propiedades físicas y químicas debido a diferencias en la disposición y conformación de las moléculas en la red cristalina (32). Estas diferencias estructurales son, a su vez, producto de disparidades en la naturaleza de las interacciones no covalentes de las moléculas constituyentes en la red cristalina, de tipo puentes de hidrógeno, fuerzas de Van der Waals, enlaces π - π e interacciones electrostáticas (33).

En términos generales, el sistema tiende a moverse hacia un estado o forma polimórfica termodinámicamente más estable (33); sin embargo, las rutas hacia el estado final dependerán de la cinética y de otros factores que incluso pueden ser controlados como el medio de disolución, control de temperatura, saturación, entre otras (34). Es por esto que se pueden observar dos o más polimorfos y estados metaestables para distintas sustancias.

Una de las primeras teorías en describir las transformaciones polimórficas es La ley de los Estados Ostwald, en donde se establece que *"... al salir de cualquier estado y pasar a uno más estable, no se busca el más estable en las condiciones existentes, sino el siguiente, y la forma que se pueda lograr con la menor pérdida posible de energía libre"* (35); es decir, cuando el sistema sale de cualquier estado, la transición ocurre a uno más estable, no al más estable de todos, sino al más cercano, bajo una condición dada. Por otro lado, la teoría de la nucleación compara la tasa de nucleación de la forma metaestable y la forma estable mediante la ecuación de Arrhenius (36). Estas teorías, en conjunto con otros términos que explican fenómenos más específicos como la nucleación cruzada (37) y la nucleación bidimensional heterogénea (38); confieren la posibilidad de identificar y preparar, acorde a lo que la sustancia permita, las formas polimórficas deseadas con fines investigativos o industriales.

Independientemente del uso o necesidad que exista, conocer la estabilidad termodinámica de los polimorfos es de suma importancia para el adecuado control y desarrollo de procesos. Para ello, se ha establecido una clasificación en donde se puede determinar la relación de dos polimorfos como "enantiotrópica", en donde una forma es estable por debajo de la temperatura de transición y la otra forma es estable por encima de la temperatura de transición o "monotrópica", en donde un polimorfo

es estable en todo el rango de temperatura (34, 38). Estas denominaciones se detallan en la Tabla 2, en conjunto con las reglas termodinámicas más comunes que las describen.

Tabla 2. Reglas termodinámicas para determinar la estabilidad termodinámica relativa y las relaciones termodinámicas de un sistema dimórfico

Regla termodinámica	Descripción
Regla de calor de transición	Los polimorfos son enantiotrópicos si se observa una transición de calor endotérmica de la forma de menor punto de fusión a la forma de mayor punto de fusión. Los polimorfos son monotrópicos si se observa una transición exotérmica de la forma de menor punto de fusión a la forma de mayor punto de fusión
Regla de calor de fusión	Los polimorfos son enantiotrópicos si la forma de bajo punto de fusión tiene mayor calor de fusión. De lo contrario, son monotrópicos
Regla de entropía de fusión.	Los polimorfos son enantiotrópicos si la forma de mayor punto de fusión tiene la menor entropía de fusión. De lo contrario, son monotrópicos
Regla de capacidad calorífica	Los polimorfos son enantiotrópicos si la forma de mayor punto de fusión posee mayor capacidad calorífica que la forma de menor punto de fusión a una temperatura determinada.
Regla de solubilidad	Si el polimorfo de mayor punto de fusión tiene mayor solubilidad sobre la temperatura de transición, los polimorfos son enantiotrópicos. En los sistemas monotrópicos, la forma con punto de fusión más alta tendrá una menor solubilidad

Tomado de Lee E (34), Burger A, Ramberger R (39) y Burger A, Ramberger R (40).

Teniendo en consideración las reglas termodinámicas que describen las relaciones entre los polimorfos enantiotrópicos y los monotrópicos, se espera entonces los siguientes comportamientos (39, 40):

- A. Las formas metaestables siempre se pueden convertir a la forma estable en estado sólido.
- B. Los pares enantiotrópicos siempre se pueden interconvertir en estado sólido cambiando la temperatura.
- C. Los pares monotrópicos nunca se pueden interconvertir en el estado sólido simplemente cambiando la temperatura; se necesita que estén en estado líquido o en solución.

2.3.2 Métodos instrumentales para el análisis e identificación de polimorfos

La identificación de la estructura cristalina de polimorfos se puede realizar mediante distintos métodos instrumentales como la Difracción de Rayos X (XRD, *X-ray Diffraction*), la Calorimetría de Barrido Diferencial (DSC, *Differential Scanning Calorimetry*), Análisis Termogravimétrico (TGA, *Thermogravimetric Analysis*), Espectroscopía Infrarroja por Transformada de Fourier (FTIR, *Fourier Transform Infrared*), Espectroscopía Raman, XRD Monocristalino, Espectroscopia de Resonancia Magnética Nuclear en Estado Sólido, entre otras (41, 42).

En la técnica de XRD, la muestra se irradia con un haz de luz monocromático, el cual incide en el cristal y se difracta en un patrón determinado, que va a depender de la estructura interna de dicho cristal (43, 44). Dado que, como se mencionó en apartados anteriores, los polimorfos difieren entre sí en cuanto a la disposición y conformación de las moléculas en la red cristalina, se va a obtener un espectro característico para cada modificación (45).

El análisis DSC es una técnica utilizada para estudiar eventos térmicos relacionados con la absorción y liberación de energía, como el punto de fusión, la cristalización y la transformación de estados sólidos. Cuando una muestra experimenta un evento térmico, la capacidad calorífica cambia, y este cambio se observa como un pico endotérmico o exotérmico (46). Dado que las interacciones no covalentes influyen en los mecanismos por los cuales las moléculas de la red cristalina disipan el calor (33), los polimorfos presentan eventos térmicos particulares con los cuales se pueden identificar.

2.4 Compatibilidad del principio activo con excipientes

Los excipientes son ingredientes farmacológicamente inertes que se agregan de manera intencional a un producto farmacéutico para diversas funciones, como mejorar el volumen o tamaño de la forma de dosificación, permitir la desintegración de formas de dosificación sólidas, unir partículas, proveer lubricación durante el procesamiento, enmascarar el sabor, modificar la liberación del fármaco, entre otras (47). Dado que se encuentran íntimamente mezclados con el principio activo, se recomienda realizar estudios de compatibilidad para determinar si existen interacciones físicas o químicas entre ellos, y así facilitar la predicción temprana de la estabilidad del producto (2).

2.4.1 Incompatibilidades generales de distintos excipientes

A continuación, se mencionan algunas de las incompatibilidades reportadas en distintos tipos de excipientes que son de interés para este trabajo.

2.4.1.1 Incompatibilidades con sacáridos

Los sacáridos son compuestos orgánicos ampliamente utilizados en el desarrollo de formas farmacéuticas, principalmente orales. Ocurre que los monosacáridos y algunos disacáridos, oligosacáridos y polisacáridos poseen un grupo carbonilo o grupo reductor que reacciona con grupos amino, lo que genera diversos productos de degradación como el fármaco n-formilado y melanoidinas poliméricas marrones (48, 49). A esta reacción se le conoce como “reacción de Maillard” y se ha visto en mayor medida en azúcares reductores como lactosa y dextrosa (50).

2.4.1.2 Incompatibilidades con estearatos

Los estearatos más utilizados son el estearato de magnesio y el ácido esteárico. Se ha reportado que el estearato de magnesio con impurezas de óxido de magnesio crea un ambiente alcalino que propicia la degradación de fármacos, especialmente de moléculas susceptibles a las bases (51); además, se ha visto degradación de fármacos mediada por la presencia de iones de magnesio (52). Referente al ácido esteárico, este excipiente es incompatible con la mayoría de los hidróxidos metálicos y puede ser incompatible con los agentes oxidantes (47).

2.4.1.3 Incompatibilidades con almidones

Se tiene registro que el almidón puede estar involucrado en reacciones mediadas por la humedad, puede adsorber medicamentos y puede reaccionar con el formaldehído, lo cual disminuye su funcionalidad como desintegrante (53, 54). Con respecto al almidón glicolato sódico, se han observado fenómenos de adsorción de fármacos débilmente básicos y sus sales debido a interacciones electrostáticas (55).

2.4.1.4 Incompatibilidades con polivinilpirrolidona (PVP) y crospovidona.

El PVP es un excipiente sintético hidrófilo que se usa comúnmente como aglutinante y formador de películas en la fabricación de tabletas (56). Por otra parte, la crospovidona es la forma insoluble de polivinilpirrolidona y se usa principalmente como desintegrante, aglutinante y solubilizante de ciertos principios activos como los esteroides (57).

Se ha reportado que las impurezas de peróxidos en la crospovidona y la povidona contribuyen a la formación de productos de degradación mediante reacciones de oxidación (58). Además, han ocurrido

fenómenos de adición nucleofílica del PVP a aminoácidos y péptidos (59) e hidrólisis de medicamentos sensibles a la humedad.

2.4.1.5 Incompatibilidades con Celulosa Microcristalina

En el caso de la celulosa microcristalina, se han observado fenómenos de adsorción de fármacos básicos (60) e incompatibilidades inespecíficas debido a la capacidad de formación de puentes de hidrógeno (61).

2.4.2 Métodos para la evaluación de compatibilidad entre un principio activo y un excipiente

La compatibilidad entre el principio activo y un excipiente puede llevarse a cabo mediante el análisis de mezclas binarias. Estas corresponden a mezclas entre el excipiente y el principio activo, en la proporción 1:1 generalmente, con o sin agua añadida (62). El análisis de las mezclas binarias se puede realizar utilizando XRD, DSC, Espectrometría Infrarroja, TGA, Espectroscopía Raman, microscopía electrónica de barrido (SEM) entre otras (63).

Para la interpretación del DSC, se supone que las propiedades térmicas obtenidas (punto de fusión y cambio de entalpía) de las mezclas son la suma de los componentes individuales si los componentes son compatibles entre sí. De manera que la desaparición, aparición, cambio o desplazamiento de picos pueden representar alguna incompatibilidad (64).

Por otro lado, la interpretación de XRD se basa en que los patrones de difracción de rayos X son únicas para cada cristal (43, 44). De modo que, si los picos desaparecen o la intensidad de la señal cambia al comparar el difractograma de una mezcla contra la de sus componentes individuales, podría indicar la presencia de interacciones (64).

Con respecto a la espectrometría infrarroja, esta técnica es bastante útil en la identificación del enlace químico o la estructura molecular de los materiales, basada en la absorción en la región infrarroja del espectro electromagnético (65). Por lo tanto, se puede determinar la existencia de interacciones, deshidratación o formación de hidratos, cambios morfológicos o cambios entre amorfos y cristalinos (64).

3. QdB aplicado a la formulación: diseño y comprensión de procesos

3.1 QTTP y TTP en tabletas de liberación inmediata

El establecimiento del TTP de una tableta de liberación inmediata dependerá principalmente del estudio del producto de referencia en el caso de medicamentos genéricos (2). Algunos criterios podrían ser la forma farmacéutica, fuerza de dosificación, indicación terapéutica y composición del producto de referencia (4).

Por otro lado, el QTTP es un perfil prediseñado de las tabletas que se quieren generar, y como tal, depende no solo del producto de referencia sino también de límites establecidos en documentos oficiales como la USP para esta forma farmacéutica (4, 66). A continuación, se definirán algunos de estos criterios.

- 3.1.1 Uniformidad de contenido.** Esta prueba permite evaluar de manera individual el contenido de principio activo en un número de comprimidos para conocer si el contenido individual está conforme a los límites establecidos (67).
- 3.1.2 Potencia.** En este ensayo permite realizar una determinación cuantitativa del contenido del principio activo en la forma dosificada (68).
- 3.1.3 Desintegración.** Con esta prueba se puede conocer el tiempo que tardan las tabletas en desintegrarse cuando se les coloca en un medio líquido en las condiciones experimentales, sea agua u otra solución especificada (69)
- 3.1.4 Disolución.** Esta prueba determina la velocidad a la cual el fármaco se libera de la forma de dosificación (68).

3.2 CQA en tabletas de liberación inmediata

Algunos de los atributos críticos de calidad en tabletas de liberación inmediata se mencionan en la Figura 2.

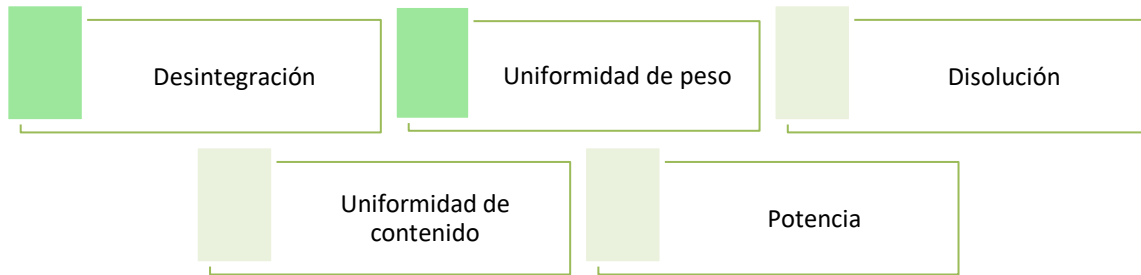


Figura 2. Atributos críticos de calidad para las tabletas. Elaboración propia en base a Yu L, Amidon G, Khan M, Hoag S, Polli J, Raju G et al (9)

3.3 Desarrollo de la fórmula cuali-cuantitativa de tabletas de liberación inmediata

3.3.1 Elección de excipientes y sus respectivas proporciones

Los excipientes se utilizan en prácticamente todos los productos farmacéuticos, lo que conlleva a que el desarrollo, la fabricación y el rendimiento de las formas de dosificación farmacéuticas dependan en gran medida de sus propiedades físicas y químicas (70).

La elección de excipientes empieza por la revisión de las distintas opciones con las que se cuenta acorde a su categoría funcional. La categoría funcional del excipiente refiere al propósito o función que cumple un excipiente en una formulación, la cual; además, posee un el mecanismo funcional que debe conocerse con claridad para el adecuado desarrollo de productos. (71).

El capítulo de la USP Rendimiento de excipientes <1059> y en el Foro de la USP Estímulos para el proceso de revisión: Propuesta de nuevo capítulo de información general de la USP, Rendimiento de excipientes <1059> (71), se establece una clasificación de excipientes acorde a su categoría funcional, en donde se realiza una descripción de dicha categoría y del mecanismo funcional. La Tabla 3 proporciona esta información.

Tabla 3. Descripción de las categorías funcionales de los excipientes utilizados para la elaboración de tabletas de liberación inmediata, excipientes más comunes y su mecanismo funcional.

Categoría funcional y ejemplos de excipientes	Descripción	Mecanismo funcional
<p>Diluentes (lactosa anhidra y monohidratada, celulosa microcristalina, dextratos, manitol)</p>	<p>Dan volumen y aumentan el peso de la tableta. El diluyente puede comprender una proporción importante de la tableta, por lo cual su fabricación y rendimiento exitoso y robustos se ven altamente influenciados por este excipiente.</p>	<p>Impartir propiedades deseables de fabricación (fluidez, resistencia a la compactación de la tableta, formación de gránulos húmedos o secos y homogeneidad) y rendimiento (uniformidad de contenido, desintegración, disolución, integridad de la tableta, friabilidad y estabilidad física y química).</p>
<p>Aglutinantes (carboximetil celulosa sódica, copovidona, gelatina, hipromelosa, maltosa, metilcelulosa, povidona)</p>	<p>Se encargan de facilitar la aglomeración del polvo en gránulos durante la mezcla con un fluido de granulación como agua, mezclas hidroalcohólicas u otros disolventes. Puede añadirse disuelto o dispersarse en el líquido de granulación o mezclarse en estado seco con otros componentes.</p>	<p>Tras la adición de líquido granulante, los aglutinantes facilitan la producción de gránulos húmedos (aglomerados) alterando la adhesión entre partículas. También pueden modificar las propiedades interfaciales, la viscosidad y / u otras propiedades. Durante el secado, pueden producir puentes sólidos que producen una resistencia significativa de los gránulos secos residuales.</p>
<p>Desintegrantes No iónicos: Crospovidona, metilcelulosa, almidón, almidón pregelatinizado Iónicos: croscarmelosa sódica, glicolato sódico de almidón, alginato de calcio.</p>	<p>Son adicionados para promover la rápida desintegración de la tableta. Cuando entran en contacto con líquido, absorben el líquido y se empiezan a hinchar o a formar geles. Esto hace que la estructura de la tableta se rompa y se desintegre, produciendo un aumento de superficies para una mejor disolución del fármaco.</p>	<p>La capacidad de interactuar fuertemente con el agua es esencial para la función de desintegración. Cuatro mecanismos principales describen la función de los diversos desintegrantes: acción capilar y aumento de volumen por hinchazón (<i>wicking and swelling</i>) y por deformación y repulsión. En las formulaciones de tabletas, la función de los desintegrantes se describe mejor como una combinación de dos o más de estos efectos. El inicio y el grado de las acciones logradas dependen de no solo del desintegrante sino también de parámetros importantes del comprimido como la dureza y la porosidad.</p>

<p>Deslizantes y/o antiaglutinantes Deslizantes: Dióxido de silicio coloidal, talco “Anticaking” o antiaglutinantes: silicato de calcio y silicato de magnesio.</p>	<p>Los agentes deslizantes y antiaglutinantes se utilizan para promover el flujo del polvo y reducir el apelmazamiento o aglutinación que puede ocurrir cuando los polvos se almacenan a granel. Además, reducen la incidencia de formación de puentes durante el vaciado de las tolvas de polvo y durante el procesamiento del polvo.</p>	<p>Se estima que los deslizantes funcionan mediante un efecto combinado de adsorción en la superficie de partículas más grandes y reducción de las fuerzas adhesivas y cohesivas entre partículas, lo que permite que las partículas se muevan más fácilmente entre sí. Además, los deslizantes pueden dispersarse entre partículas más grandes y, por lo tanto, pueden reducir la fricción entre esas partículas. Los anticaking podrían reducir la aglutinación al actuar absorbiendo la humedad libre que, de otro modo, permitiría el desarrollo de puentes partículas-partículas que están implicados en los fenómenos de apelmazamiento.</p>
<p>Lubricantes Estearato de magnesio, ácido esteárico, talco.</p>	<p>Los lubricantes se utilizan para reducir las fuerzas de fricción entre partículas y entre las partículas y las superficies de contacto metálicas de los equipos de fabricación, como punzones y matrices para comprimidos.</p>	<p>Los lubricantes de contorno (<i>boundary lubricants</i>) funcionan adhiriéndose a superficies sólidas (gránulos y partes de máquinas) y reduciendo la fricción partícula-partícula o la fricción partícula-metal.</p> <p>Los lubricantes de película fluida (<i>fluid-film lubricants</i>) se derriten bajo presión y crean una delgada película fluida alrededor de las partículas, en la superficie de los punzones y matrices, lo que ayuda a reducir la fricción. Estos se vuelven a solidificar después de eliminar la presión. Los lubricantes líquidos se liberan de los gránulos bajo presión y también crean una película fluida. Sin embargo, no se vuelven a solidificar cuando se elimina la presión, sino que se reabsorben o redistribuyen a través de la matriz de la tableta con el transcurso del tiempo.</p>
<p>Tensioactivos No iónicos: ésteres de poliol, polisorbato 20, 60 y 80 Iónicos: lauril sulfato sódico</p>	<p>Son moléculas anfifílicas utilizadas como agentes emulsionantes, humectantes o solubilizantes.</p>	<p>Las moléculas anfifílicas se adsorben en las interfaces gas-líquido, líquido-líquido y sólido-líquido, reduciendo así la interfaz. Esto permite la emulsificación y humectación. Por otra parte, la agregación o formación de micelas permite la solubilización de compuestos lipofílicos.</p>

Tomado de Farmacopea de los estados Unidos (71) y Foro de la Farmacopea de los Estados Unidos (72).

Una vez determinadas las posibles alternativas de excipientes, se recomienda realizar un análisis de compatibilidad entre dichos excipientes y el principio activo o los principios activos de interés. Los

estudios de compatibilidad con el principio activo permiten delimitar las opciones de excipientes que ofrecen estabilidad al principio activo (47, 73). Este paso es sumamente útil ya que se puede plantear una fórmula con mayor posibilidad de éxito.

Por otra parte, el planteamiento de las proporciones de los excipientes se puede realizar acorde a libros oficiales y herramientas como el *Handbook of Pharmaceutical Excipients* (74), el cual ofrece información de cada excipiente y proporciones recomendadas, o la base de datos de la FDA "*Inactive Ingredient Database*" (75), en donde se proporciona información sobre las proporciones de los excipientes que están presentes en los productos farmacéuticos aprobados por la FDA. No obstante, el uso del diseño de experimentos suele ser la forma más acertada de conseguirlo (76).

3.3.2 Método de manufactura

Las tabletas son la forma farmacéutica más utilizada. Esto se debe principalmente a que su administración resulta cómoda y conveniente para el paciente, a que su dosificación es precisa y a que el producto es altamente rentable (77)

Las tabletas se fabrican aplicando presión a la mezcla de los principios activos con los excipientes, esto mediante una máquina tableteadora, la cual primero distribuye una cantidad de polvos determinada a una matriz y luego la comprime utilizando un punzón (78). La mezcla de polvos debe tener excelente flujo y compactibilidad para obtener las tabletas deseadas. Si la mezcla del principio activo y los excipientes tuviese inicialmente dichas características, se obtendría el comprimido a partir de una compresión directa (79). Este proceso es el más rápido y fácil de controlar.

No obstante, la mayoría de mezclas no poseen las características de flujo y compactibilidad necesarios para la compresión directa; de modo que se debe aplicar un proceso distinto llamado granulación, el cual permite mejorar el flujo, la uniformidad del contenido, las características de compresión y el perfil de liberación del fármaco; además de reducir el potencial de segregación y polvo (80). En este método, primero se mezcla el principio activo con una selección de excipientes y se hace uso de un aglutinante, ya sea utilizando una solución líquida (granulación húmeda) o sin solución líquida (granulación seca), para formar gránulos (4, 79). Después, se procede a secar o a compactar (dependiendo de si se trata de granulación húmeda o seca) y moler el granulado, para luego añadir los excipientes extragranulares y comprimir.

En la Figura 3 se observa un esquema de los pasos básicos para la fabricación de tabletas de granulación húmeda, granulación seca y compresión directa.

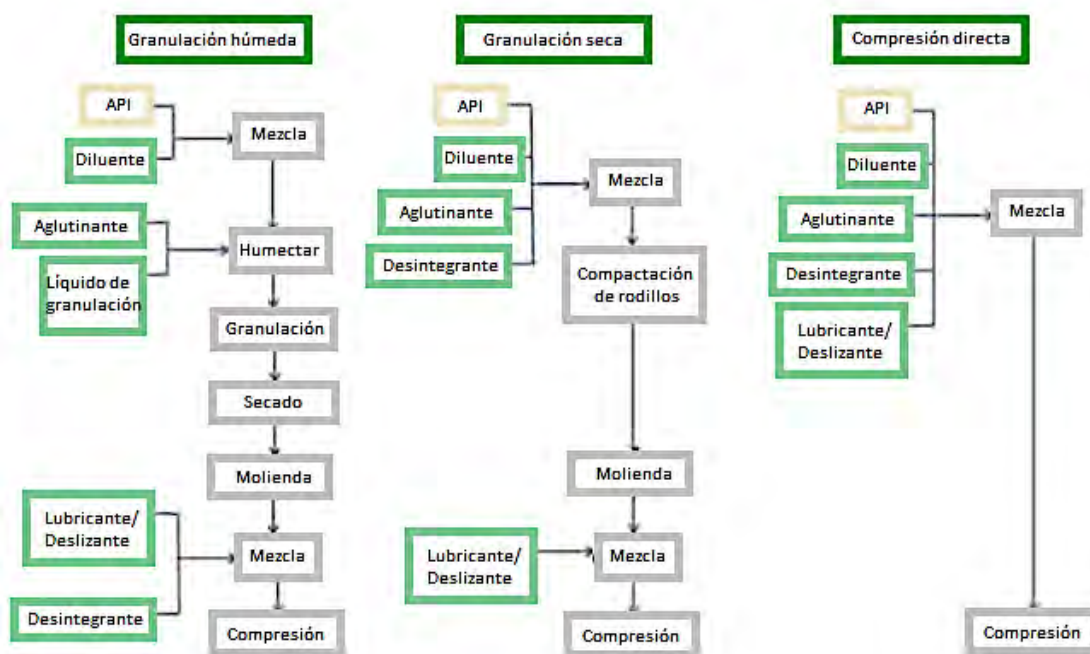


Figura 3. Esquema de los pasos básicos para la fabricación de tabletas de granulación húmeda, granulación seca y compresión directa. Elaboración propia en base a Mangal S, Larson I, Meiser F, Morton D (81).

3.3.3 Pruebas físicas de control en el proceso de manufactura de tabletas

La evaluación de pruebas físicas durante el proceso de manufactura responde a la necesidad de controlar aspectos que influyen principalmente en la compresión del granulado y en el perfil de calidad del producto deseado. Estas se realizan al granulado antes de comprimirlo y a las tabletas.

3.3.3.1 Pruebas físicas realizadas al granulado

i. Prueba de densidad aparente y densidad por golpeteo

Acorde a lo establecido por la USP en el capítulo <616>, interacciones entre las partículas que afectan las propiedades que determinan la densidad aparente de un polvo, también afectan el flujo del polvo, de modo que una comparación entre la densidad aparente y la densidad por asentamiento puede proporcionar información útil de estas interacciones en un polvo determinado (82).

La densidad aparente corresponde a la densidad obtenida al verter el polvo en un recipiente de medición, realizándolo de manera pasiva y sin generar modificaciones en el asentamiento de las partículas. La densidad por golpeteo o por asentamiento es obtenida después de “golpetear” el polvo mediante un dispositivo que levanta el polvo en el recipiente de medición y lo deja caer a una pequeña distancia, un número establecido de veces (82).

ii. Fluides

La caracterización de fluides de permite evaluar la aptitud de un polvo a la compresión (83). En la USP se menciona que el comportamiento del polvo es multifacético y esto complica conocer realmente su fluides, no obstante, los ensayos de determinación del ángulo de reposo y velocidad de flujo, así como la determinación del índice de Carr e índice de Hausner son métodos muy comunes en la literatura y bastante útiles (82).

La determinación del ángulo de reposo es una prueba que se basa en la medición del ángulo tridimensional que adopta un montículo de polvo en una cuando este fluye a través de una abertura a una altura determinada (82). Este ángulo va a variar dependiendo de la fricción entre las partículas y la resistencia al movimiento que presenten. Las propiedades del flujo acorde a su ángulo de reposo se presentan en la Tabla 4.

Tabla 4. Propiedades de flujo y sus correspondientes ángulos de reposo

Propiedades del Flujo	Ángulo de reposo (en grados)
Excelente	25-30
Bueno	31-35
Adecuado (no necesita ayuda)	36-40
Aceptable (pero puede demorarse)	41-45
Pobre (es necesario agitar o someter a vibración)	46-55
Muy pobre	56-65
Extremadamente pobre	>66

Tomado de Farmacopea de los Estados Unidos (82).

La velocidad de flujo a través de un orificio se mide como la masa que fluye a través del orificio de salida de un recipiente, como un embudo, en un tiempo determinado. De acuerdo a la USP, la velocidad de flujo es la manera más apropiada de determinar la fluides la de un polvo. No obstante, no se cuenta con una escala general para comparar el resultado (82), por lo que resulta más bien como un valor que permite comparar fluides entre lotes.

El índice de compresibilidad o Carr y el índice de Hausner son métodos sencillos para la predicción de las características de fluidez de los polvos. Ambos se calculan utilizando los valores de densidad aparente y densidad por golpeteo, por lo cual se consideran una medida indirecta del tamaño, la forma, la superficie, el contenido de humedad y la cohesión de los materiales (82). La tabla 5 relaciona la fluidez de un polvo con estos dos índices.

Tabla 5. Escala de fluidez acorde al índice de compresibilidad e índice de Hausner

Índice de compresibilidad (%)	Fluidez	Índice de Hausner
10	Excelente	1,00–1,11
11–15	Buena	1,12–1,18
16–20	Adecuada	1,19–1,25
21–25	Aceptable	1,26 –1,34
26–31	Pobre	1,35–1,45
32–37	Muy pobre	1,46–1,59
> 38	Extremadamente pobre	>60

Tomado de Farmacopea de los Estados Unidos (82).

iii. Distribución del tamaño de partícula por tamizado analítico

La estimación del tamaño de partícula por tamizado analítico permite clasificar los polvos y los gránulos de acuerdo a su tamaño mediante el uso de mallas de alambre, de aberturas casi cuadrangulares y que están sellada en la base de un recipiente cilíndrico abierto (83). El método consiste en apilar los tamices uno sobre el otro, encimándolos en orden ascendente de tamaño de orificio y luego colocar la muestra en el tamiz superior. Seguidamente, esta cascada de tamices se somete a agitación durante un tiempo normalizado y luego se determina con exactitud el peso del material retenido en cada tamiz. Por este método se calcula el peso y la proporción de polvo retenida en cada uno de los tamices. Dicho sea de paso, este procedimiento está diseñado para trabajar con polvos en donde al menos el 80% de las partículas supere los 75 mm (84).

iv. Pérdida por secado

La pérdida por secado permite determinar la cantidad de materia volátil de cualquier tipo que se elimina en las condiciones especificadas, que se traduce en conocer la humedad de la muestra.

Es importante determinar el porcentaje de humedad del granulado antes de la compresión, ya que si el producto está muy húmedo puede tener problemas de fluidez y atascamiento a las matrices de la máquina, y si por el contrario está muy seco, puede tener problemas de compresibilidad (85).

3.3.3.2 Pruebas físicas realizadas a las tabletas

Estas pruebas constituyen un control importante en el producto terminado. La mayoría se encuentran descritas en los capítulos generales de la Farmacopea de los Estados Unidos.

i. Dureza

La dureza es una medida de la resistencia a la rotura. Depende principalmente de la relación entre la altura del comprimido y el diámetro y la fuerza de compresión (86), por lo cual es un valor que va verse afectado de acuerdo al tipo de punzón utilizado para comprimir y al tonelaje.

ii. Friabilidad

La friabilidad corresponde al porcentaje de pérdida de peso del polvo de la superficie de las tabletas debido a la acción mecánica (68). Es un parámetro de interés dado que asegura que las tabletas puedan soportar procesos en donde se expongan a golpes, como por ejemplo la salida de la tableteadora, traslados, blisteo, entre otros. Para la mayoría de los productos se considera aceptable una pérdida media máxima de peso de no más de 1,0%.

iii. Desintegración

La prueba de desintegración permite determinar si las tabletas se desintegran dentro del tiempo establecido cuando se les coloca en un medio líquido en las condiciones experimentales especificadas, sea agua u otra solución especificada (69).

iv. Pérdida por secado

La prueba de pérdida por secado permite conocer el porcentaje de humedad de las tabletas, el cual va a depender del producto y de la estabilidad del mismo.

3.3.4 Pruebas de Control de Calidad realizadas a las tabletas

Estas pruebas permiten evaluar los atributos críticos de calidad o CQA, por lo cual el cumplimiento de las especificaciones de estos atributos es fundamental para asegurar la calidad del producto. Estos atributos se pueden definir considerando el QTPP del producto y *prior knowledge*.

i. Identificación

En este ensayo se identifica al principio activo al comparar las señales emitidas contra los resultados de un patrón, bajo igualdad de condiciones. De esta manera se puede asegurar que en efecto la señal obtenida corresponde a la sustancia de interés.

ii. Potencia

El ensayo de potencia o valoración permite conocer el porcentaje de principio activo presente en la tableta, para luego determinar si este porcentaje se encuentra conforme a la especificación.

iii. Uniformidad de contenido

Esta prueba se basa en la valoración del contenido individual de un fármaco o fármacos en un número de unidades de dosificación, para determinar si el contenido individual se encuentra dentro de los límites fijados (67).

iv. Disolución

En esta prueba se determina la cantidad de principio activo disuelto a un tiempo específico. Se cumplen los requisitos si la cantidad de ingrediente activo disuelto a partir de las unidades de dosificación analizadas se ajusta a la Tabla de Aceptación (Ver tabla 6) (87). La cantidad, Q, es la cantidad de ingrediente activo disuelta especificada en el método de análisis del producto terminado.

Tabla 6. Tabla de aceptación para la prueba de disolución de tabletas de liberación inmediata

Etapa	Cantidad analizada	Criterio de evaluación
S1	6	Ninguna unidad es menor que $Q + 5\%$
S2	6	El promedio de 12 unidades (S1 + S2) es igual o mayor que Q, y ninguna unidad es menor que $Q - 15\%$.
S3	12	El promedio de 24 unidades (S1 + S2 + S3) es igual o mayor que Q, no más de 2 unidades son menores que $Q - 15\%$, y ninguna unidad es menor que $Q - 25\%$.

Tomado de Farmacopea de los Estados Unidos (87).

Metodología

1. Establecimiento del TTP, QTTP

1.1 TTP

Primero, se estableció cuál era el producto de referencia mediante la búsqueda del principio activo en el Listado de Productos de Referencia del Ministerio de Salud (88).

Posteriormente, se definió El TTP en base al etiquetado de dicho producto de referencia. Se tomaron en cuenta los siguientes criterios: forma farmacéutica, fuerza de dosificación, acción farmacológica y composición de la tableta.

También, se realizó la lectura de distintas patentes del producto innovador para indagar más sobre aspectos del principio activo y el proceso de manufactura que reporta el fabricante del innovador.

1.2 QTTP

1.2.1 Se realizaron las siguientes pruebas al producto innovador para fines descriptivos:

i. Peso promedio

Se pesaron 10 unidades del producto de referencia utilizando una balanza semianalítica

ii. Espesor y diámetro

Se realizó a 10 núcleos, utilizando el durómetro Erweka, modelo TBH 125, serie 303162-4318.

iii. Forma farmacéutica y fuerza de dosificación

Se establecieron en base al etiquetado del producto de referencia.

iv. Desintegración

El procedimiento se realizó de acuerdo al método descrito en la USP para tabletas (69). Se colocaron 6 unidades del producto de referencia en el desintegrador Vanguard, modelo LIJ-1, serie 121208472, utilizando 900 mL de agua como medio, a una temperatura de $37 \pm 0,5$ °C. Se midió el tiempo al cual todas las unidades estuvieron completamente desintegradas.

v. Disolución.

Esta prueba forma parte de los métodos internos de la empresa Calox de Costa Rica, por lo cual se hará una descripción muy general de dicho procedimiento.

Se analizaron seis unidades de un lote del producto de referencia, de acuerdo al método que se describe a continuación.

- Medio de disolución: Solución amortiguadora pH 4,5 con 0,4% de laurilsulfato de sodio, 900 mL
- Aparato #2: Paletas
- Velocidad: 75 rpm
- Tiempo: 30 minutos

Las muestras se analizaron posteriormente en HPLC bajo las siguientes condiciones cromatográficas

- Columna: C₁₈ de 15 cm x 4.6 mm de 5 µm
- Fase móvil: buffer de fosfatos ajustado a pH 3,0: acetonitrilo, en proporción (70:30).
- Flujo de la fase móvil: 1 mL/min
- Temperatura: 30°C
- Volumen de inyección: 20 µL
- Detección: UV 250 nm

1.2.2 Posteriormente, se determinó el QTTP al analizar cuáles características obtenidas a partir de las pruebas realizadas al producto innovador y cuáles límites establecidos en documentos oficiales para esta forma farmacéutica se consideran necesarias para asegurar la calidad del producto.

2. Caracterización del principio activo

En base a los datos obtenidos en la sección anterior, se decidió ampliar la información referente a la solubilidad, clasificación BSC, distribución de tamaño de partícula y polimorfismo del principio activo. Esto mediante la búsqueda en archivos de recepción de materias primas de la empresa Calox de Costa Rica y fuentes bibliográficas.

3. Identificación del Polimorfo presente en la materia prima del principio activo

La identificación del polimorfo presente en la materia prima del principio activo se realizó mediante los análisis de Difracción de Rayos X, Espectroscopía Infrarroja y Análisis Térmico por Calorimetría Diferencial de Barrido. Estos análisis fueron realizados por el Instituto de Investigaciones Farmacéuticas (INIFAR). El INIFAR empleó una metodología propia del Laboratorio para cada una de las pruebas, las cual se describe a continuación.

3.1 Análisis de Difracción de Rayos X (XRD)

- Equipo: difractómetro marca Malvern Panalytical, modelo Aeris.
- Método de preparación de muestras: *back-loading*, en portamuestras de 27 mm de diámetro.
- Temperatura: 25°C
- Fuente de ánodo de cobre $K\alpha$ (1,54060 Å)
- Filtro de níquel.
- Análisis continuo a un tamaño de paso (*step size*) de 0,0110 °2 θ , y un tiempo de tamaño de paso de 48,1950 s.

3.2 Espectroscopía Infrarroja (IR)

- Equipo: espectrómetro marca Thermo Scientific, modelo Nicolet iS 5 FTIR
- Rango de 400 a 4000 cm^{-1}
- Número de barridos: 36
- Resolución: 4 cm^{-1}
- Temperatura: 24°C
- Humedad relativa: 40%

3.3 Análisis Térmico por Calorimetría Diferencial de Barrido (DSC)

- Equipos: DSC 3+ Mettler Toledo.
- Portamuestras: crisoles de aluminio estándar de 40 μL .
- Procedimiento: para la etapa de calentamiento se inició desde la temperatura ambiente hasta la temperatura máxima indicada para cada muestra (260°C o 300°C), la segunda etapa consistió en un mantenimiento isotérmico por 5 minutos en la temperatura máxima indicada para la muestra.
- Velocidad de calentamiento: 10°C min^{-1}

4 Análisis de compatibilidad del principio activo con distintos excipientes

4.1 Elección de los excipientes utilizados en las mezclas binarias

La elección de los excipientes utilizados en las mezclas binarias se realizó en base a los excipientes utilizados por el innovador y al menos 1 excipiente más de cada categoría funcional. En la Tabla 7 se indican los excipientes elegidos para el análisis y la categoría funcional a la que pertenecen.

Tabla 7. Excipientes utilizados en las mezclas binarias y categorías funcionales a las cuales pertenecen.

Codificación	Excipiente	Categoría Funcional
001	Celulosa microcristalina	Diluyente
002	Estearato de magnesio	Lubricante antiadherente y antifricción
003	Calcio fosfato dibásico dihidratado	Diluyente
004	Polisorbato 80	Tensioactivo no iónico
005	Lactosa monohidratada	Diluyente
006	Sodio lauril sulfato	Tensioactivo aniónico
007	Copovidona S630	Aglutinante
008	Dióxido de silicio coloidal	Deslizante
009	Polivinilpirrolidona-K30	Aglutinante
010	Croscarmelosa sódica	Desintegrante
011	Almidón glicolato sódico	Desintegrante
012	Sodio estearil fumarato	Lubricante antifricción
013	Hidroxipropilmetilcelulosa	Aglutinante
014	Polietilenglicol 400	Solvente, plastificante
015	Crospovidona	Desintegrante
016	Hidroxipropilcelulosa	Aglutinante en seco
017	Almidón de maíz	Diluyente/desintegrante
018	Almidón pregelatinizado	Diluyente/desintegrante
019	Manitol	Diluyente/aglutinante
020	Celulosa microcristalina silicificada	Diluyente
021	Dextratos	Diluyente
024	Polietilenglicol 6000	Solvente, plastificante

4.2 Elaboración de mezclas binarias

Se elaboraron mezclas binarias en la proporción 1:1 del principio activo con los excipientes de la Tabla IV. El procedimiento para la elaboración de las mezclas binarias se basó a lo descrito por Rojek B, Wesolowski M (89) y se describe a continuación:

- i. Pesar con exactitud 5 gramos de principio activo
- ii. Pesar con exactitud 5 gramos de excipiente.
- iii. Incorporar todo a un mortero y mezclar íntimamente con un pistilo por 5 minutos.

Las mezclas binarias con excipientes líquidos se realizaron de la siguiente manera:

- i. Pesar con exactitud 5 gramos de principio activo
- ii. Añadir una gota excipiente y mezclar íntimamente con mortero y pistilo.
- iii. Seguir añadiendo gotas de excipiente hasta conseguir un polvo hidratado.

4.3 Análisis de las mezclas binarias

La totalidad de cada mezcla binaria se dividió en dos porciones iguales (porción A y porción B), cada una envasada en frascos de color ámbar y debidamente etiquetadas. La porción A fue enviada a la cámara de estabilidad acelerada Darwin Chambers PH Series modelo PH052-HT24002076, en donde permaneció durante 30 días a una humedad relativa del 75% y a una temperatura 40° C. La porción B se mantuvo a temperatura ambiente, dentro de cajas de cartón y alejado de la luz.

La porción B, y posteriormente la porción A, fueron enviadas al INIFAR, en donde se analizaron mediante las pruebas de Difracción de Rayos X, Calorimetría Diferencial de Barrido y espectroscopía infrarroja. Además, se les realizó las pruebas anteriores a los excipientes puros de la Tabla IV para fines de control en el análisis de datos.

La metodología empleada por el INIFAR para el desarrollo de las pruebas instrumentales es la misma que se indica en las secciones 3.1, 3.2 y 3.3; exceptuando que en el análisis DSC se utilizó el equipo DSC 3+ Mettler Toledo para analizar las muestras de mezclas binarias 001-024 y el equipo DSC 2500 TA Instruments para analizar las muestras de excipientes puros 001-021 y 024 y las muestras de mezclas binarias sometidas a estabilidad acelerada 001-024.

5. Diseño de la fórmula cuali-cuantitativa

5.1 Elección de excipientes y sus respectivas proporciones

La elección de excipientes se realizó acorde a los resultados obtenidos en el estudio de compatibilidad en conjunto con una revisión en la literatura de aspectos relevantes de cada uno de ellos y las proporciones recomendadas de estos excipientes para el planteamiento inicial de la fórmula.

5.2 Aplicación de la metodología de DoE

Se empleó un Diseño Factorial Completo para estudiar el efecto de dos variables independientes, que corresponden a la concentración de aglutinante y el tipo de líquido aglutinante, sobre la disolución de los núcleos de tabletas de liberación inmediata.

El planteamiento del diseño experimental con dos variables y dos niveles por cada variable, es decir 2^2 , se describe en la tabla 8. Donde A% es un porcentaje de aglutinante menor a B%, los cuales se eligen de acuerdo al rango de concentraciones teóricas que indique el aglutinante seleccionado en base a los resultados del objetivo anterior.

Tabla 8. Planteamiento del diseño de experimentos.

Variables	Niveles	Respuesta
% de aglutinante en la fórmula cuali-cuantitativa	A%	% de disolución promedio a 30 minutos
	B%	
Tipo de líquido de granulación	Agua	
	Etanol 95%	

Una vez planteado el diseño de experimentos, se procedió a definir y aleatorizar la combinación de variables por cada tratamiento, la cual se observa en la tabla 9.

Tabla 9. Tratamientos del diseño de experimentos propuesto

Tratamiento	% de aglutinante en la fórmula cuali-cuantitativa	Tipo de líquido de granulación
1	A	Agua
2	B	Agua
3	A	Etanol 95%
4	B	Etanol 95%

Por otra parte, el análisis estadístico de los resultados se realizó con el *software Statistical Package for Social Sciences (SPSS)* versión 21 mediante un Modelo Lineal General Univariante de efectos fijos, utilizando un nivel de significancia al 95% ($\alpha = 0,05$). Se analizaron los factores y efectos que influyeron de manera significativa en la variable de respuesta, es decir, aquellos cuyo valor p fuese menor a 0,05 y cuyo valor F calculado fuese menor al valor F tabulado, así como la presencia de interacciones entre las variables.

5.2 Método de manufactura de núcleos

El planteamiento del esquema de manufactura se representa en la Figura 4.

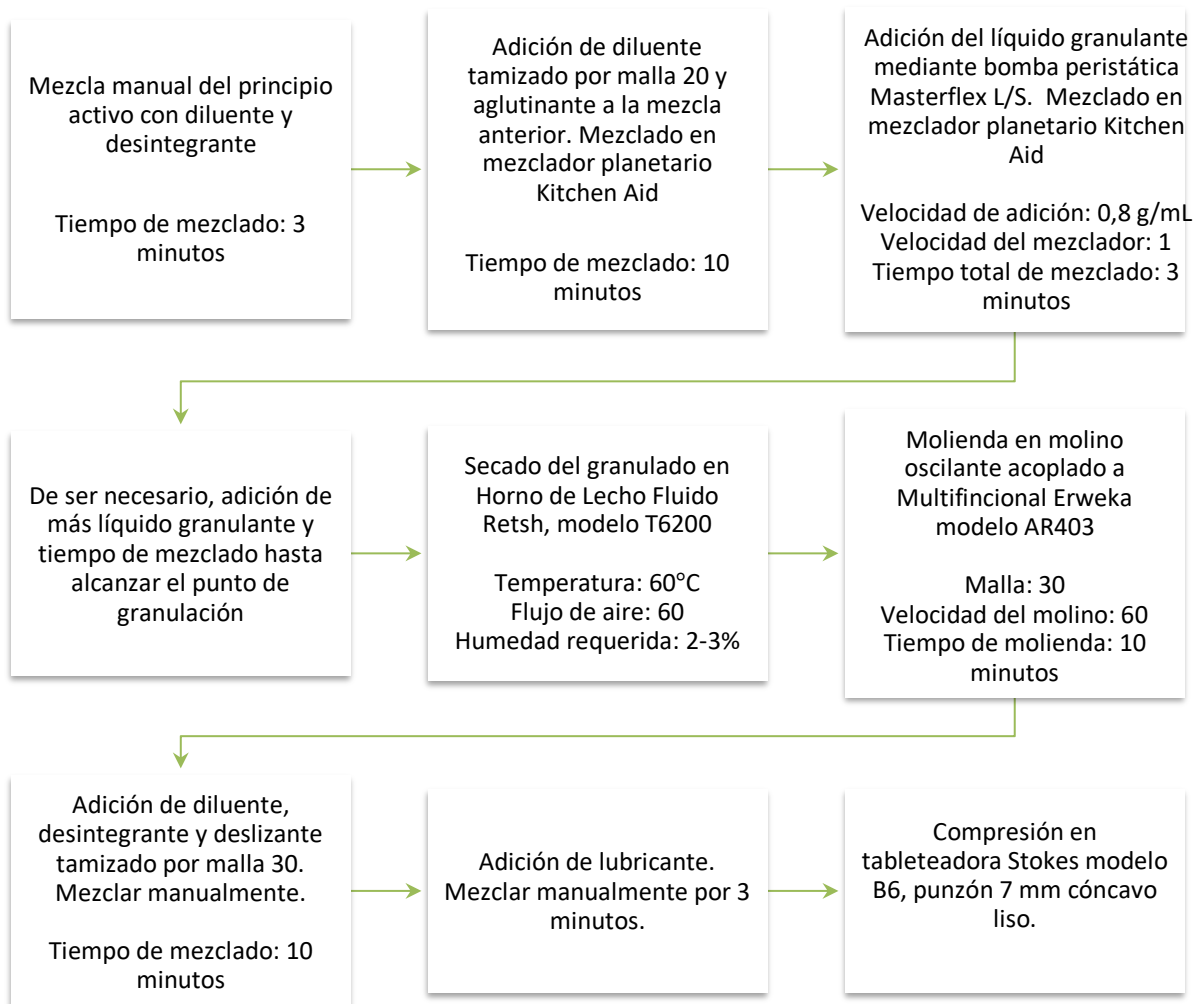


Figura 4. Esquema del procedimiento para la manufactura de núcleos mediante granulación húmeda.

Elaboración propia.

5.3 Pruebas físicas realizadas a los granulados

5.3.1 Prueba de densidad aparente

Se pesó una muestra de 100 g en una probeta graduada, seca, de 250 mL y legible hasta 2 mL. La densidad aparente se determinó mediante la lectura inicial, procurando realizar movimientos suaves que no alteraran la medición (82).

5.3.2 Prueba de densidad por golpeteo

Se utilizó la misma muestra utilizada para la densidad aparente, en la probeta empleada para dicha prueba. La prueba consistió en aplicar a la muestra una serie de golpes que se generaron debido a una leve elevación de la probeta y su descenso a la superficie. Primero se ejecutaron 500 golpes, se realizó la lectura del volumen indicado en la probeta, luego se realizaron 750 golpes y se volvió a leer el volumen indicado en la probeta. Si la diferencia entre las dos mediciones fue mayor a 2 mL, se aplicó 1250 golpes y se registró la lectura de la probeta (82).

5.3.3 Ángulo de reposo

Luego de realizar el procedimiento de velocidad de flujo se midió con un vernier la altura del montículo formado por el granulado (82). El ángulo de reposo se calculó mediante la siguiente expresión:

$$\text{Ángulo de reposo} = \tan\theta \left(\frac{h}{r} \right)$$

Donde "h" es la altura del montículo formado y "r" es el radio de la base empleada

5.3.4 Velocidad de flujo

Se pesaron aproximadamente 100 g de granulado, los cuales se colocaron en un embudo de aluminio simétrico cuyo orificio inferior se encontraba bloqueado para evitar el escape del polvo. Luego, se liberó el orificio inferior y se registró el tiempo que tardó en caer la totalidad del granulado a una base fija de diámetro definido, libre de vibraciones. (82) El resultado se expresó de acuerdo a la siguiente ecuación:

$$\text{Velocidad de flujo} = \frac{\text{masa (g)}}{\text{tiempo (s)}}$$

5.3.5 Índice de Carr e Índice de Hausner

Utilizando los valores de densidad aparente y densidad por golpeteo, se procedió a realizar el cálculo de ambos índices de acuerdo a las siguientes ecuaciones (82):

$$\text{Índice de Carr} \left(\frac{\text{densidad por golpeteo} - \text{densidad aparente}}{\text{densidad por golpeteo}} \right) \times 100$$

$$\text{Índice de Hausner} = \frac{\text{densidad por golpeteo}}{\text{densidad aparente}}$$

5.3.6 Granulometría o distribución del tamaño de partícula

Se llevó a cabo tomando una muestra de aproximadamente 50 g del granulado, la cual fue colocada en una cascada de tamices (Abertura de la malla: 850 μm , 600 μm , 425 μm , 250 μm , 180 μm , 125 μm , 106 μm , 90 μm , 75 μm y colector) previamente pesada y se sometió a vibración por un periodo de 15 minutos. Posteriormente, se pesaron los tamices para determinar la cantidad de polvo retenida en cada uno de ellos (90).

5.3.7 Pérdida por secado

Se pesó aproximadamente 7 g de muestra, la cual se colocó en una balanza de humedad por 15 minutos y se reportó la humedad indicada.

5.4 Pruebas físicas realizadas a los núcleos de las tabletas

5.4.1 Espesor y dureza

Se realizó a 10 núcleos, utilizando el durómetro Erweka, modelo TBH 125, serie 303162-4318

5.4.2 Friabilidad

El procedimiento se realizó de acuerdo al método descrito en la USP para tabletas menores o iguales a 650 mg (91). Se pesó una cantidad de núcleos de tabletas lo más cercana a 6,5 g, y se colocaron en un friabilizador Vankel, modelo 45-2000, serie 4-1743-0199 a 25 rpm por 4 minutos. El porcentaje de friabilidad fue determinado mediante la siguiente fórmula:

$$\%de\ friabilidad = \frac{(masa\ inicial - masa\ final)}{masa\ inicial} * 100$$

5.4.3 Desintegración

El procedimiento se realizó de acuerdo al método descrito en la USP para tabletas (69). Se colocaron 6 núcleos de tabletas en el desintegrador Vanguard, modelo LIJ-1, serie 121208472, utilizando 900 mL de agua como medio, a una temperatura de $37 \pm 0,5$ °C. Se midió el tiempo al cual todas las unidades estuvieron completamente desintegradas.

5.4.4 Pérdida por secado

Se pesó aproximadamente una muestra de 7 g de núcleos de tabletas; la cual se morterizó, se colocó en una balanza de humedad por 15 minutos y se reportó la humedad indicada

5.5 Pruebas de calidad y desempeño realizadas a los núcleos

Las pruebas de identificación, potencia, uniformidad de contenido y disolución pertenecen a métodos internos de la empresa Calox de Costa Rica, por lo cual se hará una descripción muy general de dichos procedimientos.

5.5.1 Identificación

Este ensayo se realizó mediante cromatografía líquida de alto desempeño, al comparar el cromatograma de una muestra preparada a partir de 5 núcleos contra el de un estándar. Las condiciones cromatográficas son las siguientes:

- Columna: C₁₈ de 15 cm x 4.6 mm de 5 µm
- Fase móvil: buffer de fosfatos ajustado a pH 3,0: acetonitrilo, en proporción (70:30)
- Flujo de la fase móvil: 1 mL/min
- Temperatura: 30°C
- Volumen de inyección: 20 µL
- Detección: UV 250 nm

5.5.2 Potencia

Se pesaron 10 núcleos y se obtuvo el peso promedio. Posteriormente, se preparó la muestra a partir de 5 núcleos enteros, las cuales poseen un equivalente teórico de 75 mg de principio activo. El análisis

de la muestra se realizó mediante HPLC, siguiendo las mismas condiciones cromatográficas del ensayo de identificación.

5.5.3 Uniformidad de contenido

Esta prueba se realizó a 10 núcleos, los cuales recibieron el mismo tratamiento aplicado a las muestras del ensayo de potencia y se analizaron por HPLC, siguiendo las mismas condiciones cromatográficas establecidas en el ensayo de identificación.

5.5.4 Disolución

Se analizaron 6 núcleos de acuerdo al método que se describe a continuación.

- Medio de disolución: Solución amortiguadora pH 4,5 con 0,4% de laurilsulfato de sodio, 900 mL
- Aparato #2: Paletas
- Velocidad: 75 rpm
- Tiempo: 30 minutos.

Las muestras se analizaron posteriormente en HPLC bajo las condiciones cromatográficas indicadas en el ensayo de identificación.

Resultados

1. Establecimiento del Perfil del Producto Objetivo (TTP) y Perfil de Calidad del Producto Objetivo (QTTP)

En la tabla 10 se muestran algunos criterios utilizados para establecer el perfil del producto objetivo y sus respectivas indicaciones en el producto de referencia.

Tabla 10. Establecimiento del Perfil del Producto Objetivo

Criterio	Indicación en el producto de referencia
Forma farmacéutica	Tabletas recubiertas de liberación inmediata
Fuerza de dosificación	15 mg
Acción farmacológica	El principio activo corresponde a una oxazolidinona sustituida, de bajo peso molecular, utilizada como inhibidor del factor de coagulación X activado o Xa (92). El factor Xa es necesario para convertir la protrombina a trombina (93, 94), de modo que su inhibición conduce a una reducción significativa de la fibrina y, en última instancia, a la formación de coágulos (93).
Indicaciones aprobadas	El inhibidor del factor Xa tiene varias indicaciones aprobadas para su uso, entre ellas: reducción del riesgo de accidente cerebrovascular en pacientes con fibrilación auricular no valvular, tratamiento y reducción de trombosis venosa profunda recurrente y embolia pulmonar, y profilaxis de tromboembolismo venoso (TEV) después de una cirugía de reemplazo de rodilla o cadera (92, 95)
Posología	Puede tomarse 1 o 2 comprimidos diariamente, de acuerdo a la indicación médica.

A continuación, se mencionan los resultados de distintas pruebas realizadas al producto de referencia.

- i. **Peso promedio de las tabletas:** 88,4 mg
- ii. **Espesor y diámetro de la tableta:** se obtuvo un espesor promedio de 2.81 mm y un diámetro promedio de 6,04 mm.
- iii. **Tiempo de desintegración:** 3 minutos y 57 segundos
- iv. **Disolución:** Acorde al método interno de la empresa, el criterio de aceptación para este principio activo es $Q (\%) = 75$. Los resultados se muestran en la tabla 11.

Tabla 11. Resultados de la disolución del producto de referencia en un medio de 900 mL constituido por solución amortiguadora pH 4,5 con 0,4% de lauril sulfato de sodio, a 75 rpm, utilizando el aparato #2.

Muestra	Peso (mg)	% Disuelto en 30 minutos
1	90,3	102
2	89,6	101
3	89,9	100
4	90,4	100
5	89,3	100
6	89,4	99
Promedio	89,8	100
Mínimo	89,3	99
Máximo	90,4	102

La información de interés recopilada en las patentes AU2004305226A1 y AU2006299126B2 del producto innovador y en el prospecto es la siguiente (96, 102):

- Composición de la tableta: principio activo, celulosa microcristalina, croscarmelosa sódica, lactosa monohidrato, hipromelosa, laurilsulfato de sodio, estearato de magnesio.
- El principio activo posee baja solubilidad
- El principio activo se utiliza micronizado, con un tamaño de partícula menor a 20 μm .
- El principio activo presenta polimorfismo. El fabricante indica el uso del estado cristalino I.

El establecimiento del Perfil de Calidad se presenta en la tabla 12.

Tabla 12. Establecimiento del Perfil de Calidad del Producto Obtenido

Criterio	Indicación
Forma farmacéutica	Tabletas recubiertas de liberación inmediata
Potencia	15 mg
Mecanismo de liberación	Liberación inmediata
Diámetro promedio de la tableta	No más de 7,25 mm
Prueba de identificación	El tiempo de retención del pico principal en el cromatograma de la muestra coincide con el pico principal del cromatograma del estándar de referencia.
Prueba de uniformidad de contenido	AV<15
Prueba de disolución	Debe cumplir el criterio de aceptación de este principio activo, que es Q(%)=75.

2. Caracterización del principio activo

2.1 Propiedades biofarmacéuticas del principio activo

Tabla 13. Solubilidad, clasificación BSC y tamaño de partícula del principio activo.

Propiedad biofarmacéutica	Descripción
Solubilidad teórica	7 mg/L (98)
Solubilidad reportada por el fabricante	Prácticamente insoluble en agua
Clasificación BSC	Clase II
Distribución del tamaño de partícula determinado mediante análisis de difracción láser.	La distribución indica que el 90% de las partículas poseen un tamaño menor a 13,2µm. Es decir, Dv(90) menor a 13,2µm.

2.2 Polimorfismo del principio activo

El principio activo presenta distintas modificaciones estructurales, a saber, tres estados cristalinos (modificación I, II y III) un solvato y un hidrato. De los tres estados cristalinos, las modificaciones I y II tienen puntos de fusión cercanos a los 230 °C y 203 °C, respectivamente, mientras que la modificación III se reporta como un estado muy inestable y poco común (102). La modificación II, además, presenta un exoterma cercano a los 195 °C. En cuanto a la modificación I, se considera la más estable y la utilizada en la fabricación del medicamento de referencia (92, 102).

3. Identificación del polimorfo del principio activo presente en la materia prima

A continuación, se muestran los tres análisis realizados al principio activo: Difracción de rayos X (XRD), Análisis Térmico por Calorimetría Diferencial de Barrido (DSC) y Espectroscopia Infrarroja (IR)

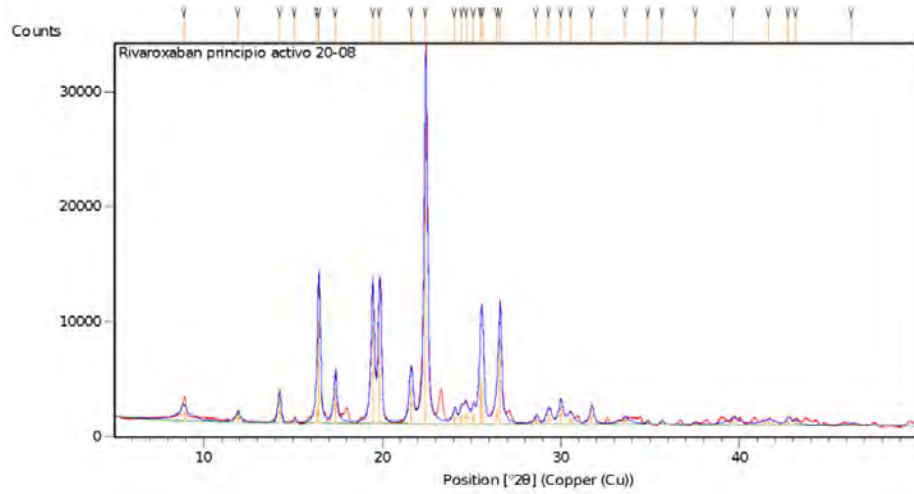


Figura 6. Análisis XRD del principio activo

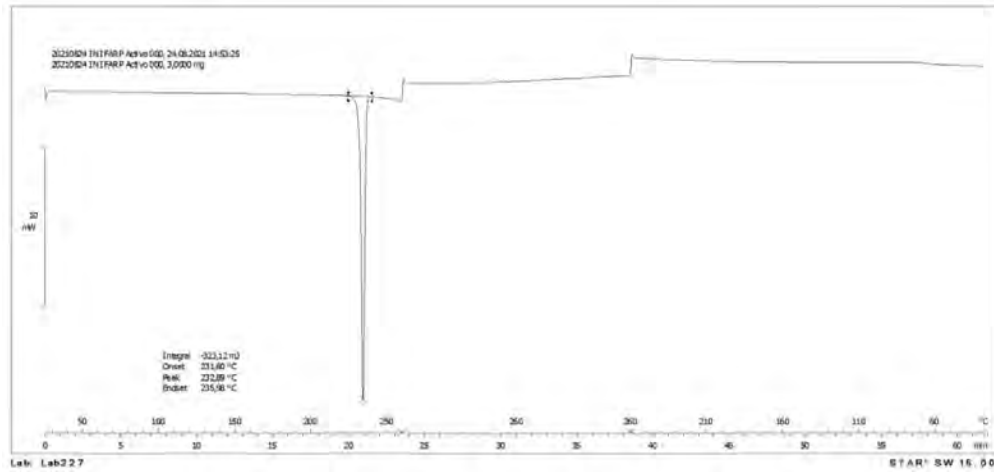


Figura 7. Análisis DSC del principio activo

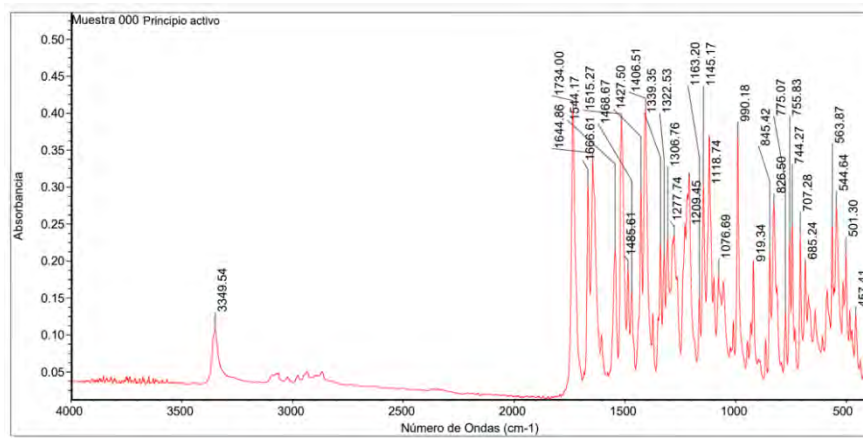


Figura 8. Análisis IR del principio activo

Tabla 14. Señales características de cada polimorfo y señales encontradas en los análisis realizados al principio activo

Tipo de análisis	Señales características del Polimorfo I	Señales características del Polimorfo II	Señales obtenidas en la muestra
IR	1011 cm ⁻¹ (resolución 4cm ⁻¹)	809 cm ⁻¹ (resolución 4cm ⁻¹)	No se observan dichas señales.
DSC	Punto de fusión a 230 °C	Punto de transición a 195°C y punto de fusión a 203°C	Endoterma a 231,60 °C
Rayos X	8,9° 24,7°	12,8° 20,8°	8,88° 24,69°

4. Análisis de compatibilidad del principio activo con excipientes

A continuación, en la tabla 15 se presenta la clasificación de las muestras binarias para el análisis de compatibilidad. Todos los análisis realizados se encuentran en el Anexo 1.

Tabla 15. Clasificación de las mezclas binarias a estabilidad acelerada de acuerdo a cambios observados en la entalpía de fusión (J/g) del principio activo en comparación con los valores observados en el análisis de DSC del principio activo puro.

Clasificación	Muestra	Punto de fusión (°C)	Entalpía (J/g)
Mezclas donde no hubo cambios en el punto de fusión ni en la entalpía de fusión del principio activo	Principio activo puro	231,60	107,71
	Principio activo + celulosa microcristalina	226,47	55,050
	Principio activo + estearato de magnesio	230,02	53,072
	Principio activo + calcio fosfato dibásico	230,02	53,074
	Principio activo + polisorbato 80	228,42	104,53
	Principio activo + croscarmelosa	228,08	52,998
	Principio activo + almidón glicolato sódico	228,98	53,097
	Principio activo + almidón de maíz	229,09	52,866
	Principio activo + almidón pregelatinizado	228,68	55,243

Mezclas donde hubo un aumento en la entalpía de fusión del principio activo.	Principio activo puro	231,60	107,71
	Principio activo + lactosa	219,40	97,601
	Principio activo + polivinilpirrolidona K30	192,87	63,109
	Principio activo + sodio estearil fumarato	156,44	98,148
Mezclas donde hubo una disminución en la entalpía de fusión del principio activo.	Principio activo puro	231,60	107,71
	Principio activo + laurilsulfato	205,41	29,156
	Principio activo +dióxido de silicio coloidal	226,52	40,156
	Principio activo + copovidona S630	213,46	23,704
	Principio activo + hidroxipropilmetilcelulosa	228,00	47,663
	Principio activo + PEG 400	221,67	81,353
	Principio activo +crosopovidona	229,35	28,142
	Principio activo + HPC	218,52	32,852
	Principio activo +almidón de maíz	229,09	52,866
	Principio activo +almidón pregelatinizado	228,68	55,243
	Principio activo + manitol	218,52	54,950
	Principio activo +celulosa silicificada	218,56	47,369
	Principio activo + dextratos	205,21	22,702
Principio activo + PEG 6000	225,36	38,104	

Todas las mezclas elaboradas tienen una proporción 1:1, excepto las mezclas binarias del principio activo con polisorbato 80 y PEG 400, en donde la mezcla fue de 0,15 gramos de polisorbato 80 y 0,30 g de PEG400 con 5 gramos de principio activo, respectivamente, por tratarse de excipientes líquidos.

5 Diseño de la fórmula cuali-cuantitativa

5.1 Elección de excipientes y sus respectivas proporciones

A continuación, se describe cada uno de los excipientes elegidos y sus respectivas proporciones propuestas en la literatura.

Tabla 16. Excipientes elegidos, categoría funcional a la que pertenecen y sus respectivas proporciones propuestas en la literatura para el proceso de granulación húmeda

Categoría funcional	Excipiente elegido	Proporción teórica recomendada
Diluyente	Lactosa monohidrato	Hasta una concentración de un 90% (80)
	Celulosa microcristalina	El porcentaje recomendado es de 20-90% (80)
Desintegrante	Croscarmelosa sódica	De 0.5–5.0%, siendo un 3% la más utilizada para granulación húmeda (74)
Lubricante	Estearato de magnesio	Se recomienda una concentración de un 0,5% a 1% de la formulación (74).
Deslizante	Dióxido de silicio coloidal	De 0,1 a 0,5% de la formulación (80)
Tensioactivo	Sodio lauril sulfato	Del 0,1 al 2% de la formulación (96)
Aglutinante	Hidroxipropilmetilcelulosa	del 1 al 8% (96)

Tabla 17. Fórmula cualitativa propuesta para el desarrollo de los núcleos de tabletas de liberación inmediata.

Componente	% del componente en la fórmula
Principio activo	10
Celulosa microcristalina PH101*csp	20
Lactosa monohidratada	50
Croscarmelosa sódica	3
Hidroxipropilmetilcelulosa E5	2 ó 3
Lauril sulfato de sodio	1
Croscarmelosa sódica	3
Celulosa microcristalina PH102	10
Dióxido de silicio coloidal	0,5
Estearato de magnesio	0,5
Total	100
Líquido granulante	Agua o Etanol al 95%

5.2 Aplicación de la metodología de DoE para la selección de la fórmula cuali-cuantitativa

5.2.1 Desarrollo del diseño experimental

Dado que el aglutinante escogido para la fórmula es HPMC, al 2% y al 3%, y los tipos de líquido para granular son agua y alcohol al 95%, los tratamientos del diseño de experimentos se establecen de acuerdo a la tabla 18.

Tabla 18. Tratamientos del diseño de experimentos.

Tratamiento	% de HPMC en la fórmula cuali-cuantitativa	Tipo de líquido de granulación
1	2	Agua
2	3	Agua
3	2	Alcohol
4	3	Alcohol

Una vez planteados los tratamientos, se llevaron a cabo y se les realizó la prueba de disolución. Los resultados de este ensayo se reportan en la tabla 19. A partir de esta información se realiza el análisis estadístico de resultados.

Tabla 19. Resultados de las pruebas de disolución de los tratamientos elaborados.

Muestra	Tratamiento 1		Tratamiento 2		Tratamiento 3		Tratamiento 4	
	Peso de la tableta (mg)	% de disolución obtenido	Peso de la tableta (mg)	% de disolución obtenido	Peso de la tableta (mg)	% de disolución obtenido	Peso de la tableta (mg)	% de disolución obtenido
1	151,50	98	147,20	95	153,10	95	149,50	93
2	152,10	92	152,00	92	152,30	95	150,20	96
3	151,00	94	150,50	93	151,10	97	147,30	95
4	154,50	95	148,80	92	151,20	96	151,30	95
5	147,50	93	150,80	93	154,50	95	150,10	96
6	149,70	95	149,70	94	151,60	96	152,80	97
Promedio	-	95	-	93		96		95

5.2.2 Análisis estadístico

Tabla 20. Pruebas de los efectos inter-sujetos utilizando como variable dependiente el % de disolución promedio.

Origen	Suma de cuadrados tipo III	Media cuadrática	F calculado	Valor P
Modelo corregido	22.333a	7,444	3,631	0,031
Intersección	215082,667	215082,667	104918,374	0,000
Factor 1 líquido de granulación	16,667	16,667	8,130	0,010
Factor 2 % de HPMC	4,167	4,167	2,033	0,169
Interacción de Factores 1 y 2	1,500	1,500	0,732	0,402
Error	41,000	2,050		
Total	215146,000			
Total corregida	63,333			

* R cuadrado= 0,353 (R cuadrado corregida = 0,256)

El efecto sobre el % de la disolución promedio se puede observar en la Figura 18, en donde se representan los valores medios estimados para cada combinación de factores a sus respectivos niveles.

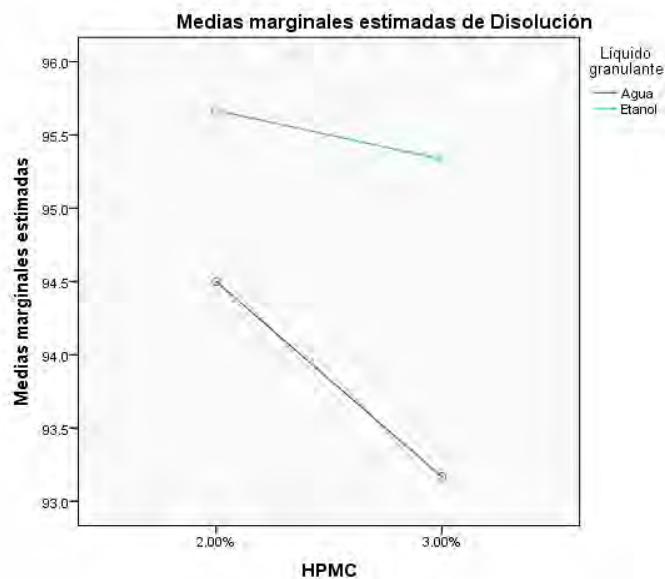


Figura 18. Gráfica de valores medios estimados para cada combinación de factores a sus respectivos niveles.

5.3 Pruebas de control en el proceso de manufactura de tabletas

5.3.1 Pruebas físicas realizadas a los granulados

5.3.1.1 Densidad y fluidez

Tabla 21. Densidad aparente y densidad por golpeteo de los lotes realizados.

Lote	Masa (g)	V ₀ (mL)	V ₅₀₀ (mL)	V ₇₅₀ (mL)	Densidad aparente (g*mL ⁻¹)	Densidad por golpeteo (g*mL ⁻¹)
1	54,8	96	80	80	0,57	0,68
2	50,	94	78	78	0,58	0,70
3	50,	92	80	80	0,58	0,67
4	50,	96	84	84	0,60	0,68

Tabla 22. Determinación de los parámetros de fluidez de los lotes realizados.

Lote	Ángulo de reposo (°)	Velocidad de Flujo g*s-1	Índice de Carr (%)	Índice de Hausner	Fluidez de acuerdo al índice de Carr y Hausner
1	28	18	16,6	1,2	Adecuada
2	27	14	17,0	1,2	Adecuada
3	28	13	13,0	1,15	Buena
4	28	10	12,5	1,14	Buena

5.3.1.2 Distribución del tamaño de partícula

La tabla completa con los datos de la distribución del tamaño de partícula se encuentra en el Anexo 3.

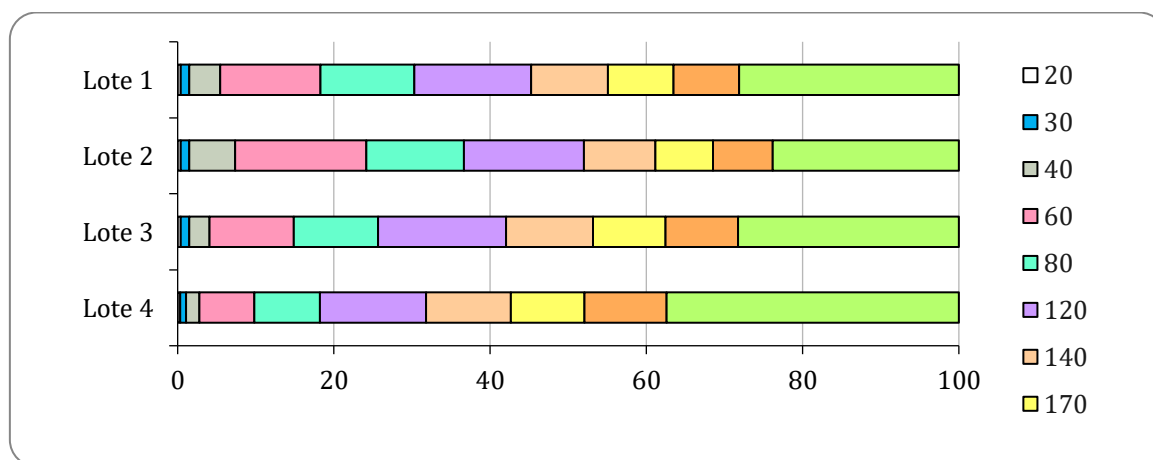


Figura 19. Distribución del % de partículas retenido por cada *mesh*

5.3.1.3 Humedad residual obtenida en los granulados

- Lote 1: 2,09
- Lote 2: 2,78
- Lote 3: 2,26
- Lote 4: 2,24

5.3.2 Pruebas físicas realizadas a los núcleos de las tabletas de liberación inmediata

La tabla completa con los datos de durezas, espesores y diámetros promedio se encuentran en el Anexo 4.

Tabla 23. Pruebas físicas realizadas a los núcleos de tabletas de liberación inmediata

Prueba física	Lote 1	Lote 2	Lote 3	Lote 4
Dureza promedio (kp)	10,56	11,75	11,06	11,96
Espesor promedio (mm)	3,51	3,49	3,51	3,53
Diámetro promedio (mm)	6,95	6,94	6,95	6,95
Friabilidad	0,04%	0,01%	0,03%	0,04%
Desintegración	3 min y 45 s	3 min y 40 s	2 min y 35 s	2 min y 10 s
Pérdida por secado	2,81%	3,18%	2,90%	3,00%
Apariencia	Conforme	Conforme	Conforme	Conforme

5.3.3 Pruebas de calidad y desempeño realizadas a los núcleos de tabletas de liberación inmediata

La tabla completa con las pruebas de calidad realizadas a los núcleos, así como los criterios empleados se encuentra en el Anexo 5.

Tabla 24. Resultados de las pruebas de calidad y desempeño realizadas a los lotes 1, 2, 3 y 4

Prueba de calidad	Lote 1	Lote 2	Lote 3	Lote 4
Identificación	Conforme	Conforme	Conforme	Conforme
Valoración (%)	99,1	97,9	100,8	99,4
Disolución (%) promedio	95	93	96	95
Uniformidad de contenido (AV)	4,6	4,5	4,4	1,6

Discusión de resultados.

1. Establecimiento del Perfil del Producto Objetivo (TTP) y Perfil de Calidad del Producto Objetivo (QTTP)

1.1 Establecimiento del TTP

Es recomendable iniciar el desarrollo de un medicamento genérico conociendo y caracterizando el producto de referencia, dado que esto proporciona información útil a la hora de establecer el producto que se quiere desarrollar y las características que éste debe cumplir para garantizar un medicamento de calidad.

En Costa Rica, los medicamentos multiorigen; es decir, “productos farmacéuticamente equivalentes o alternativas farmacéuticas que pueden o no ser terapéuticamente equivalentes” deben contener cantidades idénticas de principio activo y la misma forma farmacéutica que el producto al cual es equivalente (99). Dado que el único medicamento registrado para el principio activo corresponde al innovador descrito en la tabla 10 (100), es necesario que el Perfil del Producto Objetivo incluya los criterios de forma farmacéutica y fuerza de dosificación.

La acción farmacológica, las indicaciones aprobadas y la posología también deben ser tomadas en cuenta en el establecimiento del TTP debido a que responden a las características que debe proporcionar el medicamento para ser efectivo y seguro a su población meta. Esto también es determinante a la hora de establecer el TTP (4).

1.2 Establecimiento del QTTP

Se realizaron distintas pruebas físicas al producto innovador además de la búsqueda de información en patentes del fabricante del producto innovador para indagar cuáles podrían considerarse características de calidad que deben cumplir los núcleos de tabletas de liberación inmediata para obtener un adecuado desempeño.

El diámetro de la tableta es un factor importante a la hora de establecer las dimensiones de las tabletas ya que, la FDA recomienda en la guía “Tamaño, forma y otros atributos físicos de las tabletas genéricas y cápsulas” (97) que, si el medicamento de referencia tiene menos de 17 mm de diámetro, el producto genérico debe ser no más del 20% más grande. En consecuencia, los núcleos a desarrollar deberían tener un diámetro promedio de no más de 7,25 mm.

Por otra parte, dado que el producto de referencia son tabletas de liberación inmediata recubiertas, ni el tiempo de disolución ni el tiempo de desintegración del producto de referencia pueden llegar a ser datos comparables dado que el desarrollo del producto en este trabajo se llega hasta la elaboración de núcleos. No obstante, se decidió recopilar esta información, ya que constituye parte de la búsqueda inicial para el desarrollo de un medicamento genérico (2, 4), y si bien no se utilizará en este proyecto, eventualmente será información que puede ser requerida cuando se decida avanzar con el desarrollo del recubrimiento de los núcleos.

La información encontrada en patentes permitió establecer que el principio activo posee baja solubilidad, y que, además, es importante definir el tamaño de partícula que posee el principio activo dada la indicación del fabricante sobre el uso de un principio activo micronizado. Además, permitió conocer que el principio activo posee varias formas polimórficas, de las cuales el fabricante utiliza forma polimórfica I.

Inicialmente, se había planteado la importancia de que el producto estuviese en conformidad con las pruebas de identificación, uniformidad de contenido, potencia y disolución. Estos ensayos constituyen pruebas farmacopéicas esenciales para determinar el adecuado desempeño de un medicamento, por lo cual deben considerarse como criterios de calidad contemplados en el QTTP.

Los criterios de aceptación para estas pruebas farmacopéicas están indicados en los capítulos generales de la USP, excepto la prueba de disolución, que constituye un parámetro propio del fármaco, cuyo Q (%) se estableció a nivel interno por la empresa Calox de Costa Rica debido a que el principio activo no posee una monografía oficial en la USP.

Entonces, considerando las características del fármaco observadas en el TTP, los datos recopilados en pruebas físicas del innovador, y teniendo en cuenta la necesidad discutida anteriormente de incluir las pruebas de identificación, uniformidad de contenido, potencia y disolución, se establece el QTTP del producto descrito en tabla 12.

2. Caracterización del Principio Activo

2.1 Solubilidad y tamaño de partícula del principio activo

Toda sustancia medicamentosa debe estar presente en forma de solución acuosa en el sitio de absorción para que pueda absorberse (101). Bajo esta premisa, un fármaco con baja solubilidad en agua podría presentar una biodisponibilidad insuficiente.

Dado que el principio activo es poco soluble y de clase II (ver tabla 13), la biodisponibilidad se puede mejorar aumentando la velocidad de disolución del fármaco en los fluidos gastrointestinales (101, 102). Para ello, se pueden implementar algunas estrategias como el uso de micronización, ingeniería de cristales, dispersiones sólidas, asociaciones del principio activo a ciclodextrinas, nanopartículas sólidas de lípidos y otros sistemas de administración de medicamentos coloidales, como microemulsiones (101).

Una de las técnicas más utilizadas para mejorar la velocidad de disolución es la micronización. La micronización es un proceso en el cual se disminuye el tamaño de partícula, lo que genera un aumento de la superficie y un consecuente un aumento en la velocidad de disolución (103). Esta técnica fue implementada por el producto de referencia, quien menciona en la patente AU2004305226A1 que el compuesto activo cristalino se emplea en forma micronizada, preferiblemente a un tamaño de partícula donde la distribución corresponda a un $Dv(50)$ menor a $10\ \mu\text{m}$, y a un $Dv(90)$ de menos de $20\ \mu\text{m}$ (96).

En la tabla 13 se observa que el tamaño de partícula se encuentra conforme a esta recomendación, ya que de hecho se trata también de un principio activo micronizado por poseer un tamaño de partícula menor a $20\ \mu\text{m}$.

Dada la importancia del tamaño de partícula para aumentar la velocidad de disolución del principio activo, se considera un atributo de calidad crítico del material (CMA). Por eso, debe ir especificado en la Ficha Técnica de Compra del producto el tamaño de partícula adecuado para dicho material. Actualmente, la especificación de la empresa para el tamaño de partícula del principio activo es de $20\ \mu\text{m}$, de modo que sí se toma en cuenta este CMA en la adquisición del principio activo. No obstante, se recalca la importancia de vigilar que esto se cumpla siempre para evitar variaciones importantes en el desempeño del producto.

2.2 Polimorfismo del principio activo

Como se indicó en el apartado 2.2 de resultados, el principio activo presenta varias formas polimórficas cristalinas, de las cuales la forma I es la forma cristalina termodinámicamente más estable y la forma II la metaestable. Dicho esto, es importante conocer la relación termodinámica que existe entre ellas para evaluar en qué escenarios puede existir una interconversión de una forma a la otra.

Al comparar las señales del DSC de ambos polimorfos (Ver Figura 5), se observa una transición exotérmica de la forma II a la I, marcada con un círculo verde. Sabiendo que la forma I posee un mayor

punto de fusión, que es la forma termodinámicamente más estable y que tiene una solubilidad cuatro veces menor a la modificación II (104), puede decirse que existe una relación monotrópica entre el polimorfo I y II de acuerdo a la regla de calor de transición.

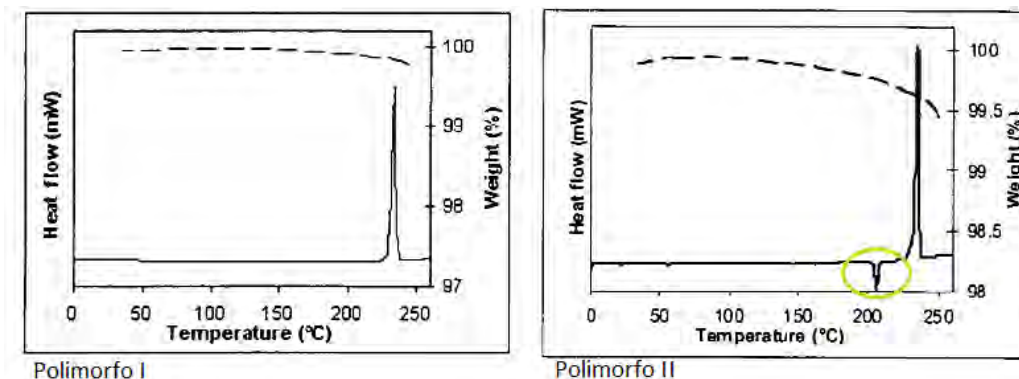


Figura 5. Comparación entre los DSC del polimorfo I y el polimorfo II del principio activo. Elaboración propia a partir de Braun G, Grunenberg A, Keil B, Lenz J, Thomas C (104).

Conociendo esta relación monotrópica de las formas cristalinas del principio activo, se puede esperar un cambio polimórfico sólo si éste se llega a disolver o a estar en solución. Dado que el método de manufactura utilizado es por granulación húmeda, existe la posibilidad de que ocurra un cambio polimórfico y se llegue a obtener el polimorfo II en el producto final. Como las características físicas y químicas pueden variar entre un polimorfo y otro (32), la calidad y el desempeño del producto podrían verse afectados si esto sucede. Por este motivo, se recomienda realizar un análisis DSC al producto terminado, en etapas posteriores del desarrollo, y determinar si este fenómeno ocurre.

2. Identificación del polimorfo del principio activo presente en la materia prima

La identificación de polimorfo se basa en determinar las señales características, ya sea del polimorfo I o del polimorfo II, con las cuáles coincide la materia prima analizada. En la tabla 14 se muestran las señales características de cada polimorfo reportadas en la literatura (105) y las señales encontradas en los análisis realizados.

Debido a las coincidencias en las señales características del polimorfo I tanto en el análisis de DSC como el análisis de XRD, el principio activo analizado corresponde al polimorfo I.

Respecto al análisis IR no se observaron señales en las longitudes de onda características. Se obtuvo una señal a $990,18\text{ cm}^{-1}$ con una forma similar a la señal de 1011 cm^{-1} , la cual podría tratarse del pico

característico del polimorfo I. Factores como errores instrumentales o poca sensibilidad del aparato con el cual se obtuvo el espectro IR, pudieron generar que las señales no coincidan. No obstante, no se tiene certeza de ello, por lo que se recomienda realizar la medición nuevamente para corroborar el dato.

Por otro lado, al confirmar que el principio activo corresponde al polimorfo I se verifica el uso del polimorfo adecuado, lo que asegura el uso de la forma polimórfica termodinámicamente más estable usada por el producto de referencia.

3. Análisis de compatibilidad del principio activo con excipientes

Para los análisis de compatibilidad del principio activo con los excipientes, se realizaron análisis de DSC, IR y XRD del principio activo, excipientes puros y mezclas binarias iniciales y a estabilidad acelerada (EA), excepto IR a estabilidad acelerada.

Ocurrió que en la mayoría de los análisis de DSC iniciales no se observan las señales del excipiente, lo cual sucedió porque la muestra no estaba bien mezclada. Esta situación fue identificada por parte de los encargados de realizar los análisis en el INIFAR, quienes, a su vez, recomendaron no tomar en cuenta ninguno de estos análisis para la discusión ya que afectaría los resultados.

En la figura 9 se puede apreciar un ejemplo de lo mencionado. La señal del principio activo (A) aparece en ambos análisis de mezclas (C y D), mientras que las señales del excipiente (B) aparecen en el análisis de la mezcla binaria a estabilidad acelerada (D) pero no aparecen en el análisis inicial de la mezcla binaria (C). El sector donde debían apreciarse las señales del excipiente en (C) se señala con un rectángulo verde.

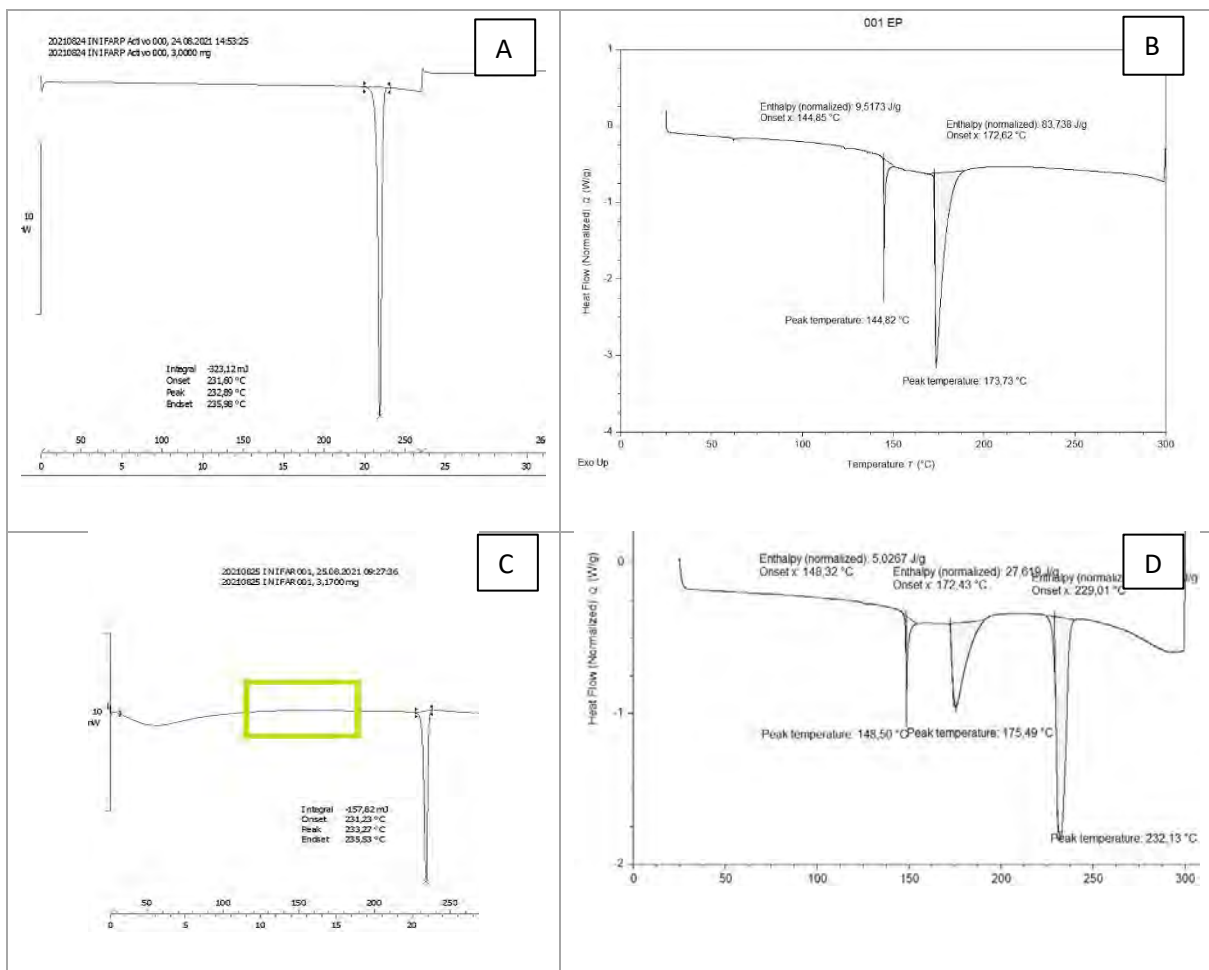


Figura 9. Análisis de DSC de (A) principio activo, (B) celulosa microcristalina pura, (C) análisis inicial de DSC de la mezcla binaria y (D) análisis de DSC de la mezcla binaria a estabilidad acelerada

El problema no solo provoca inconvenientes en el análisis de DSC, sino que también podría generar falsas respuestas en los análisis IR, ya que las señales se ven afectadas por la concentración de la sustancia analizada, lo que resulta en información de la cual no se tiene certeza de su validez. Así también, los resultados de la difracción de rayos X pueden verse alterados por las mismas razones.

Entonces, tomando en cuenta la recomendación del INIFARP y de acuerdo a todos los inconvenientes mencionados si se emplearan los análisis iniciales, se decidió no utilizar ningún análisis inicial de las mezclas binarias para la discusión, lo que lleva a hacer uso únicamente de los análisis de DSC y XRD del principio activo, del excipiente puro y de las mezclas binarias a estabilidad acelerada, ya que no se planificó inicialmente realizar el análisis IR de la mezcla binaria a estabilidad acelerada. No obstante, se decidió incluir en el Anexo 1 todos los análisis realizados, ya que de igual manera son resultados que deben ser reportados.

Por otro lado, no se logró realizar el análisis de XRD a la mezcla binaria ni al excipiente puro de las muestras con estearato de magnesio, calcio fosfato dibásico, polisorbato 80, dióxido de silicio coloidal, PEG 400 ni almidón de maíz. Esto debido a que no se lograron compactar en el portamuestras.

En ningún análisis de DSC se observó reacciones de cambios polimórficos, descomposición del principio activo u otra inestabilidad fisicoquímica. Esto, sumado al interés de implementar estrategias para favorecer la solubilidad aparente del fármaco y velocidad de disolución, generó que se realizara un análisis basado en qué combinaciones fármaco-excipientes son favorables acorde a la entalpía de disolución, y, por lo tanto, que pueden ser usadas en formulaciones. No obstante, no se puede determinar si el fármaco disminuyó su potencia levemente en las muestras de estabilidad acelerada solo con los análisis realizados, para ello se debería realizar un análisis mediante HPLC y así determinar la cantidad de fármaco presente. Dicho esto, todos los supuestos realizados comprenden únicamente un análisis de preformulación, cualitativo, de compatibilidad fármaco-excipientes propiamente. De modo que, si se deseara conocer la estabilidad del fármaco, se debería realizar un estudio a estabilidad acelerada con el producto final y evaluar si existe o no alguna disminución en la potencia del fármaco, además de otros análisis como la detección de productos de degradación.

Primeramente, para analizar la presencia de interacciones en las mezclas binarias a estabilidad acelerada, se clasificaron las mezclas en 3 categorías: mezclas donde no hubo cambios en la entalpía ni en el punto de fusión del principio activo, mezclas donde hubo un aumento de la entalpía de fusión del principio activo y mezclas donde hubo una disminución en la entalpía de fusión del principio activo. En la tabla 15 se organizan las mezclas binarias de acuerdo a esta clasificación.

Además, es importante mencionar que las diferencias en la entalpía observadas en la tabla 15 se deben a que la entalpía se encuentra en unidades de Joules por gramo, y como se trata de una mezcla 1:1, la cantidad de principio activo presente en la mezcla binaria es la mitad de la que se encuentra en el análisis del principio activo puro, por lo que se espera que la entalpía en la mezcla binaria sea un valor cercano a la mitad del valor observado en el principio activo.

Este fundamento aplica para todas las mezclas binarias analizadas excepto aquellas en donde la mezcla no fue 1:1, como es el caso de la mezcla con polisorbato 80 y PEG400, donde el 97% de la mezcla binaria es principio activo en el caso del polisorbato 80 y el 94% de la mezcla binaria es principio activo en el caso del PEG400. Para estos casos, se espera que, si no ocurren interacciones, se observe un valor de entalpía muy cercano al del principio activo puro.

Al clasificar las mezclas como se observa en la tabla 15 se pueden observar comportamientos similares entre las muestras; no obstante, el análisis no se basa solo en esto sino también en aspectos muy propios de cada mezcla. Por este motivo, se realiza el análisis de algunas muestras cuyo comportamiento resulta representativo para una clasificación, además del análisis de otros casos particulares.

4.1 Análisis de compatibilidad de las mezclas binarias en donde no hubo cambios de entalpía de fusión del principio activo.

Al comparar el análisis DSC del principio activo con el análisis de DSC de las mezclas binarias a estabilidad acelerada con celulosa microcristalina, estearato de magnesio, calcio fosfato dibásico polisorbato 80, croscarmelosa, almidón glicolato sódico, almidón de maíz y almidón de maíz pregelatinizado no se mostraron cambios en el punto de fusión ni en la entalpía del principio activo (ver tabla 15).

Al contrastar estos resultados con los análisis XRD de las mezclas cuya naturaleza permitió dicho análisis, se obtuvo que las señales características del principio activo: 22,4253°; 25,6022° y 26,5863° (104) fueron retenidas en la mezcla binaria a estabilidad acelerada, por lo cual se confirma que no hay interacción entre el excipiente y el principio activo para dichas mezclas.

4.1.1 Análisis de compatibilidad del principio activo con manitol.

Al comparar el análisis DSC del principio activo con el análisis de las mezclas binarias, se observa una disminución en el punto de fusión del principio activo, pero el valor de la entalpía de fusión no cambia (Ver figura 10). La disminución del punto de fusión favorece la solubilidad del principio activo, ya que el punto de fusión se relaciona con la fuerza de asociación de las moléculas (106), y entre más bajo, más débil esta asociación.

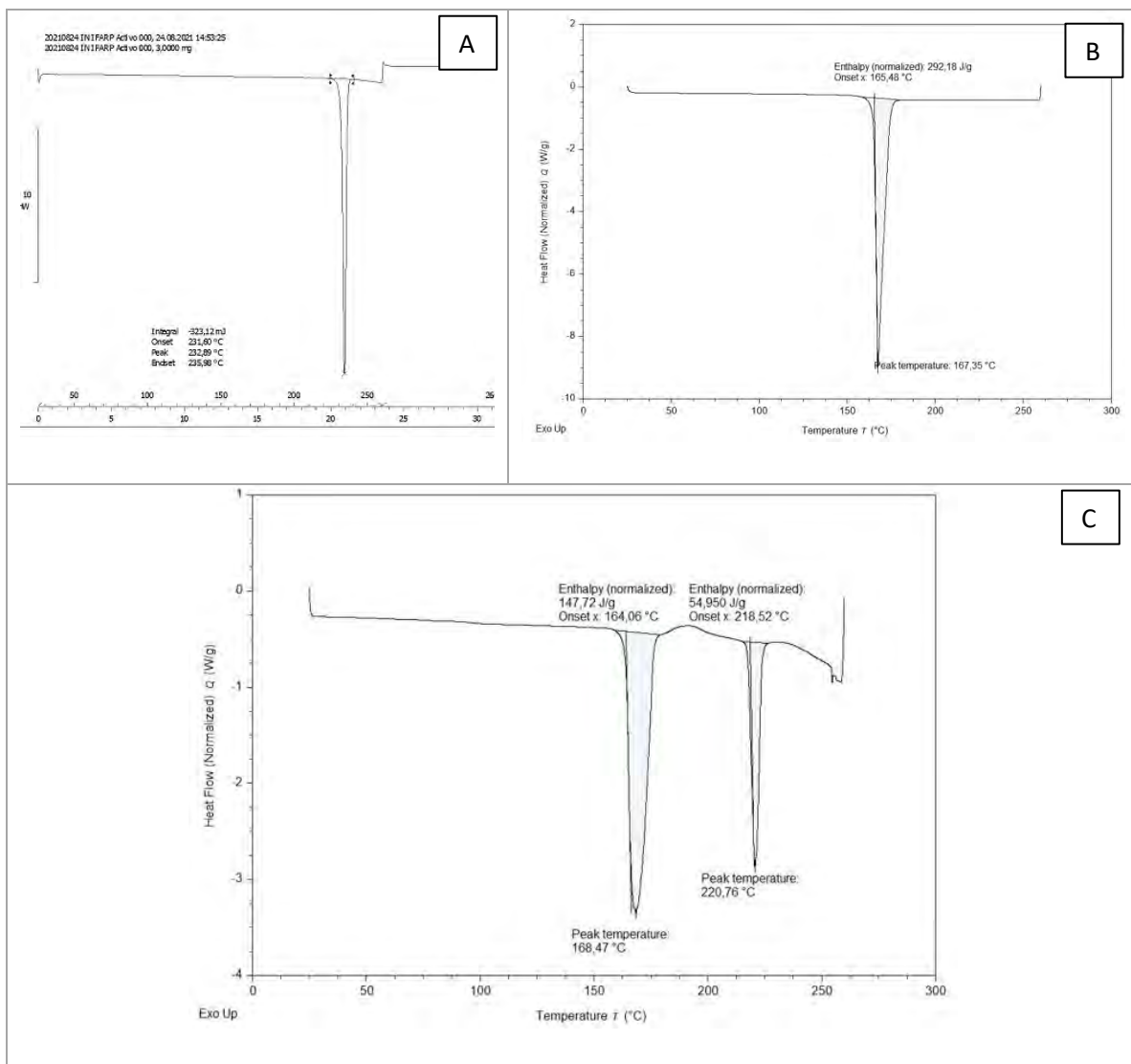


Figura 10. Análisis de DSC de (A) principio activo, (B) manitol puro y (C) análisis de DSC de la mezcla binaria a estabilidad acelerada

Al contrastar estos resultados con los análisis XRD, en donde las señales características del principio activo fueron retenidas en la mezcla binaria a estabilidad acelerada, se indica que no hay una interacción evidente entre el excipiente y el principio activo. No obstante, se recomienda realizar un análisis IR para confirmar dicho supuesto.

La mezcla entre el principio activo y este excipiente favorece la solubilidad del fármaco, por lo cual este excipiente puede ser utilizado en formulaciones con el principio activo

4.2 Análisis de compatibilidad de las mezclas binarias en donde hubo un aumento de la entalpía de fusión del principio activo.

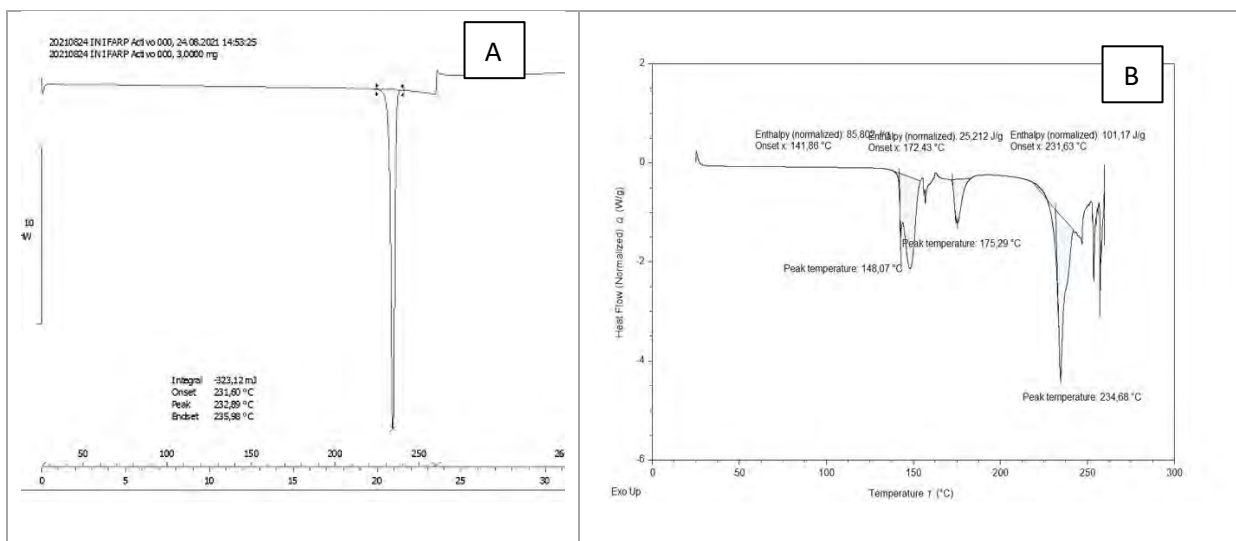
Se presentaron 3 mezclas binarias con este comportamiento, las cuales se desglosan a continuación

4.2.1 Análisis de compatibilidad del principio activo con lactosa

En este caso, al comparar el análisis DSC del principio activo con el análisis de las mezclas binarias, ocurre un ensanchamiento en la señal del punto de fusión del principio activo y un aumento de la entalpía (ver figura 11).

La lactosa posee dos formas anoméricas, α y β , las cuales están presentes en equilibrio entre los 0–100 °C, y su relación suele ser 60:40, para la β - y α -lactosa, respectivamente (107). Al aumentar la temperatura y en presencia de pequeñas cantidades de vapor de agua, puede ocurrir la anomerización de α -lactosa a β -lactosa, el cual corresponde a un proceso descrito en la literatura a temperaturas cercanas a los 177°C (107, 108). Este cambio físico podría relacionarse con el evento endotérmico observado a los 172,43°C en la mezcla binaria a EA.

Respecto a la señal a 219,40 °C, se trata de la fusión de la β lactosa, cuyo punto de fusión es cercano a los 220 °C (ver anexo 2) con el del principio activo. No obstante, ya que los puntos de fusión se encuentran tan cercanos, se recomienda realizar nuevamente esta prueba, procurando que el análisis corra más despacio para descartar la posibilidad de un solapamiento de señales.



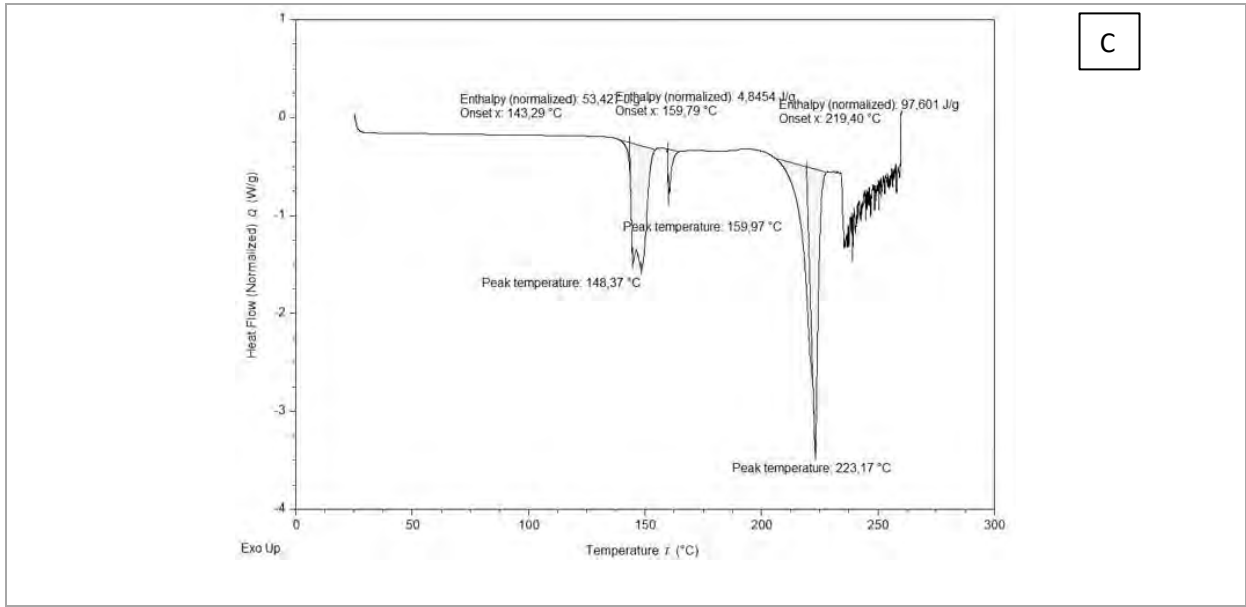
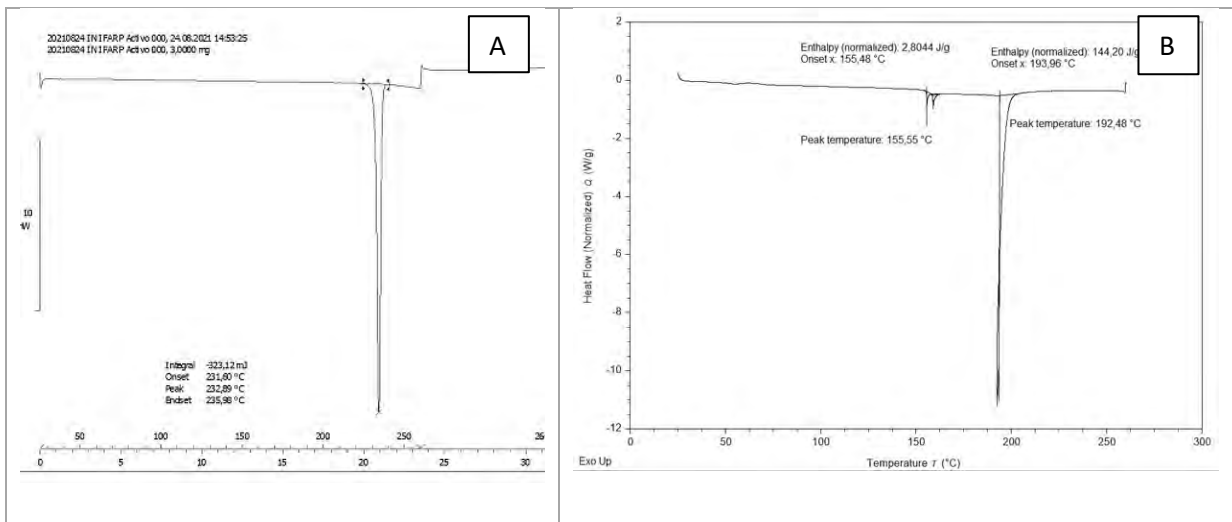


Figura 11. Análisis de DSC de (A) principio activo, (B) lactosa pura y (C) análisis de DSC de la mezcla binaria a estabilidad acelerada

Los resultados de los análisis XRD, en donde las señales características del principio activo fueron retenidas en la mezcla binaria a estabilidad acelerada, indican que no hay interacción entre el excipiente y el principio activo. De modo que, se sugiere hacer nuevamente el análisis y se hipotetiza que no hay interacciones presentes.

4.2.2 Análisis de compatibilidad con polivinilpirrolidona K30

Al comparar el análisis DSC del principio activo con el análisis de la mezcla binaria, ocurre un aumento en la entalpía y una disminución de la temperatura de fusión (ver figura 12).



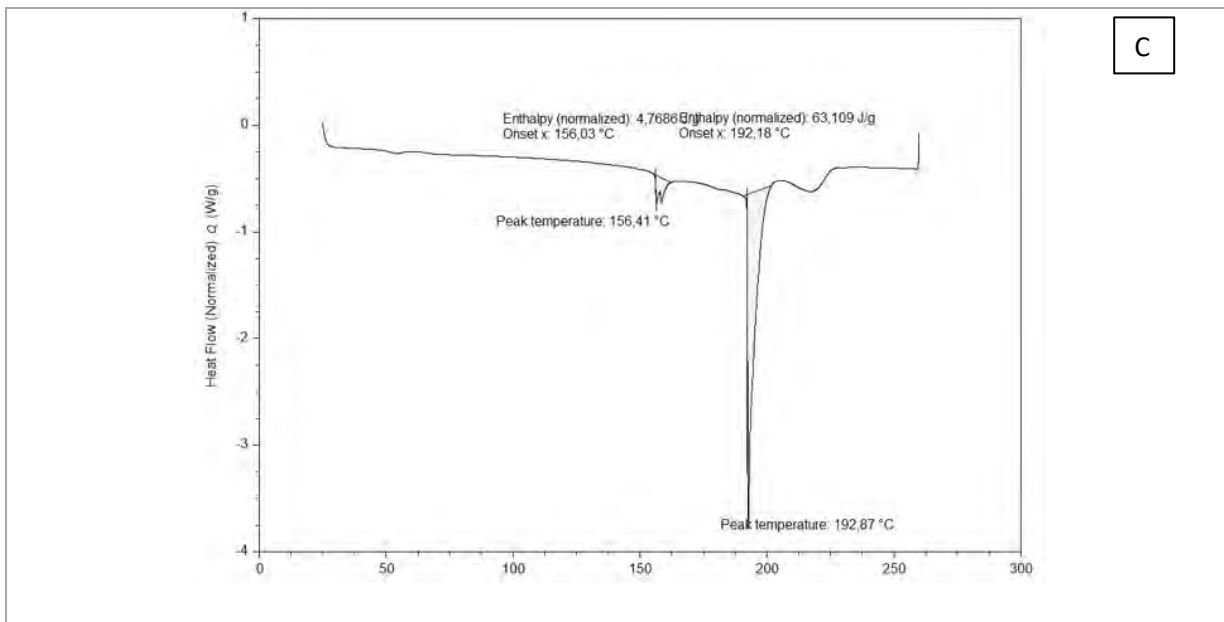


Figura 12. Análisis de DSC de (A) principio activo, (B) polivinilpirrolidona pura y (C) análisis de DSC de la mezcla binaria a estabilidad acelerada.

En la literatura se reportan reacciones de adición nucleofílica de la polivinilpirrolidona (PVP) a aminoácidos y péptidos (59). Ocurre que, en estado sólido a altas temperaturas (mayores a los 70 °C) el grupo amino terminal reacciona con el PVP, formando un aducto (109). En la Figura 13 se observa el mecanismo propuesto de esta reacción.

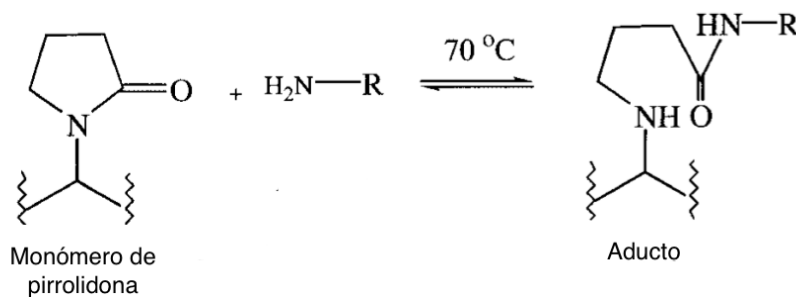


Figura 13. Mecanismo propuesto de formación de aductos. Elaboración propia a partir de D'Souza A, et al (151).

Ciertamente el principio activo no es de naturaleza proteica, pero posee 3 grupos amino, entre ellos una amida secundaria. Además, el autor que propone el mecanismo anterior de la formación de aductos menciona que principios activos con un grupo amino podrían presentar reacciones similares a la descrita en el mecanismo de la figura 13 (109). En dicho caso, se requiere un análisis IR para

corroborar una posible interacción, así como un análisis adicional, por ejemplo, microscopía Raman, en donde se pueda observar la morfología del cristal y determinar qué fenómeno ocurrió.

Al contrastar estos resultados con los análisis XRD, las señales características del principio activo fueron retenidas en la mezcla binaria a estabilidad acelerada, pero se vieron disminuidos en gran medida. Estos datos sugieren que hay una interacción, no obstante, como se indicó anteriormente, se requieren de más análisis para poder determinar la naturaleza de la interacción.

Ahora bien, al disminuir el punto de fusión se favorece la solubilidad del principio activo, pero como la entalpía aumenta, se desfavorece la velocidad de disolución (106). La entalpía de fusión corresponde a la energía necesaria para la fusión de una sustancia, de modo que, si aumenta como en este caso, se requiere una mayor energía para romper los enlaces entre las moléculas de soluto y que estas puedan solubilizarse, lo cual impacta de manera negativa la velocidad de disolución.

Entonces, la mezcla de PVP con el principio activo podría tener mayor solubilidad; es decir, se podría disolver más gramos por litro de este compuesto que del principio activo solo, pero se necesitaría más energía para romper los enlaces que los une, lo cual enlentece la velocidad de disolución. Dicho esto, y tomando en consideración el riesgo de lo discutido anteriormente, no se recomienda el uso de PVP en formulaciones con el principio activo.

4.2.3 Análisis de compatibilidad con sodio estearil fumarato

Al comparar el análisis DSC del principio activo con el análisis de la mezcla binaria, ocurre un aumento en la entalpía, una disminución de la temperatura de fusión y un ensanchamiento de la señal (ver figura 14)

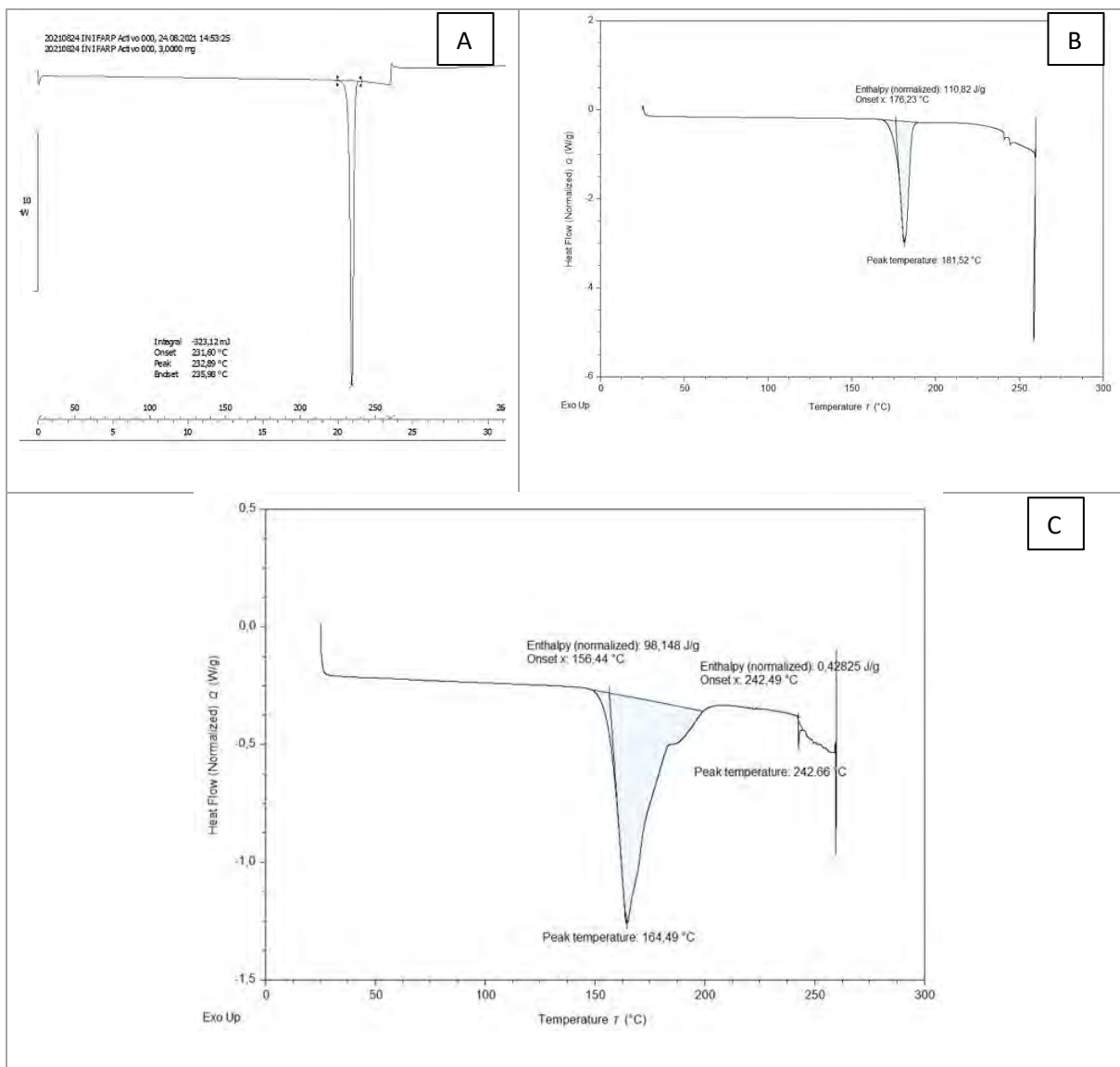


Figura 14. Análisis de DSC de (A) principio activo, (B) sodio esteril fumarato puro y (C) análisis de DSC de la mezcla binaria a estabilidad acelerada.

La señal observada presenta un ensanchamiento alrededor de los 156° C a los 200° C, lo cual podría indicar que alguna interacción física o química ha interrumpido la red cristalina. Al contrastar esta información con los análisis XRD de la mezcla binaria y el principio activo, todas las señales características del principio activo fueron retenidas en la mezcla binaria, pero se vieron disminuidas, en particular la señal a 22,4253° se vio considerablemente disminuida, lo cual confirma una interacción entre el excipiente y el principio activo.

Para determinar si se trata de algún tipo de interacción donde se forma un complejo o se trata de una co-fusión entre el principio activo y el excipiente, se recomienda complementar con análisis IR y

Espectroscopía de resonancia Magnética para indagar en los posibles cambios ocurridos a nivel estructural.

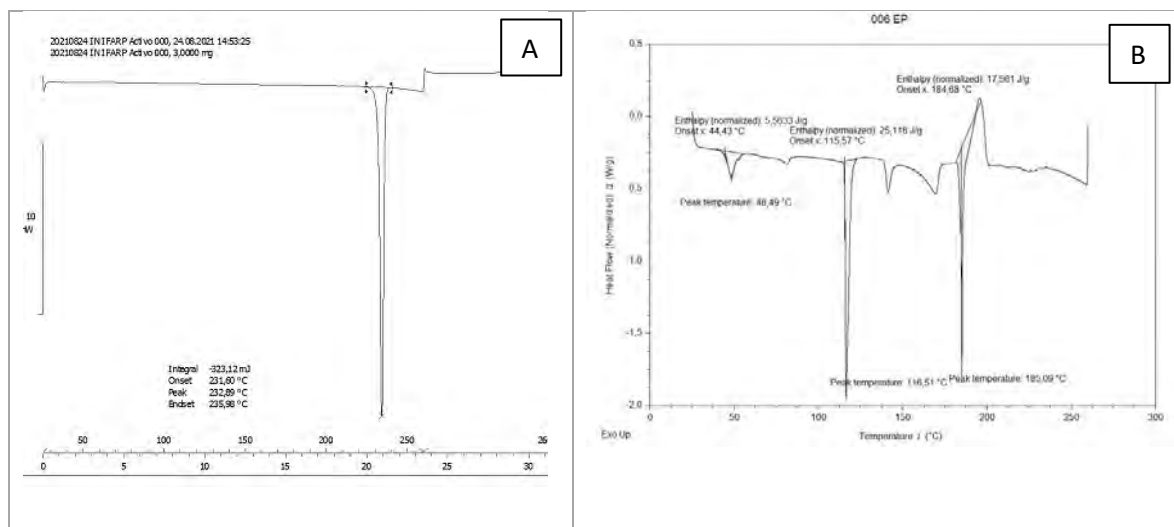
Por otra parte, al igual que como sucedió en la mezcla binaria con PVP, el principio activo tiene mayor solubilidad, pero la velocidad de disolución se ve afectada por el aumento de entalpía. Por este motivo y lo tomando en consideración el riesgo de lo discutido anteriormente, no se recomienda el uso de sodio esteril fumarato en formulaciones con el principio activo.

4.3 Análisis de compatibilidad de las mezclas binarias en donde hubo una disminución de la entalpía de fusión del principio activo.

En las mezclas binarias del principio activo con laurilsulfato de sodio, copovidona, hidroxipropilcelulosa, dextratos, dióxido de silicio coloidal y celulosa silicificada se observó una disminución de la entalpía de fusión y una disminución de la temperatura de fusión. A continuación, se realiza el abordaje de un solo caso: el análisis de compatibilidad del principio activo con laurilsulfato de sodio, para ejemplificar la situación observada.

4.3.1 Análisis de compatibilidad del principio activo con sodio laurilsulfato

Al comparar los DSC del principio activo y los de las mezclas binarias a estabilidad acelerada, ocurre un corrimiento del punto de fusión a 205 °C del principio activo, un ensanchamiento del mismo y una disminución en la entalpía de fusión (ver figura 15).



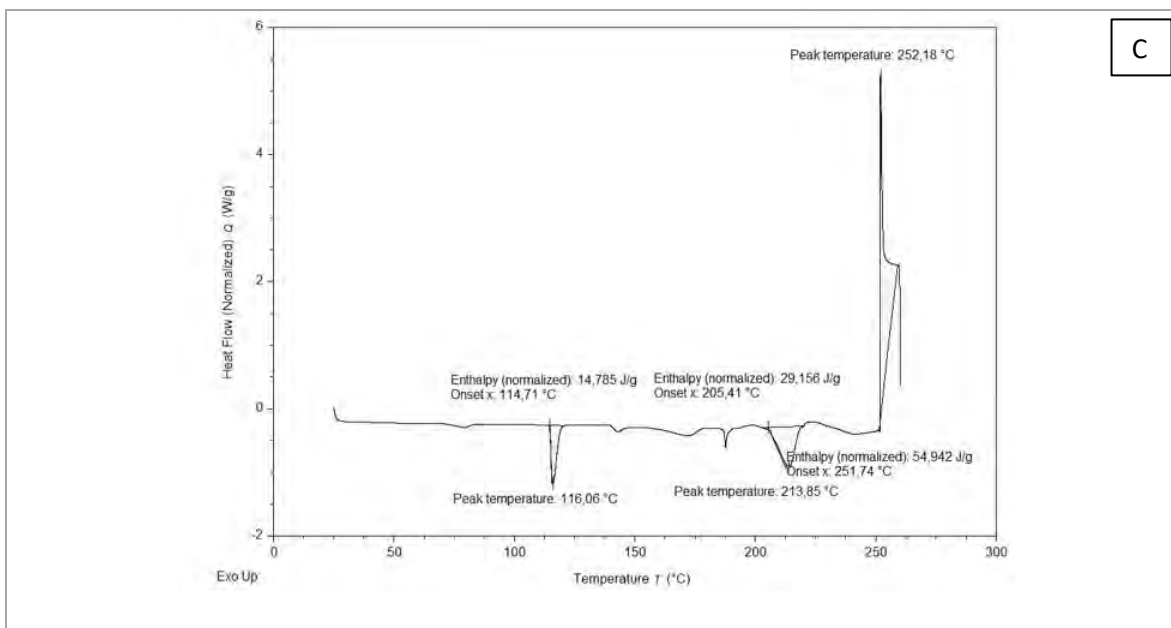


Figura 15. Análisis de DSC de (A) principio activo, (B) sodio laurilsulfato puro y (C) análisis de DSC de la mezcla binaria a estabilidad acelerada.

La señal observada a los 205 °C corresponde a la fusión del principio activo con el excipiente. Dado que la disminución en el punto fusión puede significar una disminución en las relaciones de asociación de las moléculas, vendría a generar un leve aumento en la solubilidad del fármaco. Por otra parte, la disminución en la entalpía de fusión impacta de manera positiva la velocidad de disolución del principio activo.

Al contrastar estos resultados con los análisis XRD, se observó que todas las señales características del principio activo fueron retenidas en la mezcla binaria a estabilidad acelerada, sin embargo, la señal a los 22,4253 ° se vio reducida. Esto refuerza la hipótesis de la presencia de algún tipo de interacción. Una recomendación para determinar la posible interacción sería caracterizar esta reflexión en un análisis más exhaustivo y complementarlo con un análisis IR.

En conclusión, se considera que la mezcla con este excipiente favorece la velocidad de disolución del fármaco y podría ser utilizado en formulaciones con el principio activo.

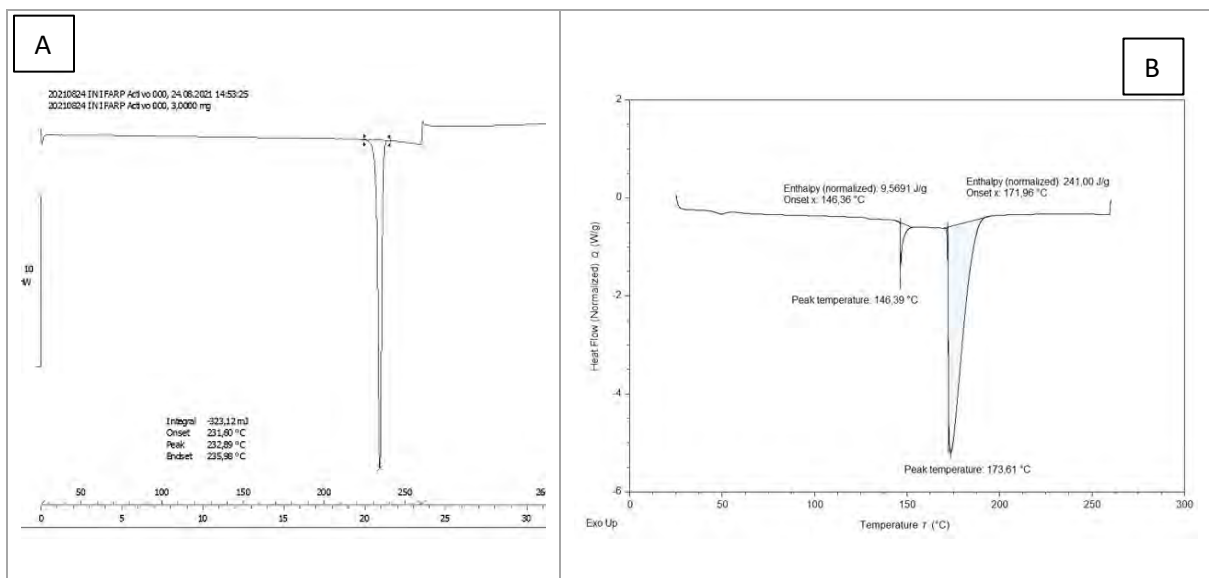
Este mismo comportamiento se observó en las mezclas binarias con copovidona, hidroxipropilmetilcelulosa, celulosa silicificada y dextratos (ver tabla 15), en donde ocurre una disminución del punto de fusión del principio activo y una disminución en la entalpía de fusión de esta señal. Además, en todas estas mezclas binarias se vio reducida la señal de XRD a los 22,4253° (a

excepción de la mezcla con dióxido de silicio coloidal porque, por su naturaleza, no se pudo compactar en el portamuestras para el análisis XRD), principalmente en la copovidona, lo cual es un indicio de alguna interacción. No obstante, así como se indicó anteriormente, estos excipientes pueden ser utilizados en formulaciones con el principio activo ya que su asociación con el principio activo favorece la velocidad de disolución del fármaco.

4.3.2 Análisis de compatibilidad del principio activo con crospovidona

Al comparar los DSC del principio activo y de la mezcla binaria a estabilidad acelerada, se observa una disminución en la entalpía de fusión, pero el punto de fusión del principio activo permanece sin cambios (ver figura 16).

En este caso, la fusión del excipiente con el principio activo posee una entalpía de fusión menor a la del excipiente puro, y, como se mencionó anteriormente, indica que se favorece la velocidad de disolución del principio activo. Como el punto de fusión no se modifica, no hay cambios en la solubilidad del principio activo.



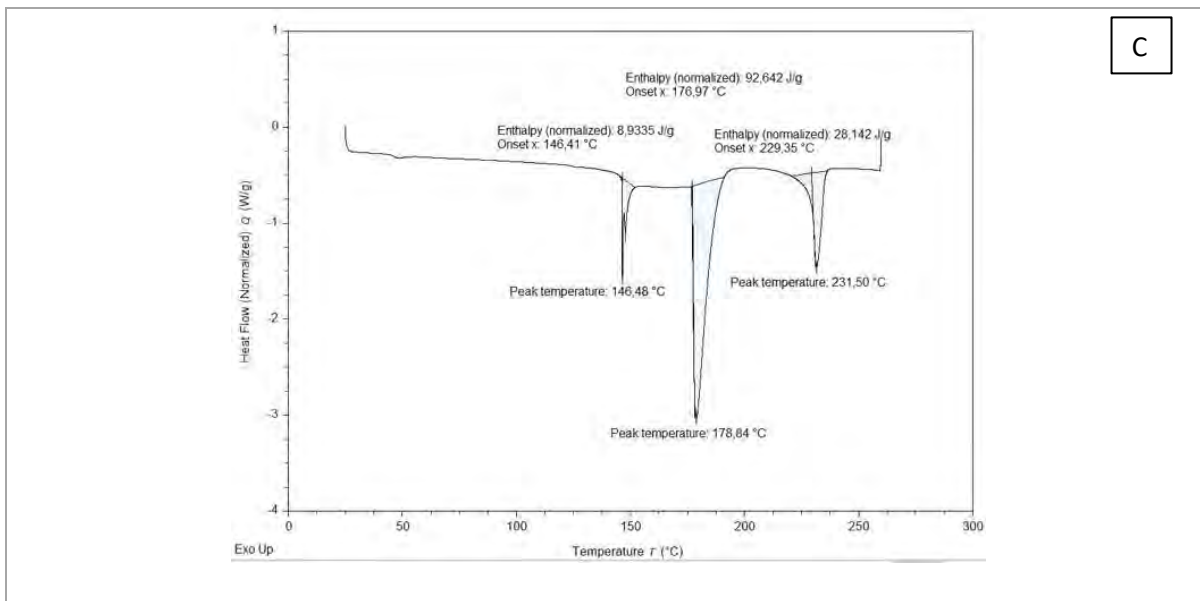


Figura 16. Análisis de DSC de (A) principio activo, (B) sodio laurilsulfato puro y (C) análisis de DSC de la mezcla binaria a estabilidad acelerada.

Al contrastar estos resultados con los análisis XRD, se observa que todas las señales características del principio activo fueron retenidas en ambas mezclas binarias a estabilidad acelerada, sin embargo, la señal a los 22,4253 ° se vio muy reducida. Esto sugiere que puede haber una interacción entre el excipiente y el principio activo. No obstante, este excipiente puede ser utilizado en formulaciones con el principio activo ya que favorece la velocidad de disolución del fármaco.

4.3.3 Análisis de compatibilidad del principio activo con PEG400 y PEG6000

Al comparar los DSC del principio activo y de las mezclas binarias a estabilidad acelerada, se observa una disminución en la entalpía de fusión y una disminución en el punto de fusión del principio activo (Ver figura 17).

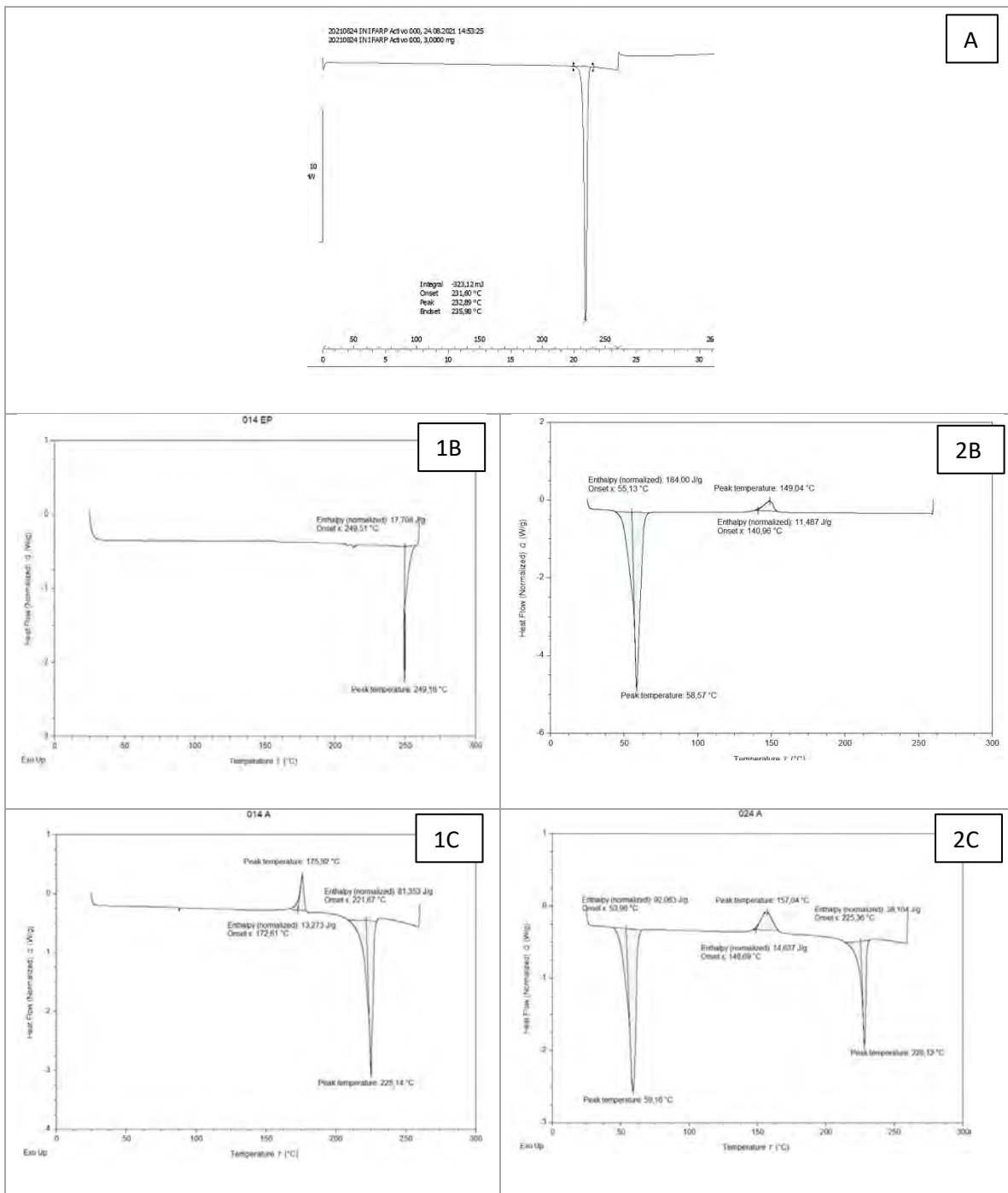


Figura 17. Análisis de DSC de (A) principio activo, (1B) PEG 400 puro, (2B) PEG 6000 puro, (1C) análisis de DSC de la mezcla binaria del principio activo con PEG 400 a estabilidad acelerada y (2C) análisis de DSC de la mezcla binaria del principio activo con PEG 6000 a estabilidad acelerada

En el caso del análisis de la mezcla con PEG 400, el pico que aparece en el DSC del excipiente puro (2B) no corresponde a ninguna señal, se produjo un error en el sistema al finalizar la medición y se midió una señal inexistente. Además, si bien el valor de la entalpía es de 81,35 J/g, se trata de una mezcla con

un excipiente líquido cuya proporción no fue 1:1 inicialmente, sino que se humectó 5 gramos de principio activo con 0,30 g de PEG400, lo que resulta en una mezcla binaria del 94% principio activo. Por esto, se espera un valor de entalpía muy cercano al del principio activo, por lo que puede considerarse que sí ocurre una disminución en la entalpía.

En ambas mezclas se observa un exoterma, en el caso de la mezcla con PEG 400 se observa a los 172,61°C y en la mezcla con PEG 6000 a los 148,69 °C. Esto podría tratarse de un fenómeno de despolarización del PEG.

En el caso del análisis de la mezcla con PEG 6000, el primer endoterma corresponde a la fusión del PEG 6000, el cual ya en estado líquido, se funde a 225 °C con el principio activo.

En ambos casos la disminución del punto de fusión está relacionada con una disminución en la solubilidad del principio activo y la disminución de la entalpía con una disminución en la velocidad de disolución.

Al contrastar los resultados de la mezcla binaria con PEG 6000 (con PEG 400 no se pudo realizar análisis de XRD debido a la naturaleza del excipiente) con los análisis XRD, se observa que todas las señales características del principio activo fueron retenidas, lo cual indica que no hay presencia de interacciones. No obstante, se recomienda realizar un análisis IR para corroborar este supuesto.

Por otra parte, dado que en ambas mezclas se observa una disminución en la velocidad de disolución, se pueden utilizar estos excipientes en una formulación con el principio activo.

4.4 Discusión general sobre los análisis de compatibilidad realizados

En la práctica, una disminución en la temperatura de fusión va a significar una mayor cantidad de moléculas de principio activo disueltas a una menor temperatura, lo cual favorece la solubilidad del principio activo. No obstante, esto no es ganancioso si la entalpía de fusión aumenta, porque la energía invertida para romper los enlaces entre el complejo que se haya formado es mayor que la que se invertiría separando las moléculas de principio activo en solución, lo cual disminuye la velocidad de disolución. Por eso, no se recomienda el uso de PVP ni de sodio esteril fumarato como excipientes en la formulación.

A pesar de que la copovidona y la crospovidona tienen similitudes estructurales con la PVP, la interacción presente en las mezclas con dichos excipientes no genera cambios en la entalpía de fusión

y por consiguiente no afecta la velocidad de disolución. Esto podría explicarse por la distancia del enlace, ya que la copovidona y crospovidona podrían formar el mismo complejo que la PVP y el principio activo, pero, como los polímeros son distintos, la fuerza de unión es distinta y podría ser más débil, incluso afectada por impedimentos estéricos del mismo polímero. Para determinar más a profundidad este supuesto se puede optar por un análisis de capacidad calorimétrica.

Otro fenómeno observado fue la interacción del principio activo con excipientes que contienen grupos OH libres, como por ejemplo el manitol, los dextratos, la HPC, la HPMC y la celulosa silicificada. En todos estos casos, se podría suponer que la fuerza de unión al interactuar un grupo OH del excipiente y el principio activo es muy débil, de manera que, en lugar de verse afectada la velocidad de disolución, ocurre lo contrario y aumenta. Para corroborar este supuesto, se recomienda realizar un análisis IR y así determinar la ausencia de grupos funcionales que indiquen alguna interacción.

Referentes a las mezclas binarias de estabilidad inicial, se sugiere realizar un mejor mezclado de las muestras para análisis posteriores. Para ello, se puede optar por realizar el mezclado y evaluar mediante un análisis IR si en efecto las sustancias están bien mezcladas. A partir de esta verificación, se puede estandarizar un procedimiento de mezclado que asegure una mezcla homogénea para futuros análisis.

6 Diseño de la fórmula cuali-cuantitativa

6.1 Elección de excipientes y sus respectivas proporciones

De acuerdo al análisis de compatibilidad entre el principio activo y distintos excipientes, se obtuvo que todos los excipientes analizados en las mezclas binarias descritas en la tabla 15 excepto PVP y sodio estearil fumarato, son opciones que podrían emplearse en el desarrollo de los núcleos de tabletas de liberación inmediata

La elección de los excipientes debe realizarse también en función de un método de manufactura en particular. En este caso, el principio activo fue estudiado por la empresa tiempo atrás, y se determinó que, mediante compresión directa, no se obtenía un polvo con buena fluidez y que; además, el desempeño en las pruebas de disolución y uniformidad de contenido de las tabletas elaboradas mediante compresión directa era mucho menor que al realizar las tabletas mediante granulación húmeda. Por eso, se decide mantener ese criterio y elaborar los núcleos mediante granulación húmeda.

Dado que se está trabajando con un principio activo clase II BSC, se busca que los excipientes permitan, en conjunto con el método de granulación húmeda, obtener buenas características de flujo, buena compresión y la obtención de un buen perfil de liberación del fármaco. Dicho esto, se realizará un breve desglose de la elección de excipientes mostrada en la tabla 16 y las proporciones elegidas de los mismos en la tabla 17.

La lactosa monohidratada permite una alta absorción de agua, lo cual puede deberse a su disolución en los poros de las paredes de la tableta que se van formando durante el proceso de penetración, lo que genera poros más anchos o incluso una apertura parcial de las tabletas (110). Esta característica es sumamente deseable en la formulación debido a que favorece la velocidad de disgregación de la forma farmacéutica. Además, posee buena compactibilidad, bajo costo, buena disponibilidad, sabor suave, baja higroscopicidad, buena compatibilidad con otros ingredientes y excelente estabilidad (111).

Por otra parte, la celulosa microcristalina, además de utilizarse como aglutinante/diluyente, también tiene algunas propiedades lubricantes y desintegrantes que la hacen útil para formular tabletas (74).

En este caso, es conveniente elegir una proporción más alta de lactosa por varias razones. Primero, el proceso de granulación húmeda reduce la compactibilidad de la celulosa microcristalina debido a cambios que se generan en su estructura (80). Además, la lactosa es soluble en agua, mientras que la celulosa microcristalina es prácticamente insoluble en agua, pero fácilmente dispersable (74), y dado que se quiere propiciar una mejor velocidad de disolución, una estrategia es usar una proporción más alta del excipiente soluble. Por eso, se escogió una proporción del 50% de lactosa y seleccionar la celulosa microcristalina como el diluyente cuya proporción se modifique ante la adición o sustracción de otros excipientes en posteriores modificaciones.

La croscarmelosa sódica es un desintegrante cuya funcionalidad está relacionada con sus características de absorción de fluidos y capacidad de hinchamiento (80). En el proceso de hinchazón de la croscarmelosa, ocurre un agrandamiento omnidireccional de las partículas al absorber fluidos, que acumulan presión, separan las partículas adyacentes, provocan esfuerzos en los sistemas generales y finalmente rompen la tableta (112). Este mecanismo se ve favorecido por el uso de lactosa, ya que, como se mencionó anteriormente, la lactosa propicia la formación de poros y canales internos en la tableta, los cuales generan una mayor entrada de agua a la tableta y una activación más eficiente del desintegrante.

Además, cuando la croscarmelosa sódica se usa en granulaciones húmedas, debe agregarse tanto en la etapa húmeda como en la seca del proceso; es decir, de manera intragranular y extragranular, para aprovechar mejor su capacidad de absorción e hinchamiento (74). Por ello, se decidió agregar un 3% de croscarmelosa a la porción tanto intragranular como extragranular.

El estearato de magnesio es un excipiente cuyo efecto lubricante se relaciona con la adherencia de la parte polar en gránulos o polvos y la orientación de la cola lipofílica hacia afuera de la superficie de la partícula (113). Esto ofrece lubricación de las partículas, pero a su vez puede retardar la disolución de un principio activo debido a su hidrofobicidad. Por este motivo, se elige agregar el porcentaje mínimo recomendado, reportado en la tabla 16.

Otro aspecto importante a tomar en consideración cuando se utiliza estearato de magnesio es el tiempo de mezclado. No se debe sobre mezclar, ya que esto puede interferir la unión de la mezcla de polvo durante la compresión de la tableta, lo que resulta en una disminución de la dureza y friabilidad (80). Esto fue tomado en cuenta a la hora de elaborar el procedimiento de manufactura, ya que se propuso la adición de este excipiente como último paso para la obtención del polvo para tabletear, incluida también la indicación de mezcla por solo 3 minutos.

El dióxido de silicio es un compuesto que posee un tamaño de partícula pequeño, alrededor de los 30nm a 40nm, y un área superficial bastante grande, lo que le confiere características de flujo deseables (74, 80). Este excipiente es muy importante ya que dichas características de flujo se aprovechan para mejorar las propiedades de flujo de los polvos secos en la formación de tabletas.

El lauril sulfato es un tensioactivo aniónico ampliamente utilizado para mejorar la disolución de fármacos poco solubles (114). Dado que el principio activo posee una clasificación BSC clase II, se puede considerar la utilización de este excipiente. Además, en la patente AU2004305226A1 del innovador se menciona el uso de un agente humectante, y en particular, la preferencia por este tensioactivo, a una concentración del 0,1 al 2% de la formulación (96). El laurilsulfato de sodio puede adicionarse al líquido granulante, que, dicho sea de paso, puede utilizarse agua, alcohol, acetona (96), o adicionarse en seco a la mezcla intragranular.

La Hidroxipropilmetilcelulosa es un polímero de celulosa no iónico empleado ampliamente debido a su facilidad de uso, disponibilidad, capacidad superior de formación de película, buena biocompatibilidad y biodegradabilidad (80). Este polímero es hidrofílico, y, además, como se mencionó en el apartado de análisis de compatibilidad, puede disminuir la velocidad de disolución del fármaco. Por ello, se escoge

como el aglutinante para la formulación. Respecto a la proporción de este aglutinante, se puede utilizar una concentración del 1 al 8%, incorporado al líquido de granulación (96) o agregarlo directamente a la mezcla intragranular.

En la tabla 17 se muestran las proporciones elegidas de cada excipiente, previamente analizado. Las proporciones se fueron ajustando tomando en consideración que se quería mantener un 50% de lactosa, un 0,5% de estearato de magnesio por ser la recomendación más baja indicada, un 0,5% de dióxido de silicio coloidal por recomendación del departamento de investigación y desarrollo de Calox y un 3% de croscarmelosa intragranular y extragranular porque, como se mencionó anteriormente, es la proporción más utilizada para el método de granulación húmeda. Por otra parte, el uso de un tamaño de partícula más grande de celulosa microcristalina añadida a los ingredientes extragranulares (celulosa microcristalina PH 102) permite una mejor fluidez del polvo a la hora de comprimir (115).

6.2 Desarrollo del diseño experimental

6.2.1 Aplicación de la metodología de DoE para la evaluación del factor crítico de cantidad de aglutinante y líquido de granulación

Una vez seleccionados los excipientes y conocidas las concentraciones recomendadas, se debe plantear la fórmula con las cantidades propuestas para cada excipiente.

Uno de los excipientes que más impacto tiene en la granulación húmeda es el aglutinante. El aglutinante promueve la cohesión y la formación de gránulos, un proceso fundamental que influye posteriormente en la uniformidad del tamaño de partícula, la dureza, la desintegración y la compresibilidad de la granulación (80). Por su parte, la concentración utilizada de aglutinante afecta el desempeño del excipiente, ya que el incremento en la concentración de aglutinante aumenta la resistencia mecánica de los comprimidos (116).

Adicionalmente, estudios de solubilidad han mostrado que la presencia de HPMC puede cambiar significativamente la solubilidad aparente del fármaco, pero su magnitud depende de las propiedades fisicoquímicas del principio activo en cuestión y del grado de viscosidad del HPMC (117).

Además de la teoría mencionada, pruebas previas del departamento de investigación y desarrollo, cuyos resultados no son mostrados, sugieren que el proceso de granulación contiene un alto riesgo para esta formulación. De modo que, es conveniente estudiar este factor crítico en el proceso de manufactura.

Otra variable importante es el líquido de granulación utilizado. El líquido podría influir en las propiedades y en el mecanismo de consolidación de los gránulos, ya que el sistema disolvente (agua, mezcla hidroalcohólica, etanol, entre otras) podría afectar la humectabilidad de la formulación y la distribución del aglutinante (118).

Al considerar todo lo anterior, existe un particular interés por estudiar el aglutinante y el tipo de líquido granulante. Razón por la cual se definieron como variables de estudio la concentración de HPMC a dos niveles, que en este caso sería al 2% y al 3% de la formulación; y el tipo de líquido granulante también a dos niveles, se sería utilizando agua o etanol al 95%. Dicho planteamiento se observa en la tabla 18.

Tomando en cuenta que el principio activo posee baja solubilidad y que la presencia de HPMC puede cambiar significativamente la solubilidad aparente del fármaco, es importante conocer si las variables estudiadas afectan la disolución del fármaco. Por esto, la prueba de disolución representa una excelente guía para evaluar el desempeño del medicamento y resulta ser una prueba discriminatória que aplica para este caso.

Además, se opta por utilizar un diseño factorial completo debido a que ofrece la ventaja de examinar los efectos principales e interactivos de las variables, que, dicho sea de paso, como son pocos niveles y factores estudiados, se pueden manejar fácilmente con este diseño.

Los resultados de % de disolución obtenido para cada tratamiento en el diseño experimental (ver tabla 19), son las respuestas utilizadas en el análisis estadístico que se detalla en la siguiente sección.

6.2.2 Análisis estadístico

El modelo Lineal General Univariable acepta el siguiente abordaje (119):

$$y_{i,j,k} = \bar{y} + \alpha_i + \beta_j + \gamma_{ij} + \varepsilon_{i,j,k}$$

Donde $Y_{i,j,k}$ representa la observación K-ésima, que sería el % de disolución obtenido, de los lotes elaborados con niveles i-ésimo del factor % de HPMC y j-ésimo del factor tipo de líquido granulante, \bar{y} es un valor medio global y α_i es el efecto del valor i-ésimo del factor % de HPMC, β_j es el efecto del nivel j-ésimo del factor tipo de líquido granulante, γ_{ij} la interacción entre el nivel i-ésimo del factor % de HPMC y el nivel j-ésimo del factor tipo de líquido granulante, y $\varepsilon_{i,j,k}$ correspondería al error.

Las hipótesis a contrastar son las siguientes:

1. $H_1 \equiv y_{ij} = 0 \forall ij$, que supone aceptar que la interacción no tiene efecto sobre el % de disolución promedio
2. $H_2 \equiv \alpha_i = 0 \forall i$, que supone aceptar que el factor % de HPMC no tiene efecto sobre el % de disolución promedio
3. $H_3 \equiv \beta_j = 0 \forall j$, que supone aceptar que el factor tipo de líquido granulante no tiene efecto sobre el % de disolución promedio

El diseño elegido carece de covariables debido a que se generó una confusión de factores con cada una de ellas cuando se intentó incluirlas. Las covariables que se intentaron incluir fueron: dureza, friabilidad y tiempo de desintegración. En una confusión de factores, el diseño no incluye todas las combinaciones de niveles de factores y se confunde si el efecto estimado es debido a la covariable o a la interacción de los factores (120). Esto se puede identificar cuando, a la hora de realizar el análisis de datos, el *software* no puede calcular ningún estimado del análisis de datos para la covariable ni para la interacción de factores.

A partir del ANOVA de la tabla 20, con las sumas de los cuadrados correspondientes a las fuentes de variación (factor Líquido granulante, factor %HPMC, interacción Líquido granulante*%HPMC, error y total corregido), sus cuadrados medios, los valores del estadístico F-Snedecor para contrarrestar las tres hipótesis anteriores y las correspondientes posibilidades asociadas se puede obtener las siguientes conclusiones

1. Puesto que $F_{cal} = 0,732$ y $P = 0,402$, para la primera hipótesis ($H_1 \equiv y_{ij} = 0 \forall ij$), se concluye que no hay motivos para rechazar la hipótesis nula; es decir, no hay evidencia de la interacción entre las variables, por lo tanto, no tiene un efecto significativo sobre el % de disolución promedio.
2. Puesto que $F_{cal} = 2,033$ y $P = 0,169$, para la segunda hipótesis ($H_2 \equiv \alpha_i = 0 \forall i$), se concluye que no hay motivos para rechazar la hipótesis nula; es decir, el % de HPMC no tiene un efecto significativo sobre el % de disolución promedio.
3. Puesto que $F_{cal} = 8,130$ y $P = 0,010$, para la tercera hipótesis ($H_3 \equiv \beta_j = 0 \forall j$), hay motivos para rechazar la hipótesis nula; es decir, el tipo de líquido granulante tiene un efecto significativo sobre el % de disolución promedio.

Los resultados del diseño experimental indican que el efecto significativo del factor líquido de granulación da lugar a un mayor % de disolución promedio en los lotes elaborados con etanol al 95%,

y que como no hay interacción entre los factores, es independiente de si se agrega un 2% o un 3% de HPMC. Esto se puede observar gráficamente en la figura 18.

Por otra parte, al obtener una combinación de valor p bajo y coeficiente de correlación bajo, 0,031 y 0.353, respectivamente, indica que los cambios en los predictores se relacionan con cambios en la variable de respuesta, pero el modelo no explica gran parte de la variabilidad de dicha respuesta. Bajo esa situación, aunque los datos se encuentren lejanos a la línea de regresión, pueden tener una tendencia significativa.

El R^2 es un indicador de la dispersión de las observaciones alrededor de una línea de tendencia. Cuando este valor es bajo, hay una menor precisión en la estimación que se suele asociar a variables que no se están considerando en el modelo estadístico. Dado que el método de manufactura no se había realizado antes, aumenta la probabilidad de que existan errores experimentales, y que, en consecuencia, haya mucha variación entre los lotes. Además, dado que 2 tratamientos se elaboraron con agua y 2 con etanol al 95%, las cantidades de líquido granulante no fueron las mismas para alcanzar el estado funicular en todos los lotes, y como el etanol se evapora más rápido que el agua, también varió el tiempo de secado y la humedad residual de los granulados elaborados con agua y los que se elaboraron con etanol al 95%. Estos factores no controlados pueden explicar gran parte de la variabilidad observada.

En conclusión, todos los lotes o tratamientos analizados cumplen con la prueba de disolución establecida a nivel interno para este producto. No obstante, se obtuvo un mayor % de disolución promedio en los lotes elaborados con etanol al 95%, de modo que se recomienda tanto la fórmula del tratamiento 3 como la fórmula del tratamiento 4.

6.3 Pruebas de control en el proceso de manufactura de tabletas

6.3.1 Pruebas realizadas a los granulados

Las pruebas de control realizadas a los 4 lotes o tratamientos analizados permiten evaluar criterios importantes que debe cumplir tanto el granulado como la tableta para obtener el perfil de calidad deseado. Estas pruebas complementan que los núcleos, además de disolverse bien, poseen características físicas adecuadas y cumplen con las pruebas de calidad y desempeño.

El índice de Carr, el índice de Haussner y la velocidad de flujo indican una mejor fluidez para los lotes elaborados con etanol al 95%. No obstante, todos los lotes poseen buenas propiedades de flujo, ya

que, si bien los lotes elaborados con agua no obtuvieron los mismos resultados que los lotes elaborados con etanol al 95%, igual presentan un excelente ángulo de reposo y una fluidez adecuada, por lo que se espera que no ocurran inconvenientes asociados a la mala fluidez en el proceso de tableteo en ninguno de los lotes.

Las diferencias en la fluidez de los polvos observadas pudieron ocurrir debido a que, al cambiar el líquido granulante, se genera un cambio en la humectabilidad y solubilidad de los componentes de la formulación, que en este caso son en su mayoría celulosa microcristalina y lactosa (121). Esto influye en la distribución del HPMC, que a su vez afecta la resistencia y porosidad de los gránulos formados. De modo que, al usar etanol, se favorece la formación de gránulos cuya resistencia y porosidad permiten mejores propiedades de flujo.

Respecto a la prueba de distribución del tamaño de partícula, idealmente se busca obtener una distribución estrecha en el tamaño de las partículas, ya que el exceso de polvos finos puede generar problemas en las tabletas como el *capping* (separación parcial o completa de la parte superior o inferior de la tableta debido al atrapamiento de aire en el material granular) y la laminación (similar al taponado, cuando el producto se separa en capas horizontales, pero en el cuerpo de la tableta, no a nivel superior o inferior) (83). Sin embargo, tampoco es conveniente una porción de polvos muy gruesa porque podría generar tabletas con problemas de variación de peso y dureza, ya que se necesita cierta porción de polvos finos para rellenar los espacios entre las partículas más grandes.

Las diferencias en el tamaño de partícula observadas en el lote 4 principalmente, elaborado con etanol al 95%, pudieron ocurrir debido a que el agua tiende a formar enlaces de hidrógeno más estables, tanto con celulosa microcristalina como con lactosa, que los que se forman con etanol (122). Esto conduce a que, cuando se granula con alcohol, se forman gránulos que retienen las partículas con menos firmeza que cuando se granula con agua, lo que genera una mayor cantidad de polvo fino. No obstante, esta proporción mayor de polvo fino no generó ningún tipo de problema de *capping*, laminación, variación de peso o dureza en las tabletas de este lote, por lo cual se puede decir que esta diferencia de proporciones de polvos finos no afecta el resultado final de las tabletas.

Realizar el análisis de la distribución de tamaño de partícula en estos lotes resulta muy valioso ya que, si desde el inicio se registran todas las granulometrías de los lotes, se puede tener un histórico del comportamiento del granulado. En este histórico se pueden comparar las granulometrías de lotes

nuevos y así revisar, en caso de ocurriera algún problema en el tableteado, si esto se podría asociar a una distribución de partículas distinta a la que se ha venido obteniendo.

La humedad residual es una medida de control para evitar que el granulado, si está muy húmedo, sufra problemas a la hora de fluir por la tolva o se atasque en las matrices; y si está muy seco, tenga problemas de compresión (85). En investigaciones previas de la empresa realizadas a otras formulaciones del principio activo, se había determinado que la humedad del granulado debe encontrarse en un rango del 2% al 3% para evitar problemas de flujo y compresión. Dicho esto, se tomó este dato como base y se procuró que los granulados estuviesen en ese rango de humedad antes de comprimirlos. Todas las humedades obtenidas en todos los granulados cumplen con este criterio.

6.3.2 Pruebas físicas realizadas a los núcleos de tabletas

Las tabletas elaboradas tienen una especificación de peso de 146 mg - 150 mg - 155 mg, la cual fue definida acorde a procedimientos internos de la empresa, en donde se menciona que, si la tableta tiene un peso mayor a 80 mg y menor a 250 mg, el porcentaje de desviación respecto al peso promedio será de 5%. A pesar de que el núcleo tiene un tamaño más grande que el producto de referencia, el diámetro promedio es no más del 20% más grande (7,25 mm), de modo que todos los lotes cumplen con la recomendación de la FDA para el tamaño de tabletas.

Respecto a la dureza (ver tabla 23), no existe una especificación o punto de partida. Es un valor que se va ajustando en el proceso de desarrollo al buscar un balance entre una adecuada friabilidad, desintegración y fuerza de compresión de la tableteadora, procurando siempre que se obtenga el peso requerido en los núcleos. Dado que estos lotes son los primeros en elaborarse con las fórmulas propuestas, se usó como guía el conocimiento previo sobre el posible ajuste y punzón de la tableteadora cuando se quiere elaborar un núcleo de 150 mg, y la dureza que se iba obteniendo se evaluó de acuerdo a procedimientos internos de la empresa, en donde se indica que al utilizar un punzón de 7 mm cóncavo liso se espera una dureza en el rango de 7 Kp a 13 Kp. Si bien este rango es muy amplio, con la elaboración de los lotes siguientes se va ajustando de acuerdo al producto propiamente.

Dado que los lotes en general no difieren mucho en cuanto a su fórmula y distribución de tamaño de partícula, las diferencias en la dureza, espesor y diámetro no son muy marcadas, lo que también explica que la friabilidad haya sido muy similar en todos los lotes. La friabilidad, acorde a procedimientos internos de la empresa, se debe definir de acuerdo al peso y al tipo de tableta. En el caso de núcleos

de tabletas de liberación inmediata, cuyo peso se encuentre entre los 100 mg y los 499 mg, estos deben tener un % de friabilidad menor al 0,5% y, además, la superficie de los núcleos no debe tener grietas o encontrarse rotas. Al comparar estos criterios con los resultados obtenidos de la tabla 23, todos los lotes cumplen con esta especificación.

Por otro lado, se obtuvo tiempos de desintegración mayores en los lotes que se elaboraron con agua y menores en los lotes que se elaboraron con etanol al 95%. Estas diferencias en el tiempo de desintegración pueden estar relacionadas con diferencias de porosidad y fuerzas cohesivas entre las partículas que se generan al utilizar agua o etanol al 95% (122).

Referente a la prueba de pérdida por secado, este dato debe tomarse ya que en las etapas posteriores del proceso se deben realizar análisis de estabilidad y se necesita saber la humedad residual que contenía la tableta para posteriormente establecer la especificación de humedad que corresponda.

6.3.3 Pruebas de calidad y desempeño realizadas a los núcleos de tabletas de liberación inmediata

Las pruebas de calidad y desempeño de los núcleos permiten asegurar la calidad del producto ya que detectan variaciones que se puedan dar fuera de los límites de calidad establecidos.

La prueba de identificación es la verificación de que, bajo las condiciones del método, se puede identificar al analito en la matriz dada. Es necesario realizar esta prueba para corroborar que el método permite el análisis del principio activo. De acuerdo a la tabla 24, todos los lotes estuvieron en conformidad con la prueba de identificación, lo que permite el análisis de las siguientes pruebas realizadas.

Dado que todos los granulados obtuvieron buena fluidez, se controló la humedad residual, los pesos de las tabletas se mantuvieron en el rango indicado y se controló que la dureza estuviese en el rango de 7 Kp a 13 Kp, se espera que los lotes no presenten problemas de uniformidad de contenido y que el principio activo se encuentre bien distribuido. Esto se ratifica al observar que todos los lotes estuvieron en conformidad con la prueba de potencia y con la prueba de uniformidad de contenido, lo cual indica que todas las formulaciones aseguran la administración de tabletas con la dosis correcta al paciente.

Por otra parte, la prueba de disolución resulta sumamente importante en control de calidad. La disolución del fármaco es el paso que permite su absorción, por lo cual una prueba que represente esas

condiciones in vitro puede proporcionar información relevante sobre la predicción del comportamiento in vivo.

Dado que los núcleos no se han recubierto, no se conoce si el efecto del recubrimiento pueda afectar el % de disolución obtenido, y, por lo tanto, no se realizó una comparación entre el perfil de disolución de los núcleos y el perfil de disolución del producto innovador. No obstante, se recomienda realizar esta prueba una vez que se obtenga el producto recubierto ya que, al comparar el perfil de disolución de los núcleos recubiertos contra el perfil de disolución del innovador, se respalda la bioequivalencia in-vitro, un aspecto imprescindible en la elaboración de productos multiorigen.

Mientras los núcleos se encuentren sin recubrir, lo que procede es evaluar su desempeño de acuerdo a los criterios de aceptación de la empresa para este producto intermedio, que como se discutió anteriormente en el diseño experimental, fueron satisfactorios para todos los lotes.

Tomando en cuenta todos los resultados obtenidos en las pruebas de control de calidad y desempeño de los lotes, así como las pruebas físicas realizadas a los granulados y a las tabletas, cualquiera de las fórmulas que representan los lotes 1 al 4 podrían ofrecer un producto con buen desempeño, conforme con las pruebas de calidad de la empresa y, por lo tanto, pueden ser elegidas para la manufactura de tabletas de liberación inmediata de este principio activo.

Conclusiones

1. El planteamiento del Perfil del Producto Objetivo y el Perfil de Calidad del Producto objetivo constituyeron la base para plantear el producto que se quería elaborar, ya que se determinó que el principio activo posee baja solubilidad y polimorfismo, lo cual permitió establecer la necesidad de evaluar con más profundidad estas características y encausar la formulación hacia la búsqueda de alternativas dirigidas a mejorar la velocidad de disolución del fármaco.
2. Caracterizar el principio activo permitió conocer la necesidad de utilizar un principio activo micronizado para mejorar la velocidad de disolución del fármaco y establecer la relación termodinámica entre las formas polimórficas, lo cual resulta de sumo interés para conocer la estabilidad del polimorfo y determinar el riesgo de un intercambio polimórfico en el proceso de manufactura.
3. El polimorfo identificado en el principio activo corresponde al polimorfo I, de modo que la evidencia apunta a que se trata de la forma cristalina adecuada.
4. Los análisis de compatibilidad realizados permitieron identificar interacciones desfavorables del principio activo con los excipientes PVP K30 y con sodio estearil fumarato debido a que la entalpía de fusión observada en ambos análisis de DSC en las mezclas binarias indica que la velocidad de disolución del principio activo se ve disminuida. Razón por lo cual no se recomienda su incorporación a la fórmula cuali-cuantitativa.
5. Los análisis de compatibilidad del principio activo con distintos excipientes también permitieron identificar interacciones que favorecen ya sea la velocidad de disolución o la solubilidad aparente del fármaco. En estos casos, una disminución de la entalpía de fusión sugiere que la velocidad de disolución del principio activo se ve aumentada.
6. Se obtuvo un mayor % de disolución promedio en los lotes elaborados con etanol al 95%; no obstante, los resultados de las pruebas físicas y las pruebas de calidad efectuadas fueron satisfactorios para todos los lotes. Esto ofrece la posibilidad de elegir cualquier tratamiento planteado en el DoE como fórmula cuali-cuantitativa.

Recomendaciones

1. Fomentar el desarrollo de nuevos productos bajo el enfoque de calidad por diseño.
2. Realizar los análisis IR a las mezclas binarias de estabilidad acelerada para poder examinar más a fondo las interacciones presentes y complementar los resultados donde se sugiere algún tipo de interacción.
3. Realizar análisis iniciales de DSC, IR y XRD a las mezclas binarias, utilizando los mismos excipientes empleados para estos análisis para complementar mejor los resultados obtenidos.
4. Elaborar las mezclas binarias bajo otra metodología que permita un mejor mezclado. Se podría realizar, por ejemplo, una estandarización del mezclado y evaluar mediante análisis IR si en efecto esta técnica ofrece buenos resultados.
5. Elegir la fórmula cuali-cuantitativa analizando también el costo de los materiales de manufactura que conlleva su elaboración, ya que todas poseen diferencias mínimas en su desempeño.
6. Realizar análisis DSC, IR y XRD a los núcleos recubiertos y al granulado para evaluar si ocurre una interconversión polimórfica.
7. Realizar pruebas de calidad a las mismas propuestas de fórmulas, pero con el producto recubierto, para compararlas con respecto al producto de referencia.

Fuentes bibliográficas

1. Singh H, Khurana L, Singh R. Pharmaceutical Development. *Pharmaceutical Medicine and Translational Clinical Research*. 2018;33-46.
2. International Conference on Harmonization. Tripartite guidelines, ICH Q8 (R2): Pharmaceutical Development. London, 2009.
3. Zhang L, Mao S. Application of quality by design in the current drug development. *Asian Journal of Pharmaceutical Sciences*. 2017;12(1):1-8.
4. Hasnain M, Ahmed S, Khatoon A, Afzal M, Ansari M, Khatoon S et al. Pharmaceutical product development: A quality by design (QbD) approach. *Advances and Challenges in Pharmaceutical Technology*. 2021;131-146.
5. Charoo N.A, Shamsheer A, Zidan A.S, Rahman. Quality by design approach for formulation development: A case study of dispersible tablets. *International journal of pharmaceutics* 2012; 423: 167–178.<https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2011.12.024>
6. Tomba E, Facco P, Bezzo F, Barolo M. Latent variable modeling to assist the implementation of Quality-by-Design paradigms in pharmaceutical development and manufacturing: A review. *Int. J. Pharm* 2013; 457: 283-297
7. Search for FDA Guidance Documents [Internet]. U.S. Food and Drug Administration. 2021 [Citado el 10 setiembre del 2021]. Disponible en: <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents#guidancesearch>
8. Quality by design - European Medicines Agency [Internet]. European Medicines Agency. 2021 [Citado el 10 setiembre del 2021]. Disponible en: <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/research-development/quality-design#guidance-documents-section>
9. Yu L, Amidon G, Khan M, Hoag S, Polli J, Raju G et al. Understanding Pharmaceutical Quality by Design. *The AAPS Journal*. 2014;16(4):771-783.
10. Djuris J, Ibric S, Djuric Z. Quality-by-design in pharmaceutical development. *Computer-Aided Applications in Pharmaceutical Technology*. 1st ed. Woodhead Publishing; 2013. p. 1-16.

11. Dhoot A, Fernandes G, Naha A, Rathnanand M, Kumar L. Design of Experiments in Pharmaceutical Development. *Pharmaceutical Chemistry Journal*. 2019;53(8):730-735.
12. Fukuda I, Pinto C, Moreira C, Saviano A, Lourenço F. Design of Experiments (DoE) applied to Pharmaceutical and Analytical Quality by Design (QbD). *Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences*. 2018;54.
13. Montgomery DC. Design and analysis of experiments. 8th ed. New York: John Wiley Sons, Inc.; 2013.
14. Singh B, Raza K, Beg S. Developing “optimized” drug products employing “designed” experiments. *Chem Ind Dig*. 2013;23:70–76
15. Weissman S, Anderson N. Design of Experiments (DoE) and Process Optimization. A Review of Recent Publications. *Organic Process Research & Development*. 2014;19(11):1605-1633.
16. N. Politis S, Colombo P, Colombo G, M. Rekkas D. Design of experiments (DoE) in pharmaceutical development. *Drug Development and Industrial Pharmacy*. 2017;43(6):889-901.
17. Anderson V, McLean R. Design of experiments. 1st ed. Boca Raton; 2019
18. Ordaz Sanz J, Melgar Hiraldo M, Rubio Castaño C. Métodos estadísticos y econométricos en la empresa y para finanzas [Internet]. Universidad Pablo de Olavide; 2021 [Citado el 16 de noviembre del 2021]. Disponible en: <https://www.upo.es/export/portal/com/bin/portal/upo/profesores/jaordsan/profesor/13111>
19. MLG. ANOVA factorial multivariante [Internet]. 2021 Ccitado el 17 de noviembre del 2021]. Disponible en: https://www.fibao.es/media/uploads/manual_spss_cap%C3%ADtulos_12_hasta_el_final.pdf
20. International Conference on Harmonization (ICH). ICH guideline Q9 on quality risk management. 2015
21. Amidon G, He X, Hageman M. Physicochemical Characterization and Principles of Oral Dosage Form Selection. En: Abraham D, ed. por. *Burger's Medicinal Chemistry and Drug Discovery*. 6ta ed. Wiley-Interscience; 2004.
22. Amidon K, Langguth P, Lennernäs H, Yu L, Amidon G. Bioequivalence of Oral Products and the Biopharmaceutics Classification System: Science, Regulation, and Public Policy. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*. 2011;90(3):467-470.

23. International Conference on Harmonization (ICH). Biopharmaceutics Classification System-Based Biowaivers M9. 2019.
24. S Simoes, A Sousa, M Figueiredo. Dissolution rate studies of pharmaceutical multisized powders Va practical approach using the Coulter method. *Int. J. Pharm.* 199.6;127: 28(3)
25. J. B. Bressman and C. Reppas. In vitroYin vivo correlations for lipophilic, poorly water-soluble drugs. *Eur. J. Pharm. Sci.* 11 (Suppl. 2): S73YS80 (2000).
26. Laser Diffraction Measurement of Particle Size | USP [Internet]. Usp.org. 2021 [Citado el 17 de setiembre del 2021]. Disponible en: <https://www.usp.org/harmonization-standards/pdg/general-chapters/laser-diffraction-measurement-particle-size>
27. ISO 13320:2020 [Internet]. ISO. 2021 [Citado el 17 de setiembre del 2021]. Disponible en: <https://www.iso.org/standard/69111.html>
28. A. Rawle, Basic Principles of Particle Size Analysis, Malvern Instruments Ltd., Technical Paper, Worcestershire, UK, 1993.
29. Allen T. Particle Size Measurement. 4th ed. Dordrecht: Springer Netherlands; 1990.
30. McCrone, W.C. Polymorphism. *Phy. Chem. Org. Solid State* 2. 1965: 725-767.
31. Lee, A.Y., Erdemir, D., Myerson, A.S., 2011. Crystal polymorphism in chemical process development. *Ann. Rev. Chem. Biomol. Eng.* 2 (1), 259_280.
32. Haleblan J. Characterization of Habits and Crystalline Modification of Solids and Their Pharmaceutical Applications. *Journal of Pharmaceutical Sciences.* 1975;64(8):1269-1288.
33. Grunenberg A, Henck J, Siesler H. Theoretical derivation and practical application of energy/temperature diagrams as an instrument in preformulation studies of polymorphic drug substances. *International Journal of Pharmaceutics.* 1996;129(1-2):147-158.
34. Lee E. A practical guide to pharmaceutical polymorph screening & selection. *Asian Journal of Pharmaceutical Sciences.* 2014;9(4):163-175.
35. Ostwald W. Studien über die Bildung und Umwandlung fester Körper. *Zeitschrift für Physikalische Chemie.* 1897;22U(1):289-330.

36. Mullin J. Crystallization. 4th ed. Oxford: Elsevier Butterworth-Heinemann; 2004.
37. Looijmans S, Cavallo D, Yu L, Peters G. Cross-Nucleation between Polymorphs: Quantitative Modeling of Kinetics and Morphology. *Crystal Growth & Design*. 2018;18(7):3921-3926.
38. Liu X, Maiwa K, Tsukamoto K. Heterogeneous two-dimensional nucleation and growth kinetics. *The Journal of Chemical Physics*. 1997;106(5):1870-1879.
39. Burger A, Ramberger R. On the polymorphism of pharmaceuticals and other molecular crystals. I. *Mikrochimica Acta*. 1979;72(3-4):259-271
40. Burger A, Ramberger R. On the polymorphism of pharmaceuticals and other molecular crystals. II. *Mikrochimica Acta*. 1979;72(3-4):273-316.
41. Kogawa, A.C., Antonio, S.G., Salgado, H.R.N., 2016. Characterization of polymorphic forms of rifaximin. *J. AOAC Int.* 99 (4). Disponible en: <https://doi.org/10.5740/jaoacint.16-0053>
42. Lin, H.O., Baenziger, N.C., Guillory, J.K., 2017. Physical properties of four polymorphic forms of sulfanilamide I: densities, refractive indexes, and X-ray diffraction measurements. *J. Pharm. Sci.* 63 (1), 145_146.
43. Cox P, Wardell J. Studies of polymorphism in three compounds by single crystal X-ray diffraction. *International Journal of Pharmaceutics*. 2000;194(2):147-153.
44. Giacovazzo C, Monaco H, Artoli G, Viterbo D, Ferraris G, Gilli G et al. *Fundamentals of crystallography*. 2nd ed. Oxford: Oxford University Press; 2002.
45. Fultz B, Howe J. *Transmission Electron Microscopy and Diffractometry of Materials*. 4ta ed. Springer, Berlin, Heidelberg; 2013.
46. Mastai Y. *Advanced Topics in Crystallization*. Croatia: IntechOpen; 2015.
47. Narang A, Boddu S. *Excipient Applications in Formulation Design and Drug Delivery*. Cham: Springer International Publishing; 2015.
48. Martins S, Jongen W, van Boekel M. A review of Maillard reaction in food and implications to kinetic modelling. *Trends in Food Science & Technology*. 2000;11(9-10):364-373.
49. Brands C, van Boekel M. Kinetic Modeling of Reactions in Heated Monosaccharide–Casein Systems. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*. 2002;50(23):6725-6739.

50. Maillard LC. Action of amino acids on sugars. Formation of melanoidins in a methodical way. *Comp Rend* 1912; 154: 66-68.
51. Li J, Wu Y. Lubricants in Pharmaceutical Solid Dosage Forms. *Lubricants*. 2014;2(1):21-43
52. Thakur A, Morris K, Grosso J, Himes K, Thottathil J, Jerzewski R et al. Mechanism and kinetics of metal ion-mediated degradation of fosinopril sodium. *Pharmaceutical Research*. 1993;10(6):800-809.
53. Desai DS, Rubitski BA, Bergum JS, Varia SA. Effects of different types of lactose and disintegrant on dissolution stability of hydrochlorothiazide capsule formulations. *Int J Pharm* 1994;110(3):257-265
54. Al-Nimry SS, Assaf SM, Jalal IM, Najib NM. Adsorption of ketotifen onto some pharmaceutical excipients. *Int J Pharm*. 1997;149(1):115-121
55. Senderoff RI, Mahjour M, Radebaugh GW. Characterization of adsorption behavior by solid dosage form excipients in formulation development. *Int J Pharm* 1982;83(1-3):65-72
56. Awasthi R, Manchanda S, Das P, Velu V, Malipeddi H, Pabreja K et al. Poly(vinylpyrrolidone). *Engineering of Biomaterials for Drug Delivery Systems*. 2018; 255-272.
57. Barabas E, Adeyeye C. Crospovidone. *Analytical Profiles of Drug Substances and Excipients*. 1996;:87-163.
58. Hartauer K, Arbuthnot G, Baertschi S, Johnson R, Luke W, Pearson N et al. Influence of Peroxide Impurities in Povidone and Crospovidone on the Stability of Raloxifene Hydrochloride in Tablets: Identification and Control of an Oxidative Degradation Product. *Pharmaceutical Development and Technology*. 2000;5(3):303-310.
59. D'Souza A, Schowen R, Borchardt R, Salsbury J, Munson E, Topp E. Reaction of a Peptide with Polyvinylpyrrolidone in the Solid State. *Journal of Pharmaceutical Sciences*. 2003;92(3):585-593.
60. Rivera S, Ghodbane S. In vitro adsorption-desorption of famotidine on microcrystalline cellulose. *Int J Pharm*. 1994;108(1):31-8.
61. Siepmann JI, Martin MG, Chen B, Stubbs JM, Potoff JJ. Monte Carlo simulations of supercritical fluid extraction systems. Abstracts of papers, 220th ACS national meeting, Washington, DC, August 2004, 2000.

62. Bharate S, Bharate S, Bajaj A. Interactions and incompatibilities of pharmaceutical excipients with active pharmaceutical ingredients: a comprehensive review. *J Excipients and Food Chem.* 2010;1(3).
63. Patel P, Ahir K, Patel V, Manani L, Patel C. Drug excipient compatibility studies: first step for dosage form development. *Pharma Innovation* 2015;4(5):14-20.
64. Gorain B, Choudhury H, Pandey M, Madheswaran T, Kesharwani P, Tekade R. Drug Excipient Interaction and Incompatibilities. In: Tekade R, ed. by. *Dosage Form Design Parameters.* 2018.
65. Jadhav N, Yan M, Vetter C, Kasisomayajula S, Gelling V. Infrared Spectroscopy (IR). *Encyclopedia of Tribology.* 2013;:1829-1829.
66. Hourani O. QbD approach formulation design for metformin HCl and evaluations. [Tesis de maestría]. Nicosia: Near East University; 2019. Recuperado de: <http://docs.neu.edu.tr/library/6816865790.pdf>
67. Farmacopea de los Estados Unidos (USP). Uniformidad de Unidades de Dosificación <905>. USP 39 - NF 34. Maryland: Convención de la Farmacopea de los Estados Unidos; 2016. p. 793-795
68. Vila Jato J, Lastres García J. *Tecnología farmacéutica.* 1st ed. Madrid: Síntesis; 2001.
69. Farmacopea de los Estados Unidos (USP). Desintegración <701>. USP 39 - NF 34. Maryland: Convención de la Farmacopea de los Estados Unidos; 2016. p. 574- 576.
70. Moreton RC. Functionality and performance of excipients in a quality-by-design world: excipient variability, QbD, and robust formulations. *Am Pharm Rev* 2010;12:24-7.
71. Farmacopea de los Estados Unidos (USP). Rendimiento de excipientes <1059> . USP 34 - NF 29. Rockville: Convención de la Farmacopea de los Estados Unidos; 2011. p. 555-565.
72. Foro de Farmacopea de los Estados Unidos. Estímulos para el proceso de revisión: Propuesta de nuevo capítulo de información general de la USP, Rendimiento de excipientes <1059> Convención de la Farmacopea de los Estados Unidos; 2007;33(6).
73. Narang A, Mantri R, Raghavan K. *Excipient Compatibility and Functionality. Developing Solid Oral Dosage Forms.* 2nd ed. Academic Press; 2017.
74. Rowe R, Sheskey P, Owen S. *Handbook of pharmaceutical excipients.* London: Pharmaceutical Press; 2006.

75. Inactive Ingredient Search for Approved Drug Products [Internet]. 2021 [citado el 15 de noviembre del 2021]. Disponible en: <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/iig/index.cfm?event=BasicSearch.page>
76. Elder D, Fäis F. Allowable levels of excipients in drug products. European Pharmaceutical Review [Internet]. 2019 [Citado el 15 de noviembre del 2021];. Disponible en: <https://www.europeanpharmaceuticalreview.com/article/98178/allowable-levels-of-excipients-in-drug-products/>
77. G. Mirani A, P. Patankar S, S. Borole V, S. Pawar A, J. Kadam V. Direct Compression High Functionality Excipient Using Coprocessing Technique: A Brief Review. Current Drug Delivery. 2011;8(4):426-435.
78. Qu L, Morton D, Zhou Q. Particle Engineering Via Mechanical Dry Coating in the Design of Pharmaceutical Solid Dosage Forms. Current Pharmaceutical Design. 2015;21(40):5802-5814.
79. Ghebre-Sellassie I, Martin C, Zhang F, DiNunzio J. Pharmaceutical Extrusion Technology, Second Edition. 2nd ed. Milton: Chapman and Hall/CRC; 2018.
80. Hiremath P, Nuguru K, Agrahari V. Material Attributes and Their Impact on Wet Granulation Process Performance. Handbook of Pharmaceutical Wet Granulation. 2019;263-315.
81. Mangal S, Larson I, Meiser F, Morton D. Particle Engineering of Polymers into Multifunctional Interactive Excipients. Handbook of Polymers for Pharmaceutical Technologies. 2015;1-31.
82. Farmacopea de los Estados Unidos (USP). Densidad aparente y densidad por asentamiento de los polvos <616>. USP 39 - NF 34. Maryland: Convención de la Farmacopea de los Estados Unidos; 2016. p. 487-491.
83. Shiv K. Powder flow properties in Pharmaceuticals - Pharmaceutical Guidance [Internet]. Pharmaceutical Guidance. 2021 [Citado el 10 de noviembre del 2021]. Disponible en: <https://pharmaguidances.com/powder-flow-properties-pharmaceuticals/>
84. Perfecting Particle Size Distribution (PSD) for Tableting - Hanningfield [Internet]. Hanningfield. 2021 [Citado el 11 de noviembre del 2021]. Disponible en: <https://www.hanningfield.com/perfecting-particle-size-distribution-tableting/>

85. Monika T, Kumar SA and Raj SA. Effect of moisture content of excipient (microcrystalline cellulose) on direct compressible solid dosage forms. *Int J Pharm Sci Res* 2017; 8(1): 282-88.
86. Adeleye O. Relationship between compression pressure, mechanical strength and release properties of tablets. *Polymers in Medicine*. 2019;49(1):27-33.
87. Farmacopea de los Estados Unidos (USP). Disolución <711>. USP 39 - NF 34. Maryland: Convención de la Farmacopea de los Estados Unidos; 2016. p. 579-590.
88. Listados Oficiales [Internet]. Ministeriodesalud.go.cr. 2021 [Citado el 28 de noviembre del 2021]. Disponible en: <https://www.ministeriodesalud.go.cr/index.php/biblioteca-de-archivos/regulacion-de-la-salud/bioequivalencia/listados-oficiales>
89. Rojek B, Wesolowski M. DSC supported by factor analysis as a reliable tool for compatibility study in pharmaceutical mixtures. *Journal of Thermal Analysis and Calorimetry*. 2019;138(6):4531-4539.
90. Farmacopea de los Estados Unidos (USP). Estimación de la distribución del tamaño de partícula por tamizado analítico (786). USP 39 - NF 34. Maryland: Convención de la Farmacopea de los Estados Unidos; 2016. p. 582-585.
91. Farmacopea de los Estados Unidos (USP). Friabilidad de las tabletas <1216>. USP 39- NF 34. Maryland: Convención de la Farmacopea de los Estados Unidos; 2016. P. 1609
92. Pernestofer J, Rohrig S, Lampe T, Elisabeth P, Jens P, Karl S et al. Substituted oxazolidinones and their use in the field of blood coagulation. US2013316999A1, 2013.
93. Turpie A. Oral, Direct Factor Xa Inhibitors in Development for the Prevention and Treatment of Thromboembolic Diseases. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*. 2007;27(6):1238-1247.
94. Schulman S, Furie B. The Molecular Basis of Blood Coagulation. Reference Module in Biomedical Sciences. 2014.
95. Thomas C. Method for producing 5-chloro-n-({5s)-2-oxo-3-[4-(3-oxo-4-morpholinyl)-phenyl]-1,3-oxazolidin-5-yl}-methyl)-2-thiophene carboxamide. US8106192B2, 2012.
96. Klaus B. Method for the production of a solid, orally applicable pharmaceutical composition. AU2004305226A1, 2005.

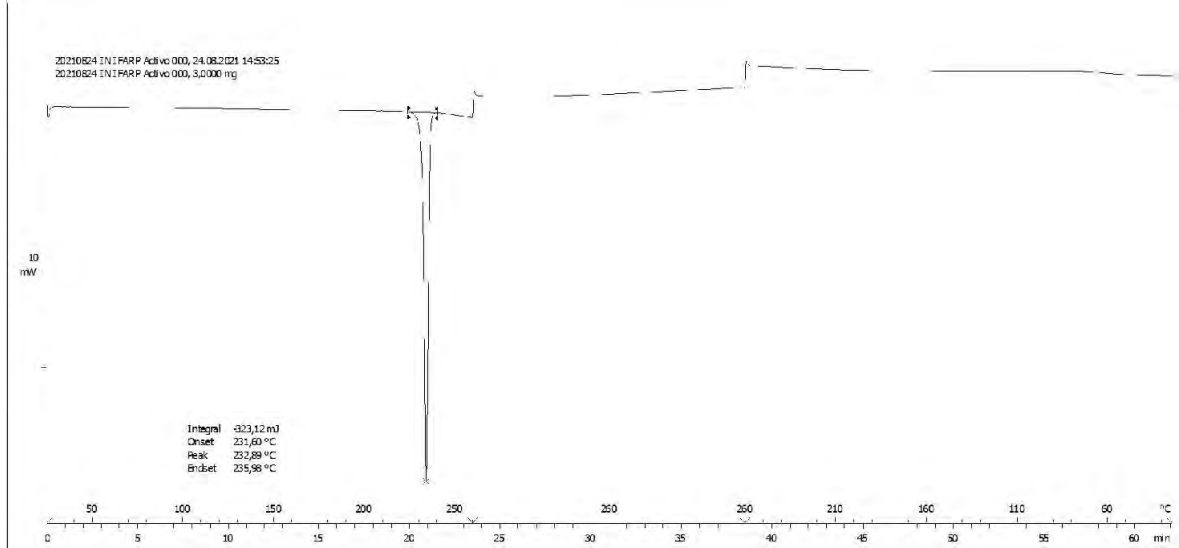
97. Food and Drug Administration: Center for Drug Evaluation and Research (CDER). Guidance for industry: Size, Shape, and Other Physical Attributes of Generic Tablet and Capsules. 2015.
98. Benke, K. Method for the production of a solid, orally applicable pharmaceutical composition. CN1886120A, 2006.
99. Sistema Costarricense de Información Jurídica [Internet]. Pgrweb.go.cr. 2021 [Citado el 16 de diciembre del 2021]. Disponible en: http://www.pgrweb.go.cr/scij/Busqueda/Normativa/Normas/nrm_texto_completo.aspx?param1=NRTC&nValor1=1&nValor2=43444&nValor3=86941&strTipM=TC
100. Listado acumulado de medicamentos de referencia [Internet]. 2021 [Citado el 16 de diciembre del 2021]. Disponible en: <https://www.ministeriodesalud.go.cr/index.php/biblioteca-de-archivos/regulacion-de-la-salud/bioequivalencia/listados-oficiales/5260-listado-de-productos-de-referencia-ministerio-de-salud-julio-2021/file>.
101. Yellela SRK. Pharmaceutical technologies for enhancing oral bioavailability of poorly soluble drugs. *Journal of Bioequivalence & Bioavailability*. 2010;2(2):28–36
102. Sharma D, Soni M, Kumar S, Gupta GD. Solubility enhancement—eminent role in poorly soluble drugs. *Research Journal of Pharmacy and Technology*. 2009;2(2):220–224
103. Blagden N, de Matas M, Gavan PT, York P. Crystal engineering of active pharmaceutical ingredients to improve solubility and dissolution rates. *Advanced Drug Delivery Reviews*. 2007;59(7):617–630.
104. Braun G, Grunenberg A, Keil B, Lenz J, Thomas C. Novel polymorphous form and the amorphous form of 5-chloro-N-((5S)-2-oxo-3-[4-(3-oxo-4-morpholinyl)-phenyl]-1,3-oxazolidine-5-yl)-methyl)-2-thiophene carboxamide. AU2006299126B2. 2012.
105. Xu Y, Wu S, Liu X, Zhang L, Lu J. Crystal characterization and transformation of the forms I and II of anticoagulant drug rivaroxaban. *Crystal Research and Technology*. 2017;52(3):1600379.
106. Gennaro A, Remington J, Belluci S. Remington farmacia. 2da ed. Buenos Aires: Editorial Médica Panamericana; 2003.
107. Listiohadi Y, Hourigan J, Sleight R, Steele R. Thermal analysis of amorphous lactose and α -lactose monohydrate. *Dairy Science and Technology*. 2008;89(1):43- 67

108. Gombás Á, Szabó-Révész P, Kata M, Regdon Jr. G, Erős I. Quantitative determination of crystallinity of α -lactose monohydrate by DSC. *Journal of Thermal Analysis and Calorimetry*. 2002;68(2):503-510.
109. D'Souza A, Schowen R, Borchardt R, Salsbury J, Munson E, Topp E. Reaction of a Peptide with Polyvinylpyrrolidone in the Solid State. *Journal of Pharmaceutical Sciences*. 2003;92(3):585-593.
110. Van Kamp H, Bolhuis G, Kussendrager K, Lerk C. Studies on tableting properties of lactose. IV. Dissolution and disintegration properties of different types of crystalline lactose. *International Journal of Pharmaceutics*. 1986;28(2-3):229-238.
111. Guo, J. Lactose in Pharmaceutical Applications. *Drug Del Technol*. 2004.
112. Markl D, Zeitler J. A Review of Disintegration Mechanisms and Measurement Techniques. *Pharmaceutical Research*. 2017;34(5):890-917
113. Zarnpi P, Flanagan T, Meehan E, Mann J, Fotaki N. Biopharmaceutical aspects and implications of excipient variability in drug product performance. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*. 2017;111:1-15.
114. Guo Y, Wang C, Dun J, Du L, Hawley M, Sun C. Mechanism for the Reduced Dissolution of Ritonavir Tablets by Sodium Lauryl Sulfate. *Journal of Pharmaceutical Sciences*. 2019;108(1):516-524.
115. Yohana Chaerunisaa A, Sriwidodo S, Abdassah M. Microcrystalline Cellulose as Pharmaceutical Excipient. *Pharmaceutical Formulation Design - Recent Practices*. 2020.
116. Becker D, Rigassi T, Bauer-brandl A. Effectiveness of Binders in Wet Granulation: A Comparison Using Model Formulations of Different Tabletability. *Drug Development and Industrial Pharmacy*. 1997;23(8):791-808.
117. Zarnpi P, Flanagan T, Meehan E, Mann J, Fotaki N. Biopharmaceutical Understanding of Excipient Variability on Drug Apparent Solubility Based on Drug Physicochemical Properties: Case Study—Hypromellose (HPMC). *The AAPS Journal*. 2020;22(2).
118. Shah N H, Railkar A S, Phuapradit W, Zeng F W, Chen A. Effect of processing techniques in controlling the release rate and mechanical strength of hydroxypropyl methylcellulose based hydrogel matrices. *European journal of pharmaceutics and biopharmaceutics*. 1996;42(3):183-187
119. Martín P. *Prácticas de tratamiento estadístico de datos con el programa SPSS para Windows*. España; 2006.

120. ¿Qué es confusión y estructura de alias? - Minitab [Internet]. Support.minitab.com. 2021 [Citado el 25 de noviembre del 2021]. Disponible en: <https://support.minitab.com/es-mx/minitab/18/help-and-how-to/modeling-statistics/doe/supporting-topics/basics/what-are-confounding-and-alias-structure/>
121. Wikberg, M., Alderborn, G. Compression Characteristics of Granulated Materials. VII. The Effect of Intragranular Binder Distribution on the Compactibility of Some Lactose Granulations. *Pharm Res.* 1993;10: 88–94.
122. Tank D, Karan K, Gajera B, Dave R. Investigate the effect of solvents on wet granulation of microcrystalline cellulose using hydroxypropyl methylcellulose as a binder and evaluation of rheological and thermal characteristics of granules. *Saudi Pharmaceutical Journal.* 2018;26(4):593-602.

Anexo 1. Análisis de DSC, IR y XRD del principio activo, excipiente puro, mezclas binarias iniciales y mezclas binarias a estabilidad acelerada (EA).

A



B

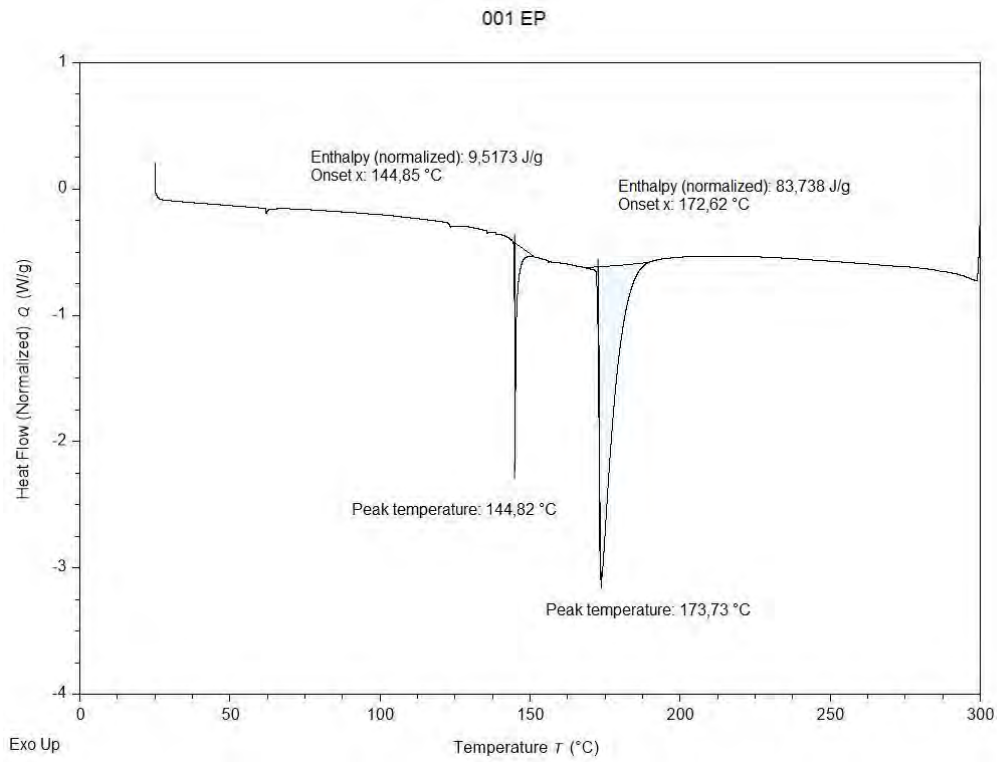
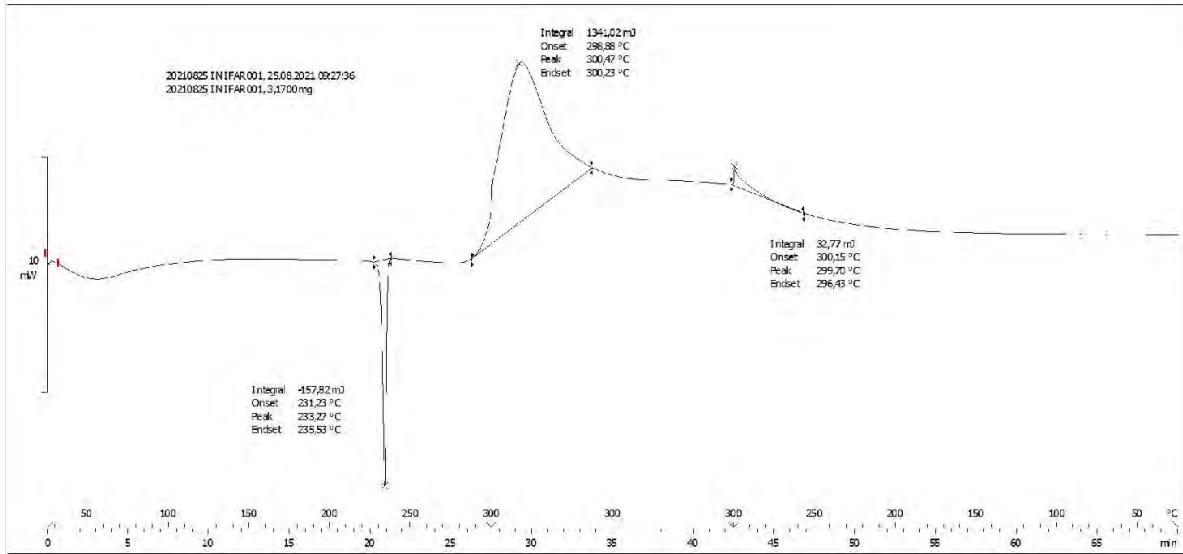


Figura 1A. Análisis de DSC del principio activo (A) y celulosa microcristalina pura (B).

C



D

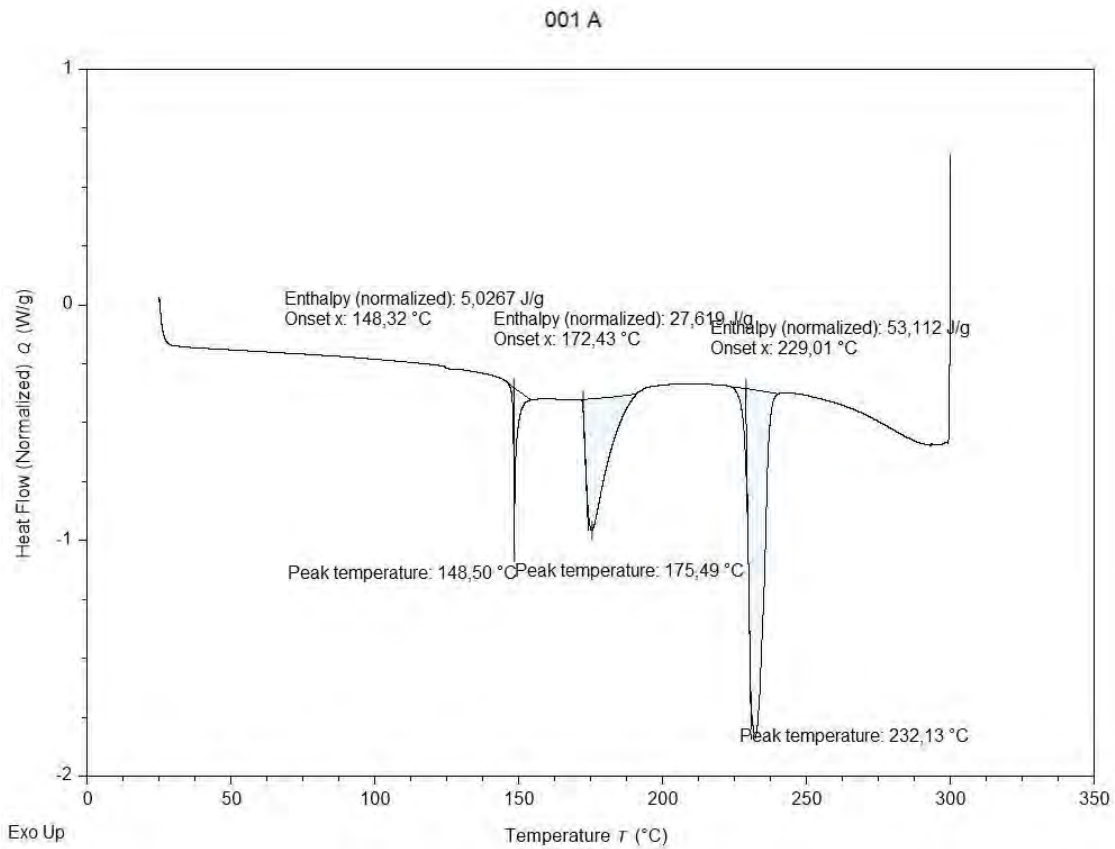
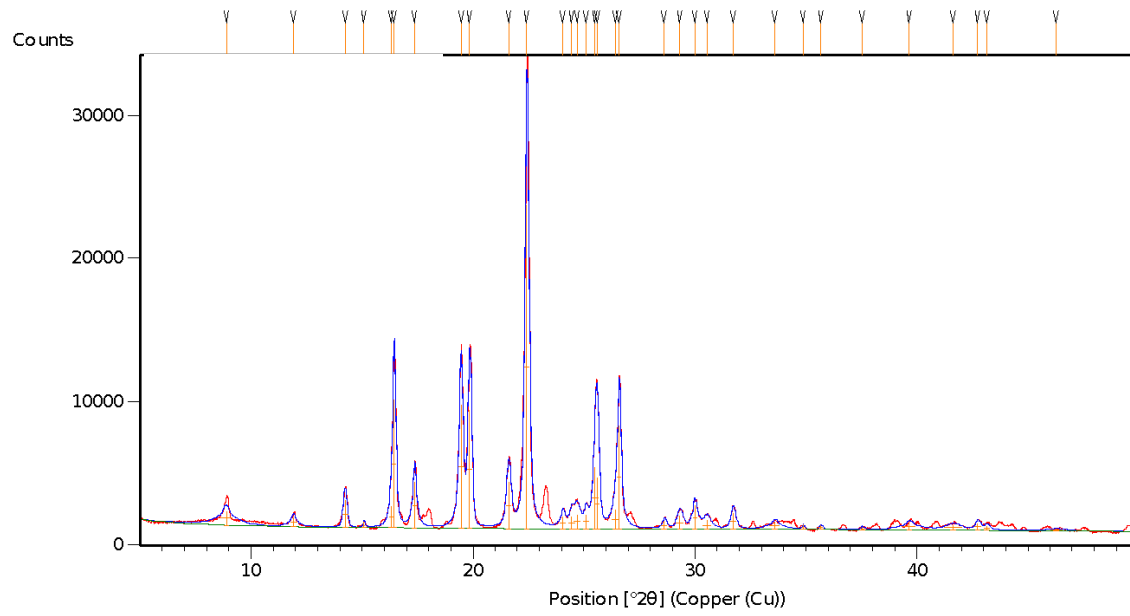


Figura 1B. Análisis de DSC de mezcla binaria inicial del principio activo con celulosa microcristalina (C) y mezcla binaria del principio activo con celulosa microcristalina EA (D).

A



B

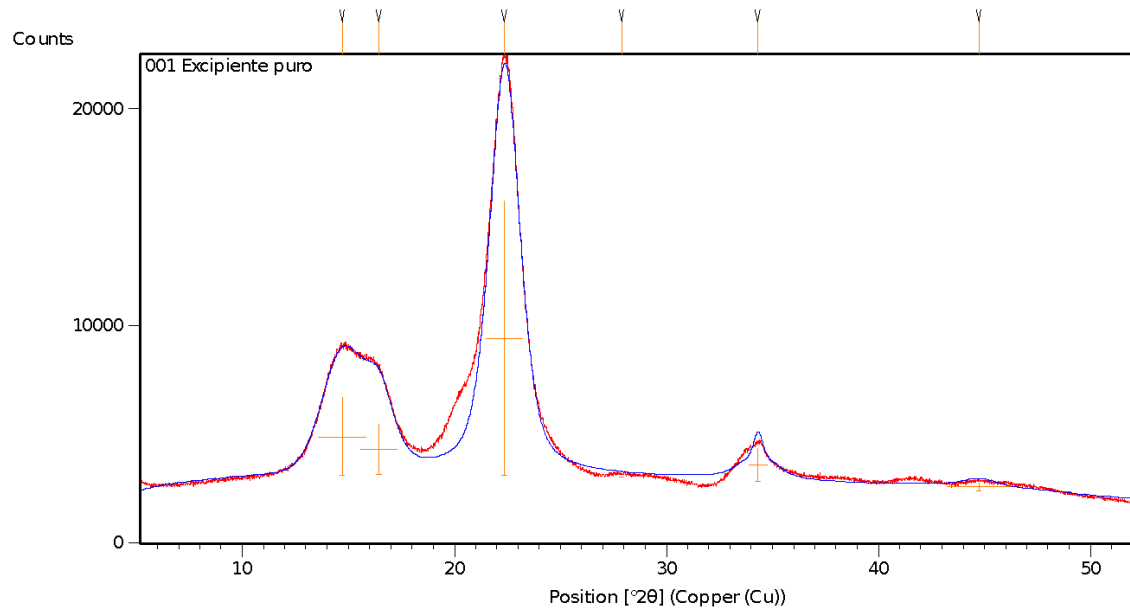
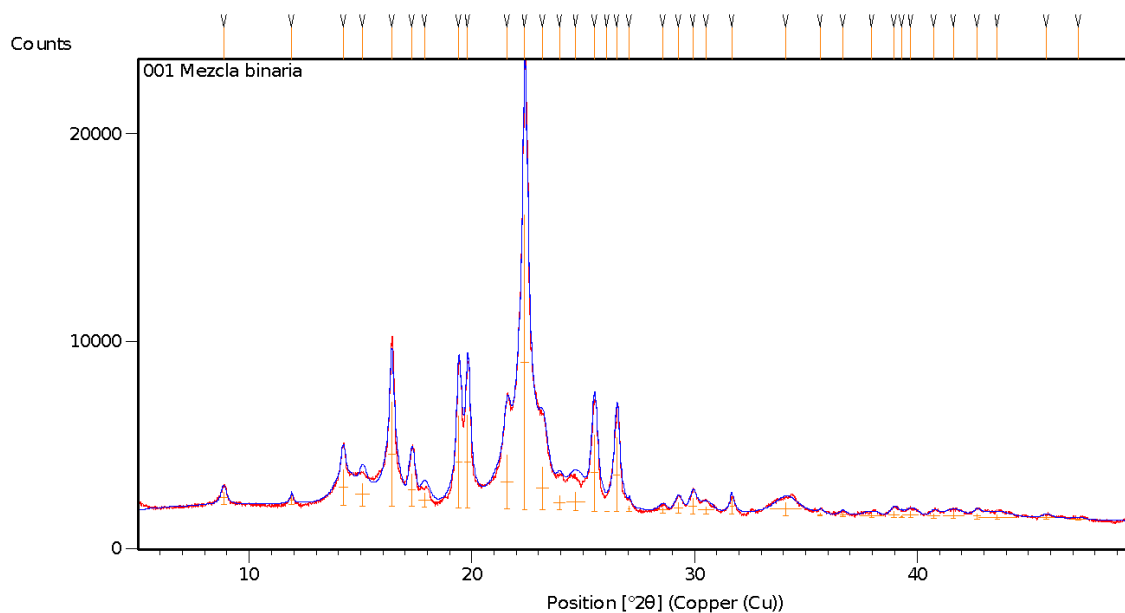


Figura 2A. Análisis de XRD del principio activo (A) y celulosa microcristalina pura (B).

C



D

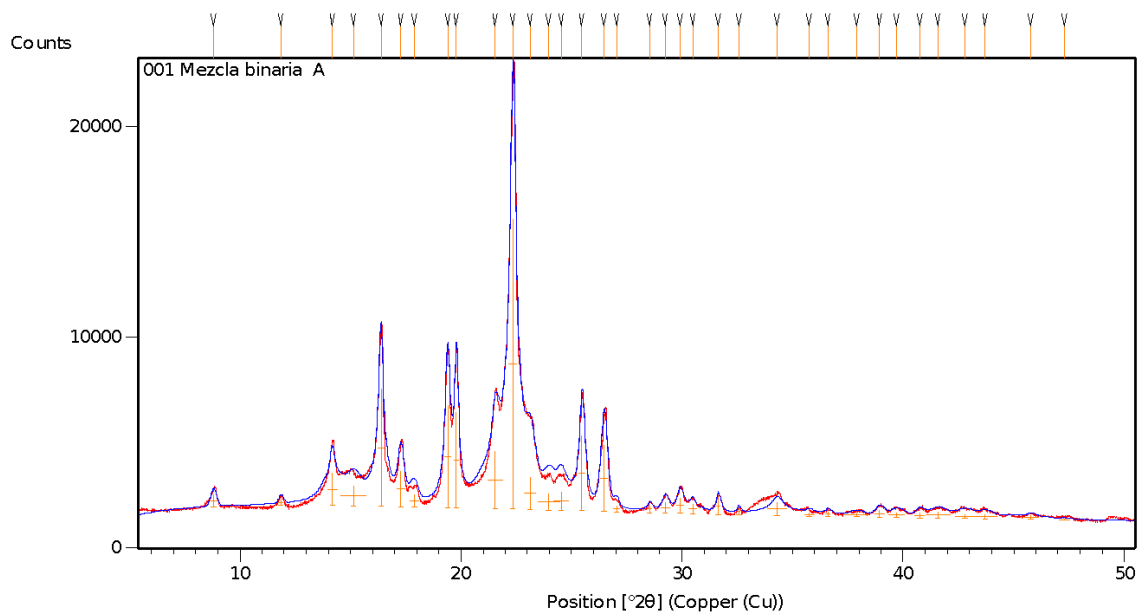
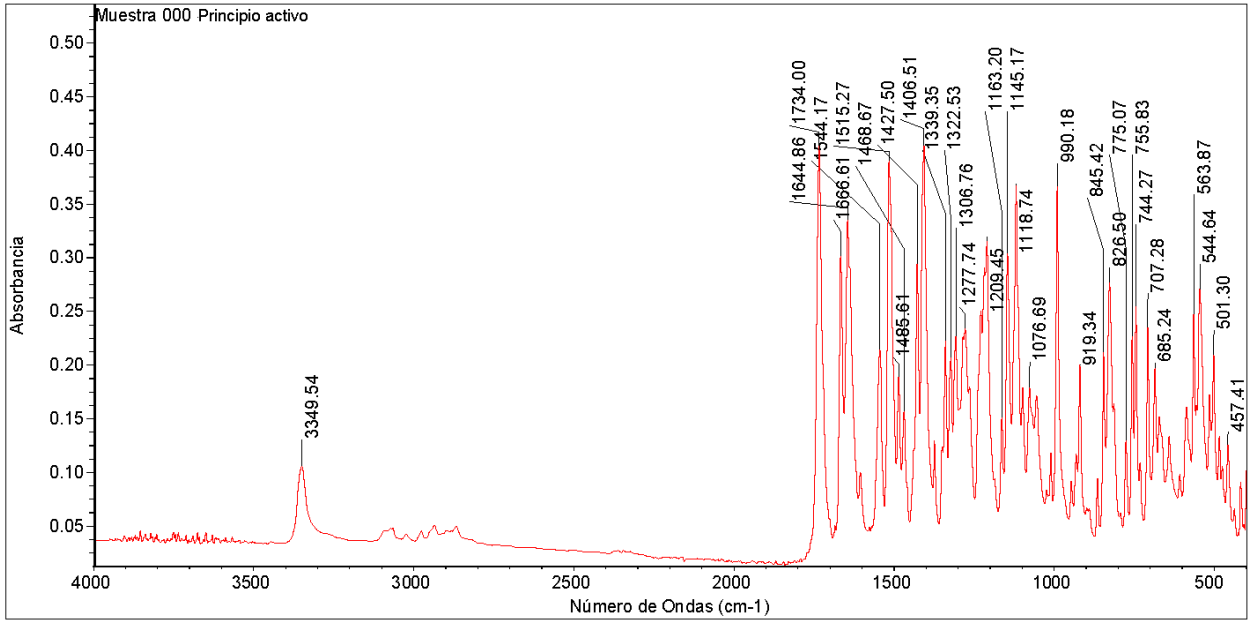


Figura 2B. Análisis de XRD de mezcla binaria inicial del principio activo con celulosa microcristalina (C) y mezcla binaria del principio activo con celulosa microcristalina EA (D).

A



B

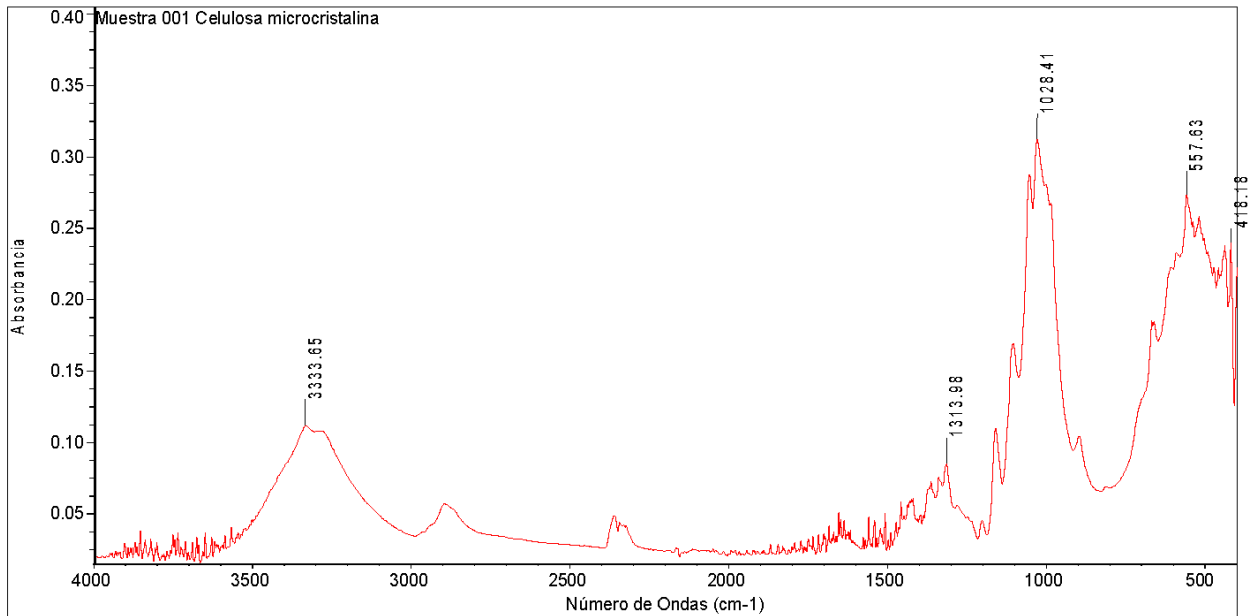


Figura 3A. Análisis de IR del principio activo (A) y celulosa microcristalina pura (B).

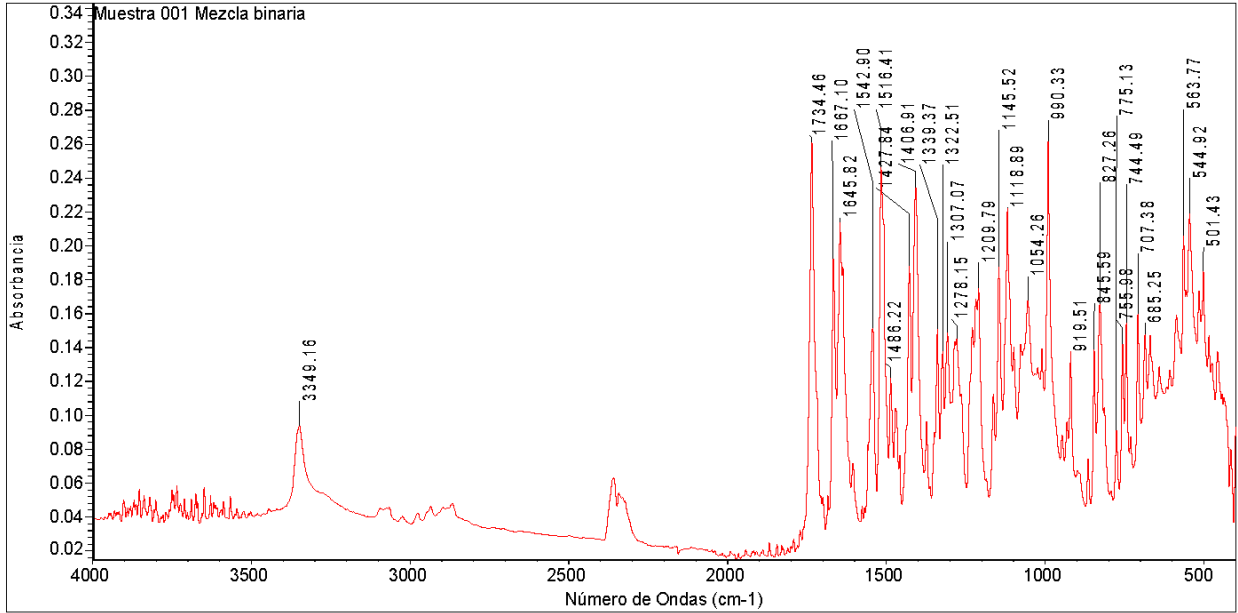
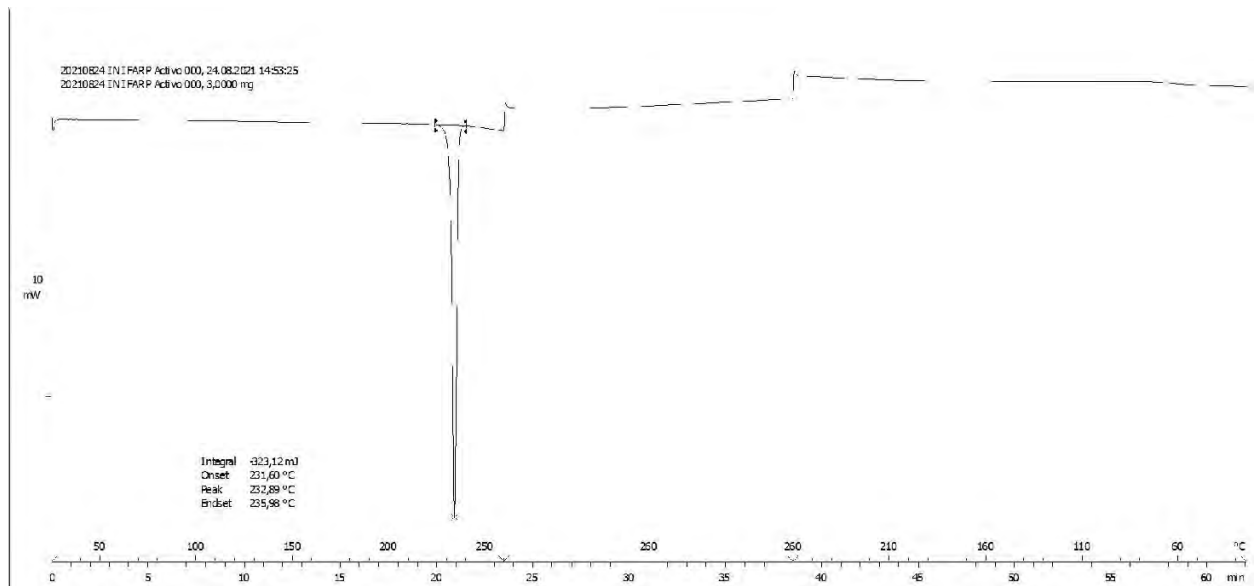


Figura 3B. Análisis de IR de mezcla binaria inicial del principio activo con celulosa microcristalina.

A



B

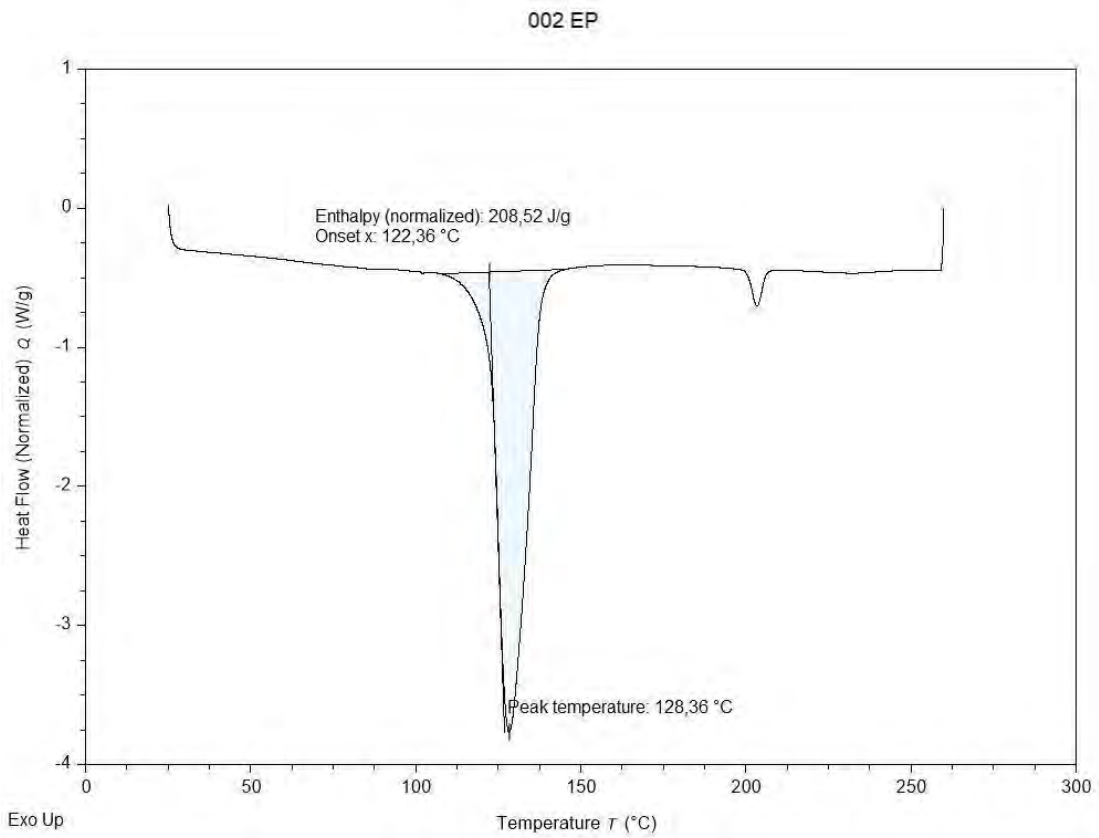
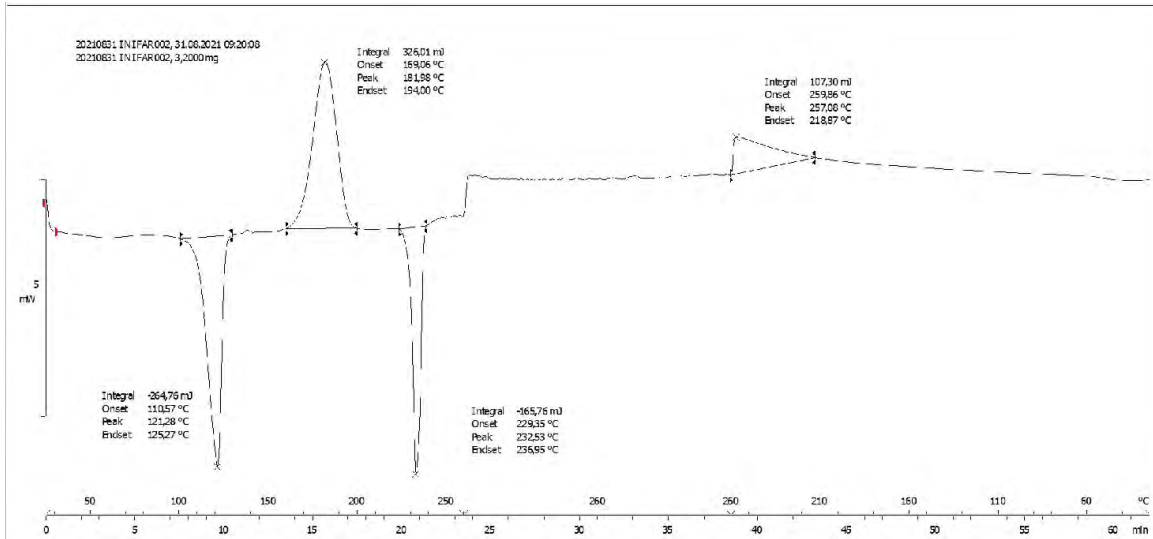


Figura 4A. Análisis de DSC del principio activo (A) y estearato de magnesio (B).

C



D

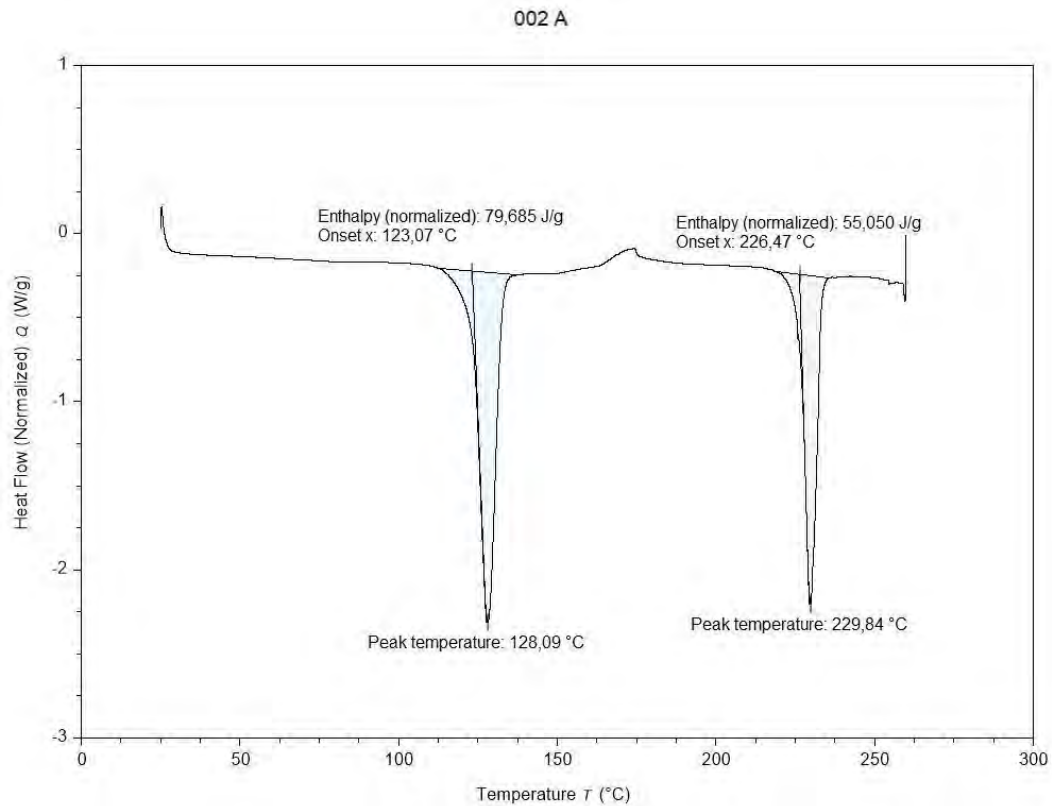
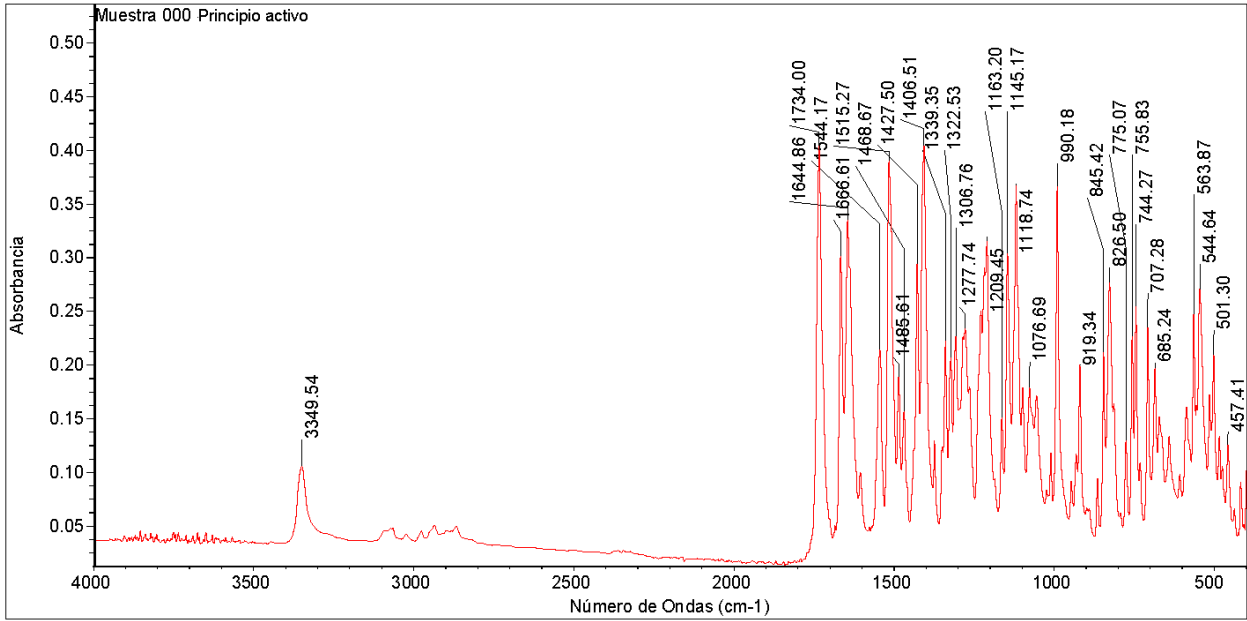


Figura 4B. Análisis de DSC de mezcla binaria inicial del principio activo con estearato de magnesio (C) y mezcla binaria del principio activo con estearato de magnesio EA (D).

A



B

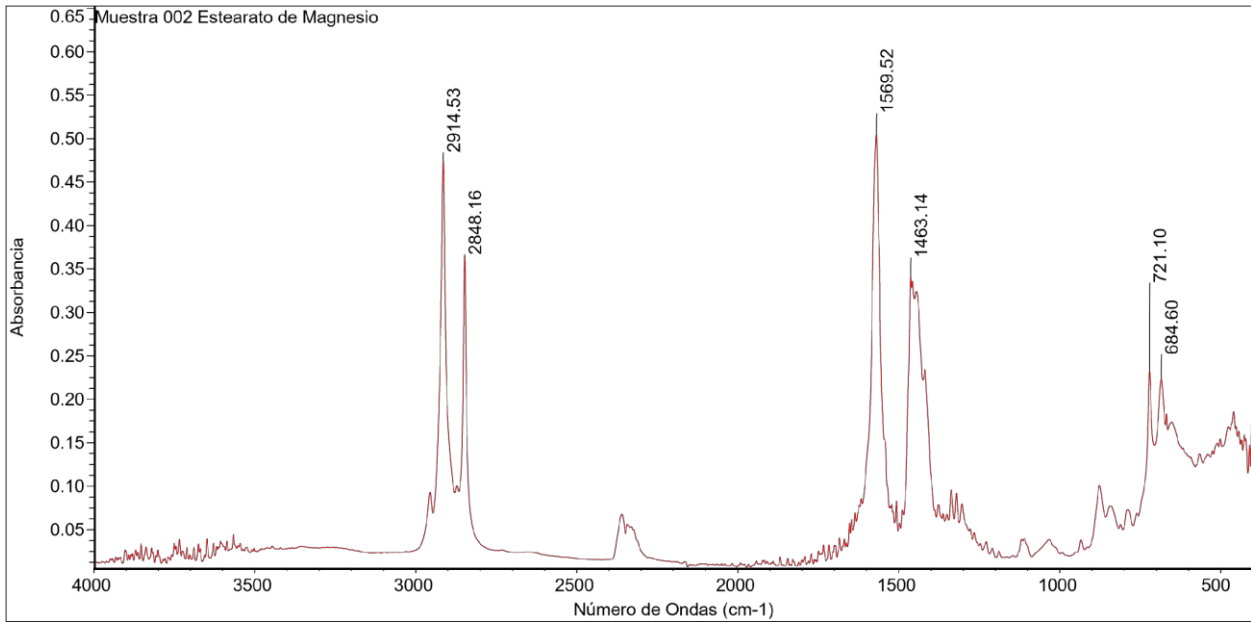


Figura 5A. Análisis de IR del principio activo (A) y estearato de magnesio (B).

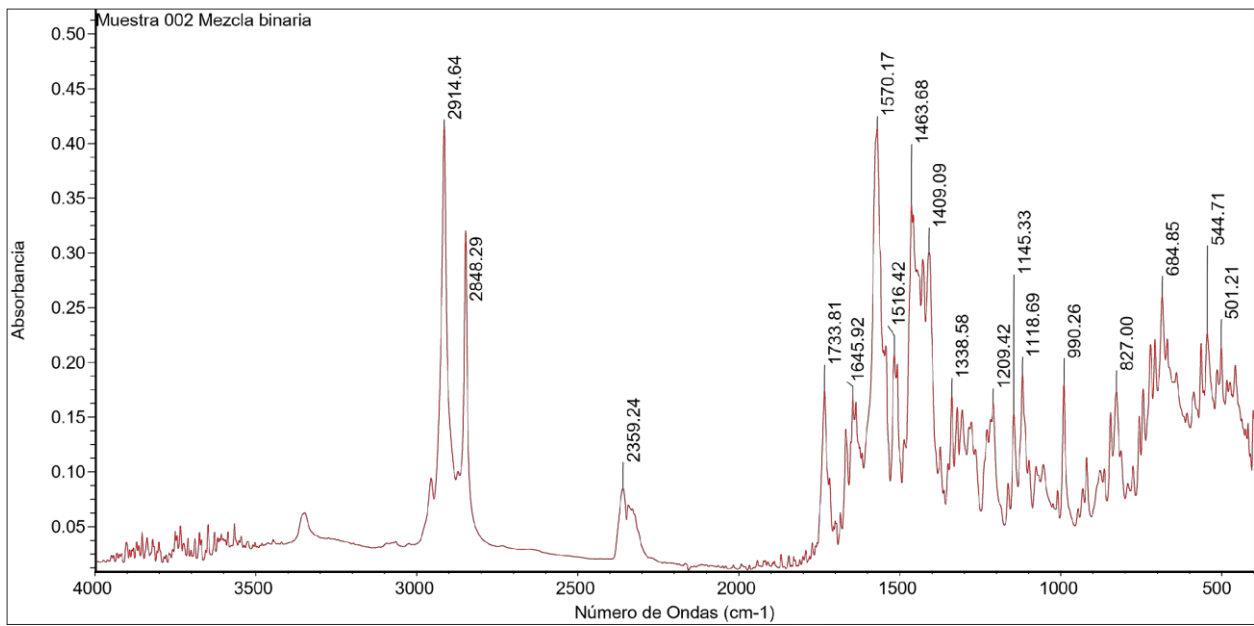
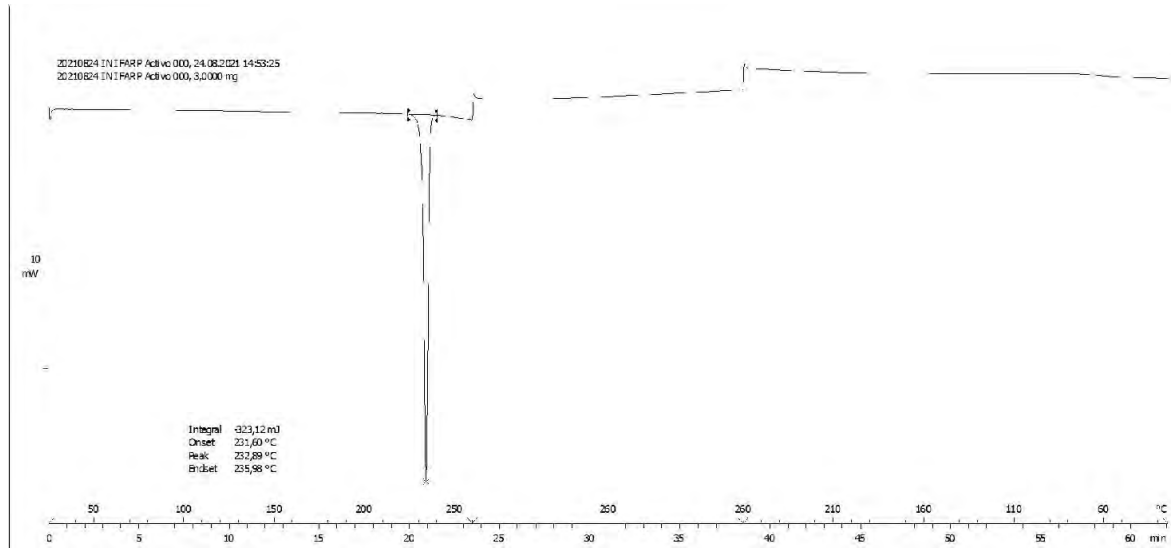


Figura 5B. Análisis de IR de mezcla binaria inicial del principio activo con estearato de magnesio.

A



B

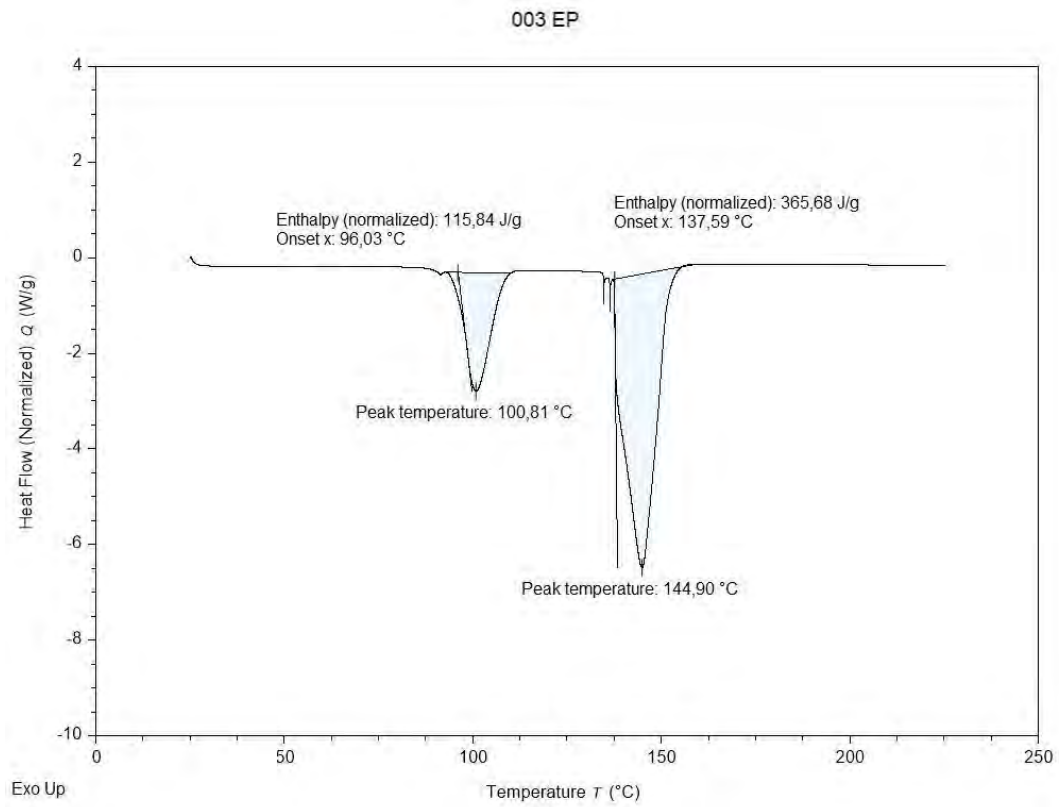
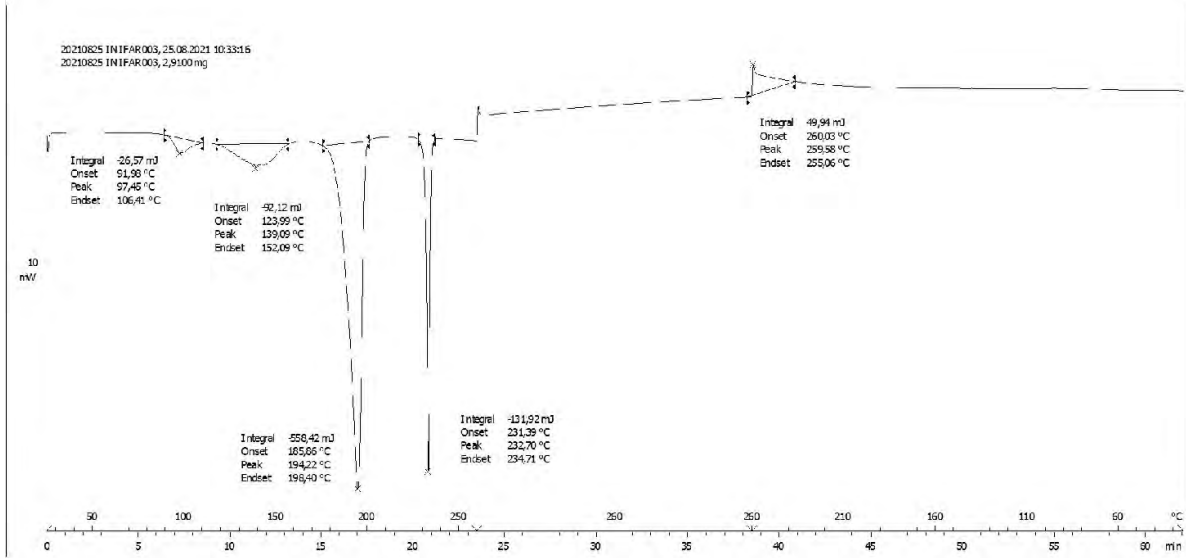


Figura 6A. Análisis de DSC del principio activo (A) y calcio fosfato dibásico (B).

C



D

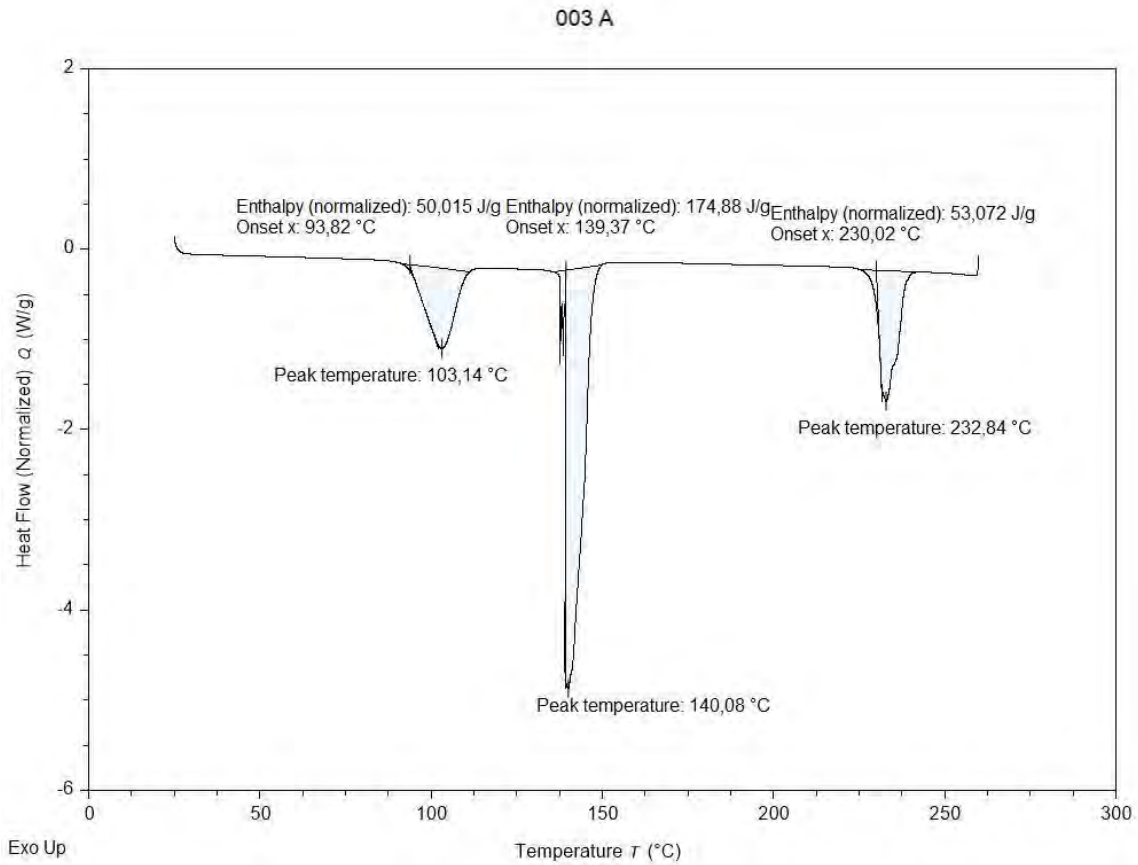
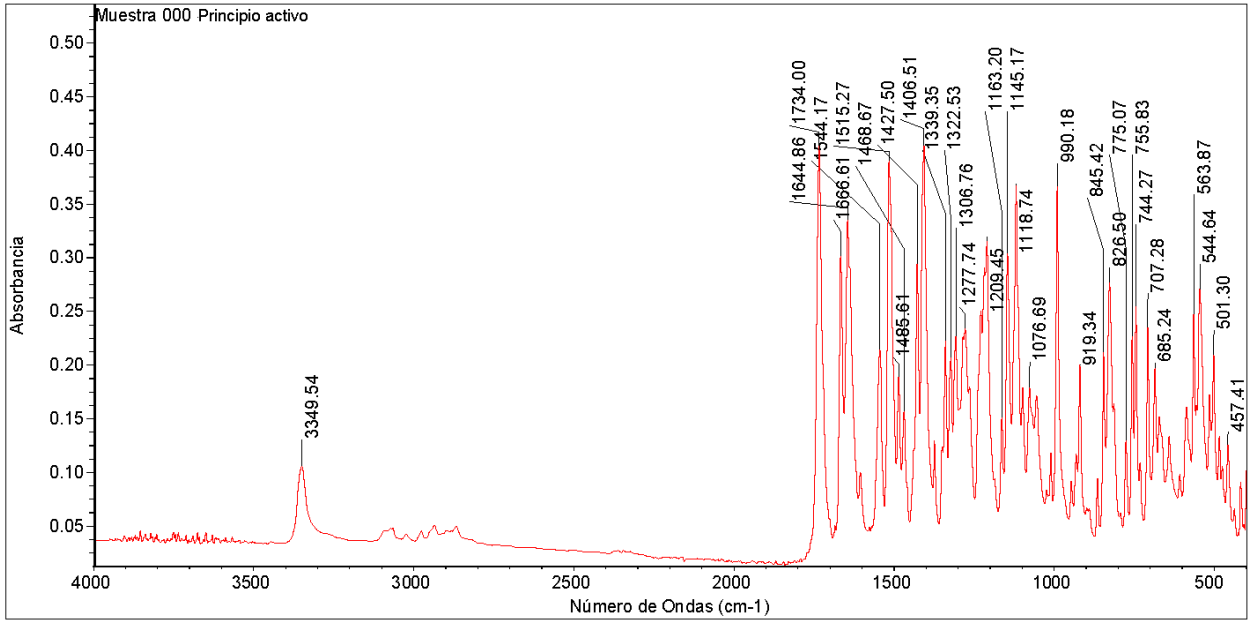


Figura 6B. Análisis de DSC de mezcla binaria inicial del principio activo con calcio fosfato dibásico (C) y mezcla binaria del principio activo con calcio fosfato dibásico EA (D).

A



B

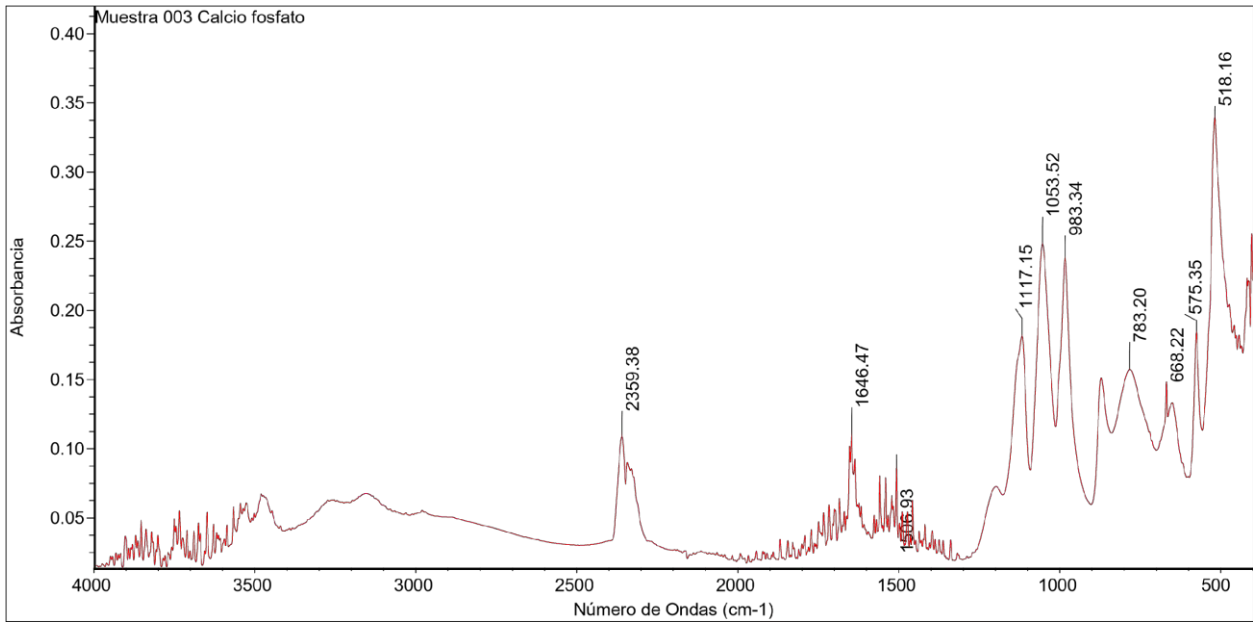


Figura 7A. Análisis de IR del principio activo (A) y calcio fosfato dibásico (B).

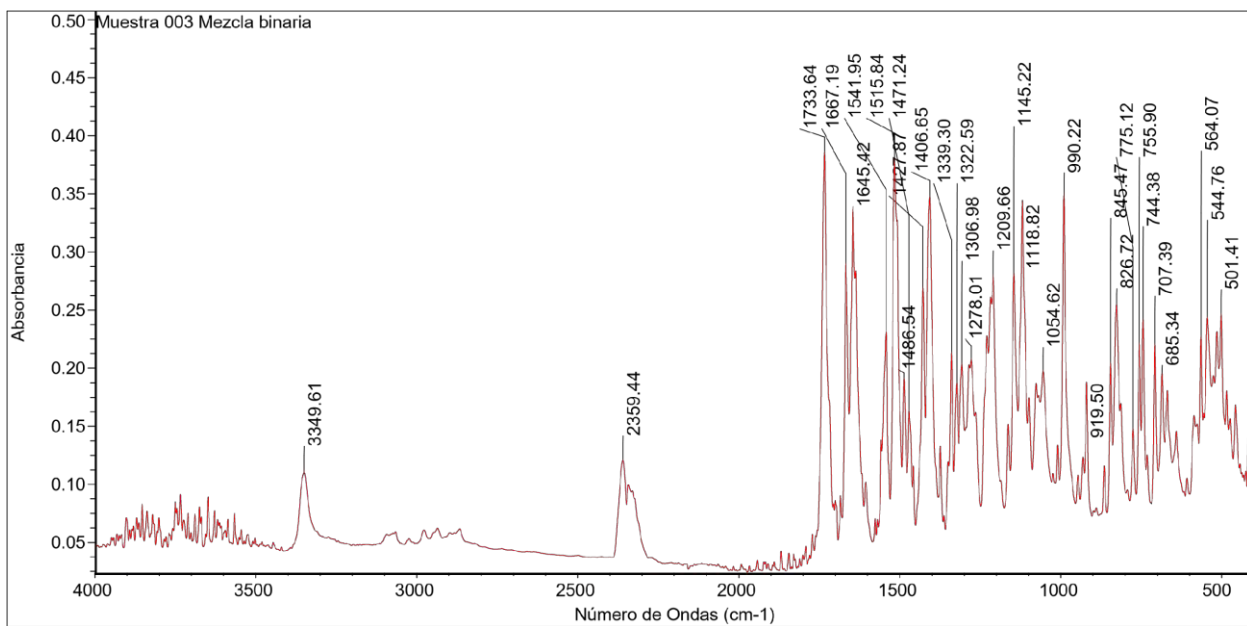
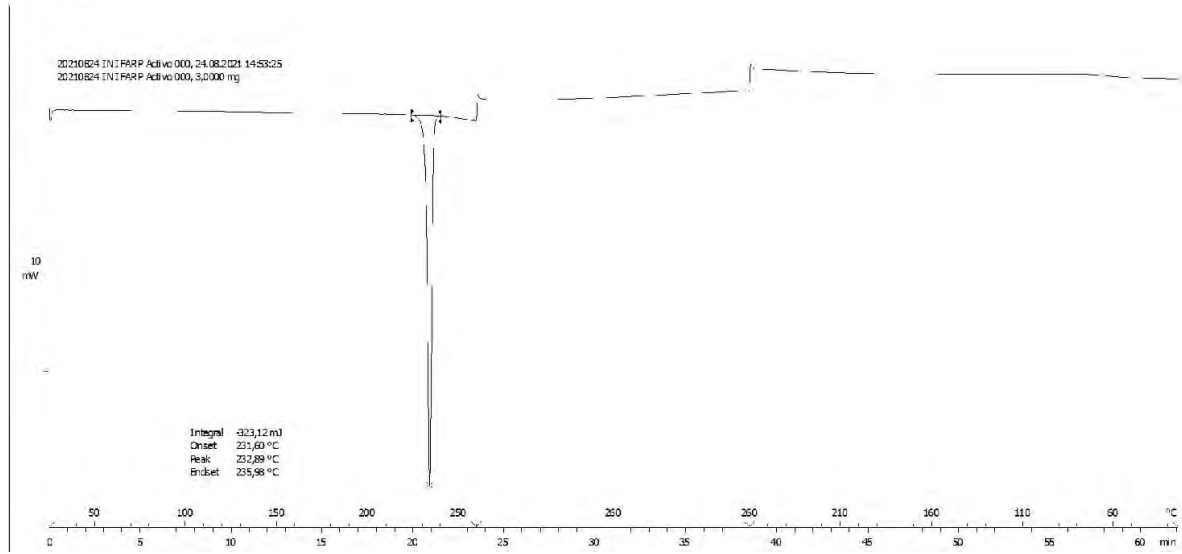


Figura 7B. Análisis de IR de mezcla binaria inicial del principio activo con calcio fosfato dibásico.

A



B

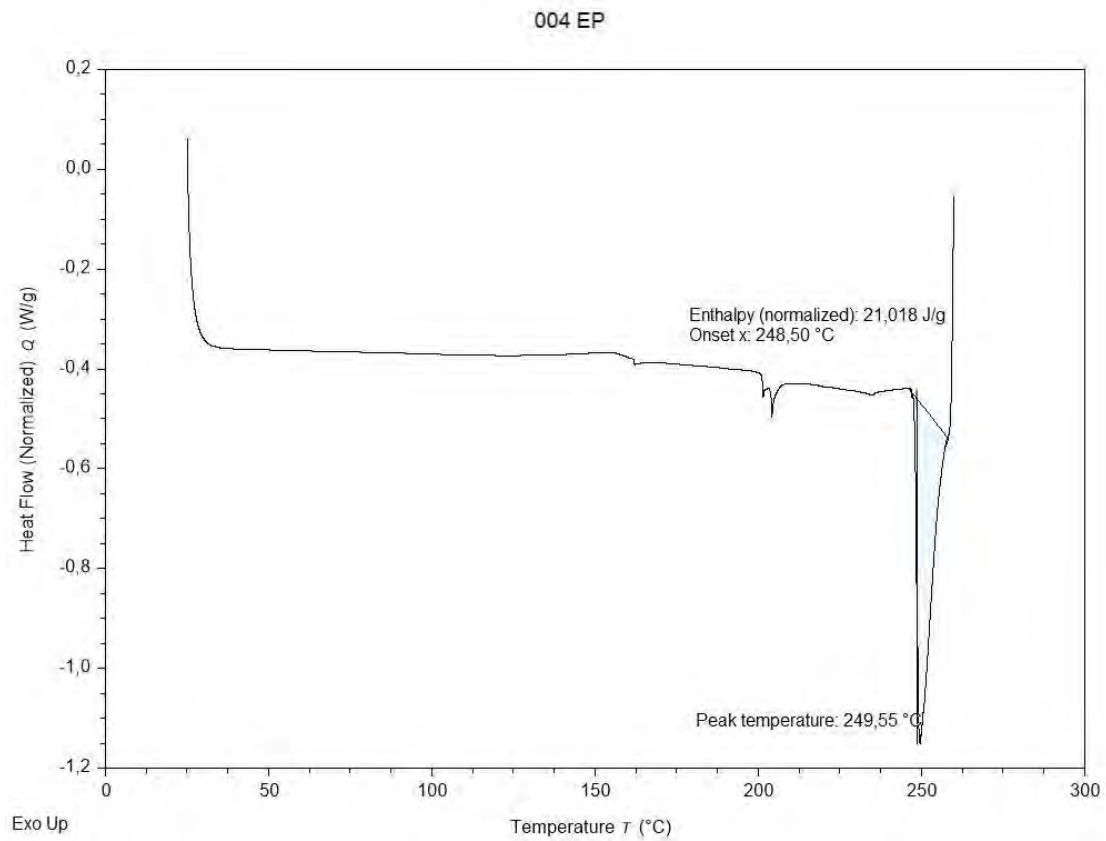
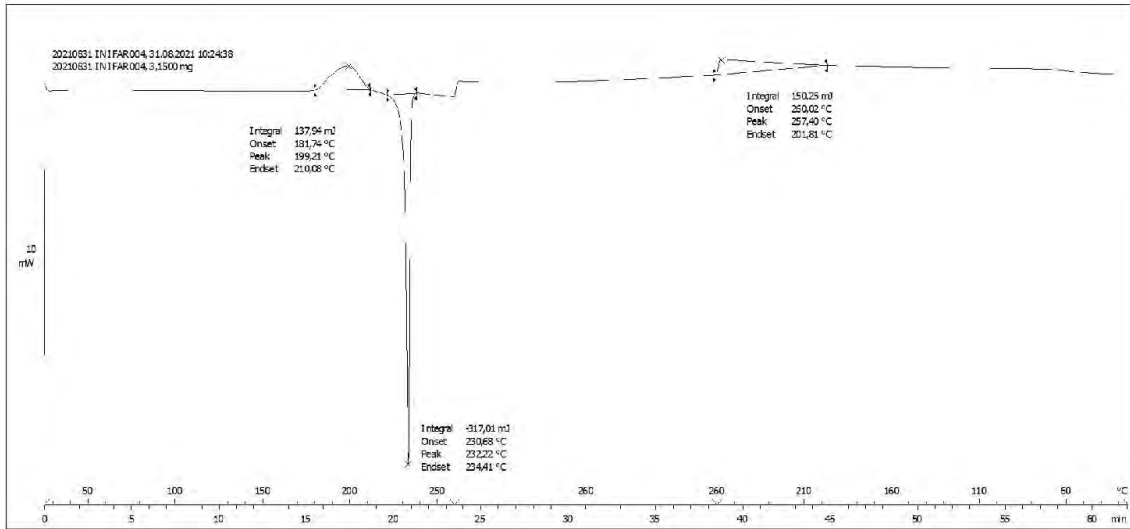


Figura 8A. Análisis de DSC del principio activo (A) y polisorbato 80 (B).

C



D

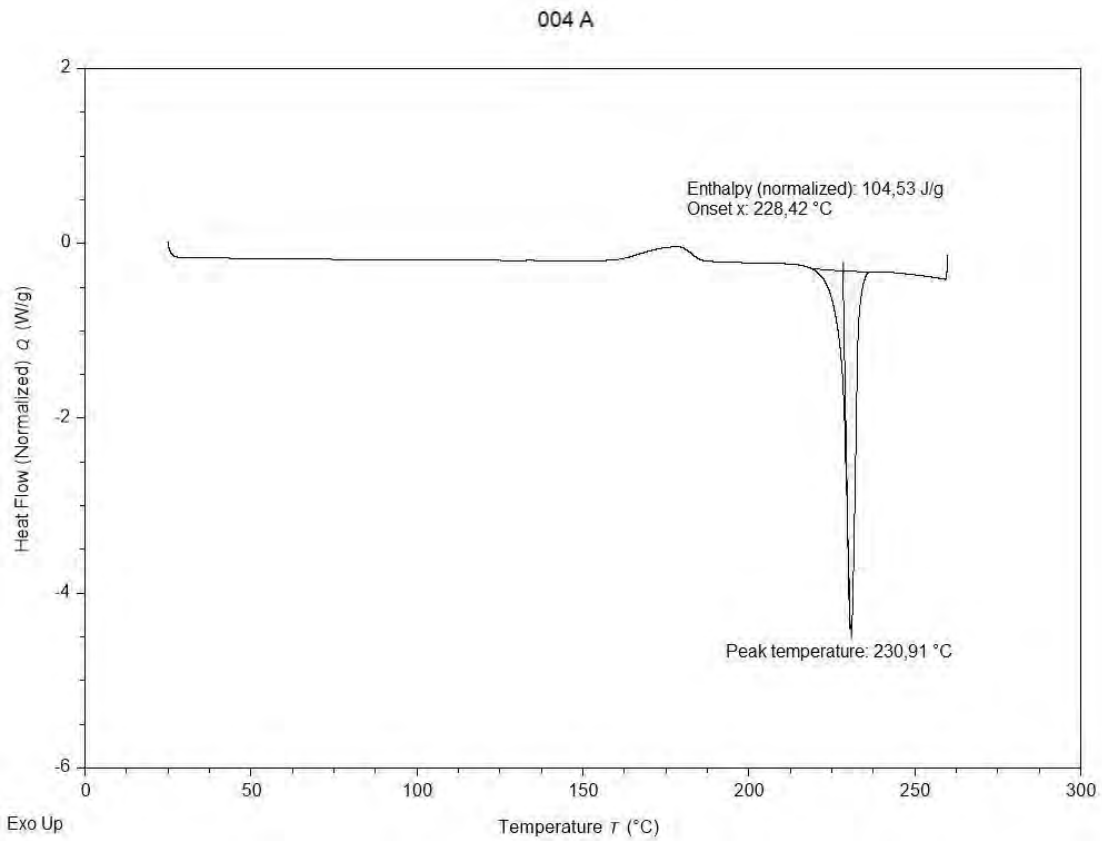
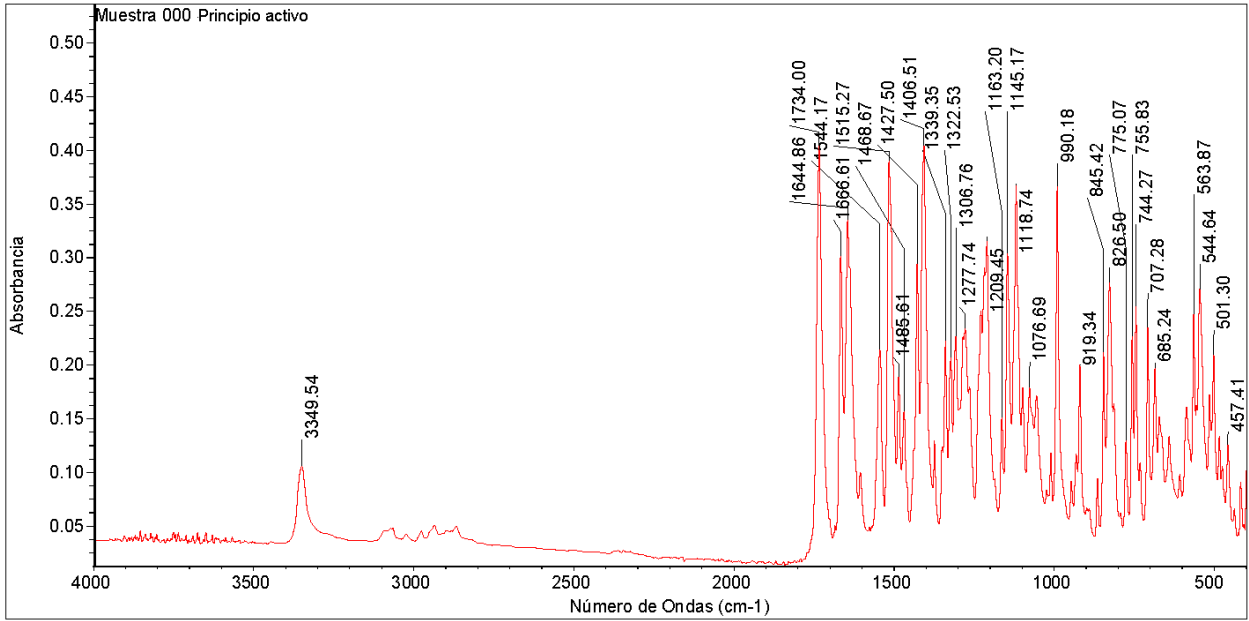


Figura 8B. Análisis de DSC de mezcla binaria inicial del principio activo con polisorbato 80 (C) y mezcla binaria del principio activo con polisorbato 80 EA (D).

A



B

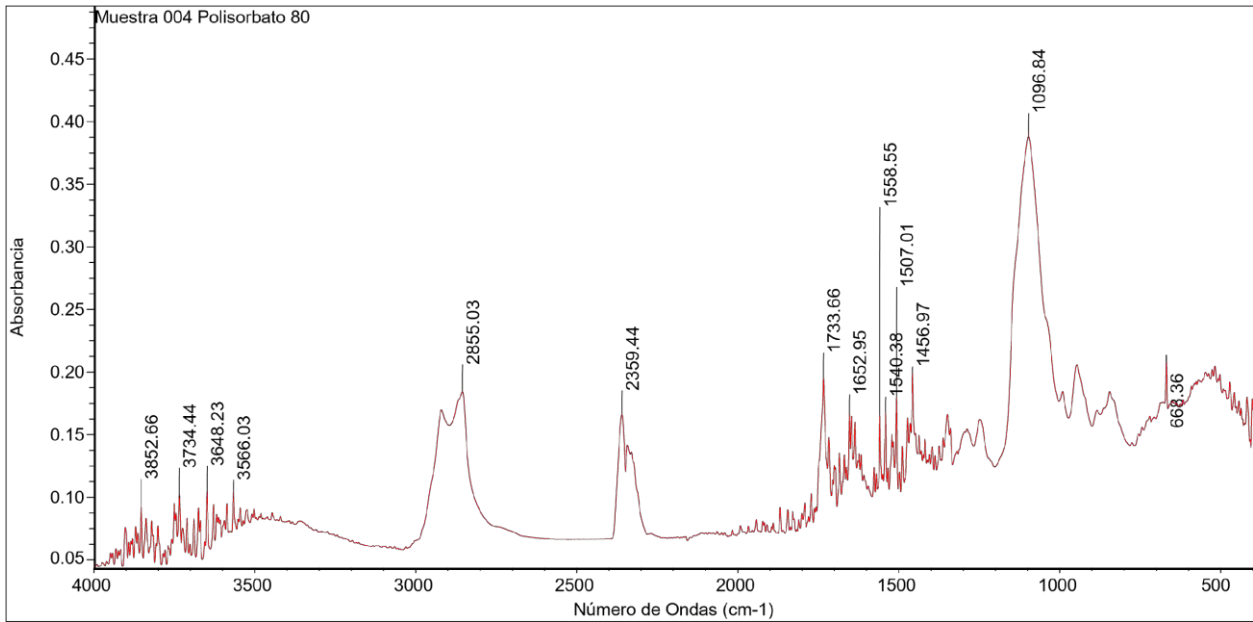


Figura 9A. Análisis de IR del principio activo (A) y polisorbato 80 (B).

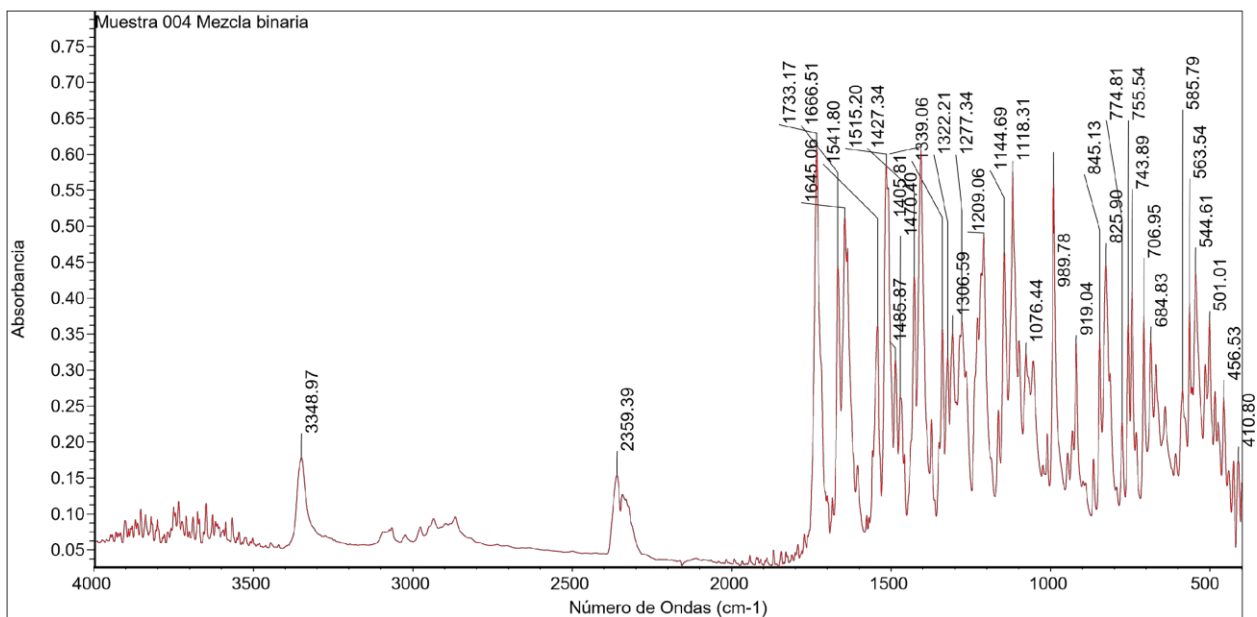
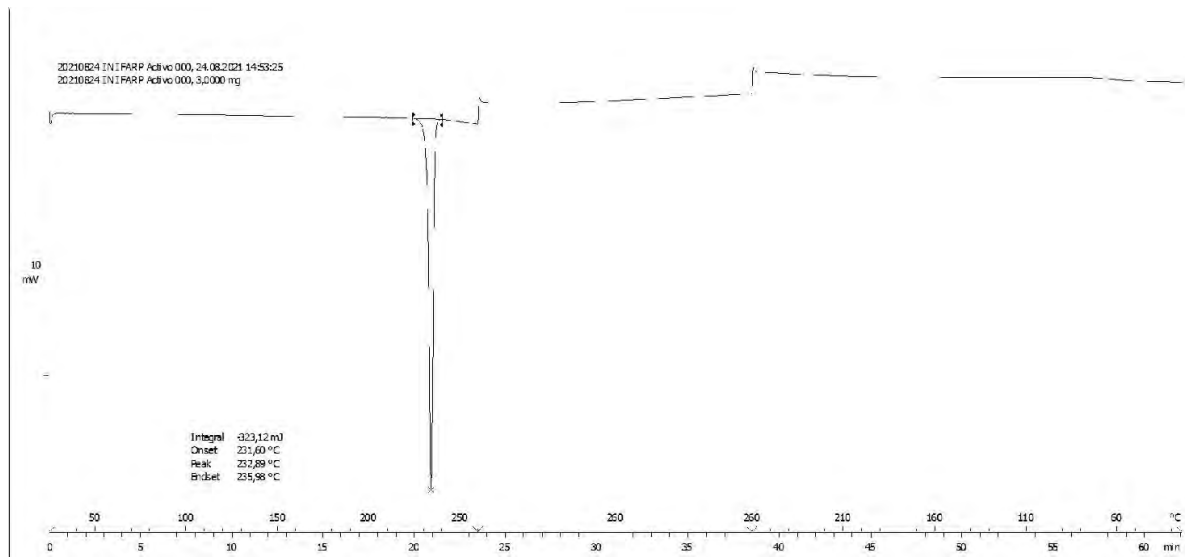


Figura 9B. Análisis de IR de mezcla binaria inicial del principio activo con polisorbato 80.

A



B

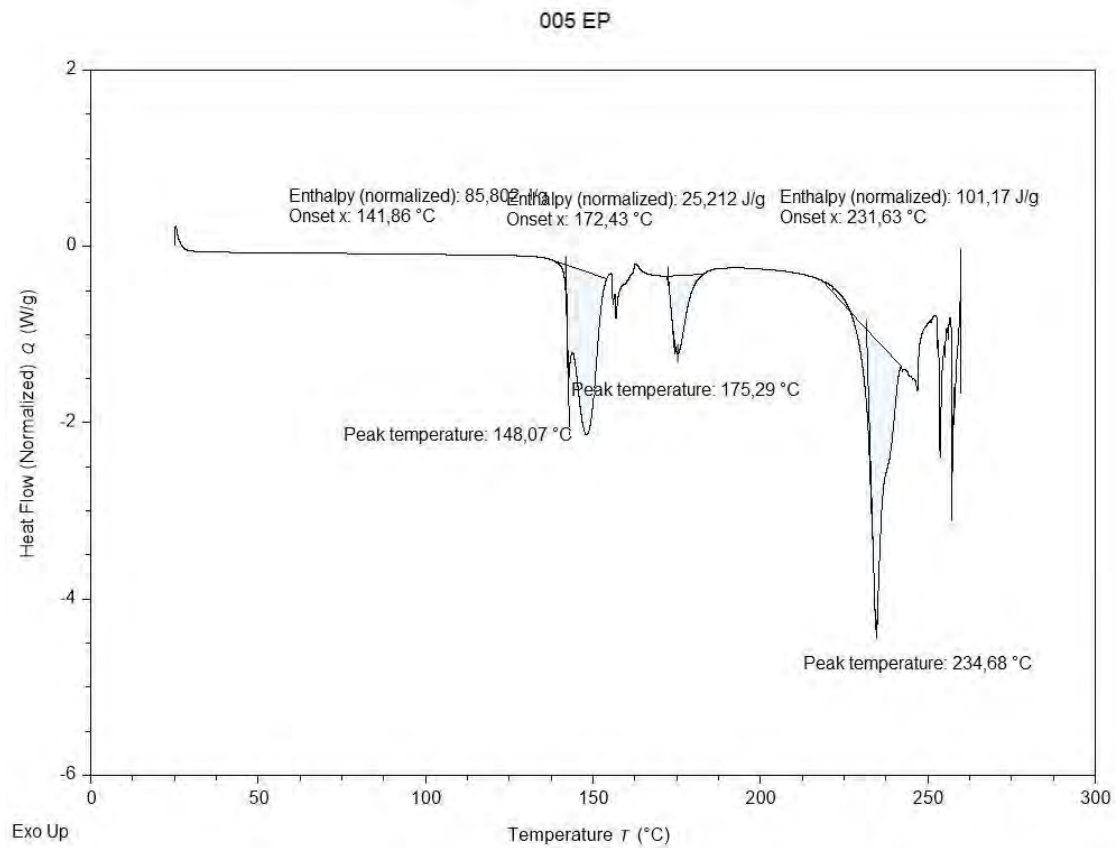
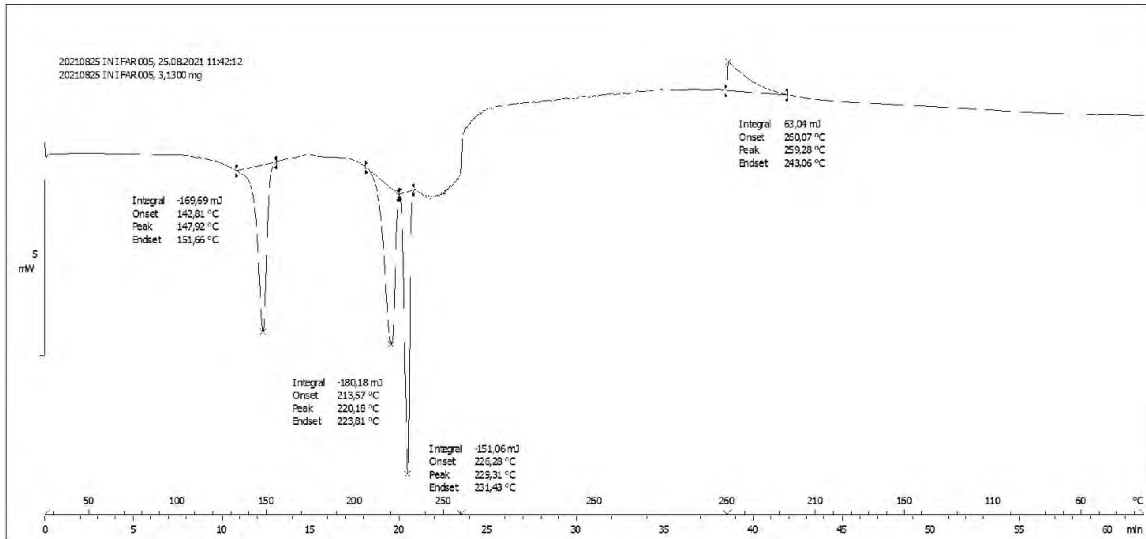


Figura 10A. Análisis de DSC del principio activo (A) y lactosa monohidrato (B).

C



D

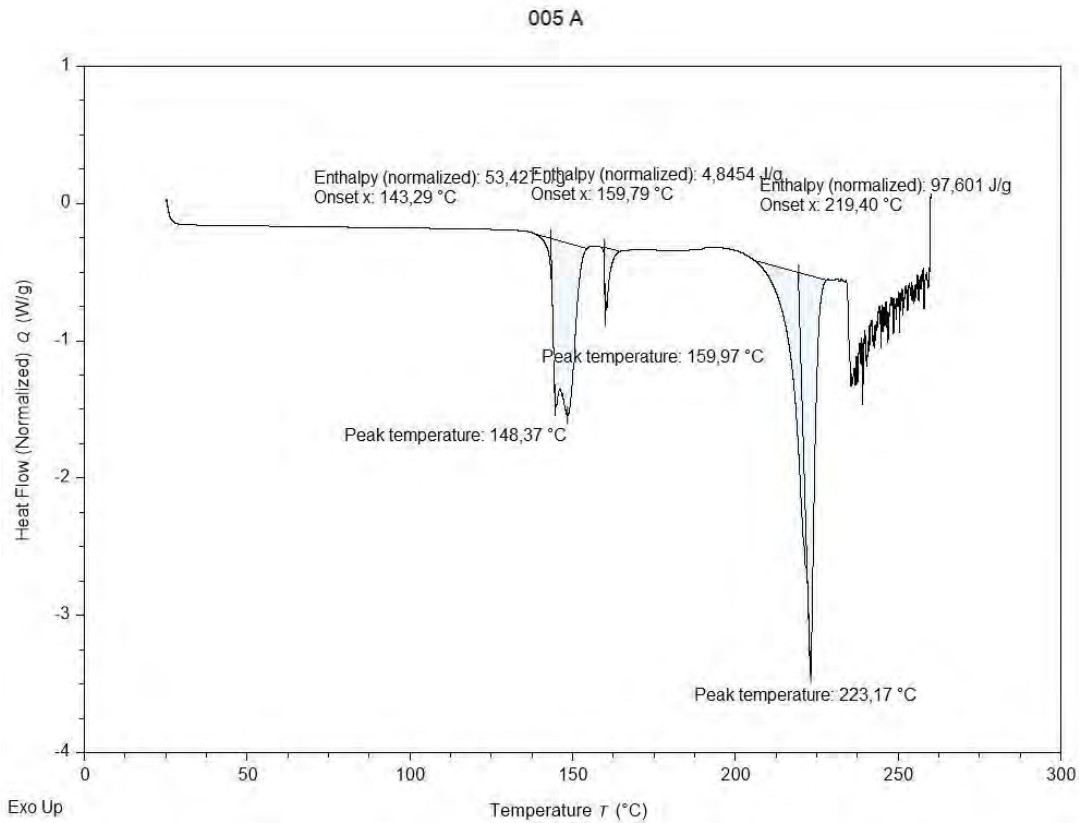
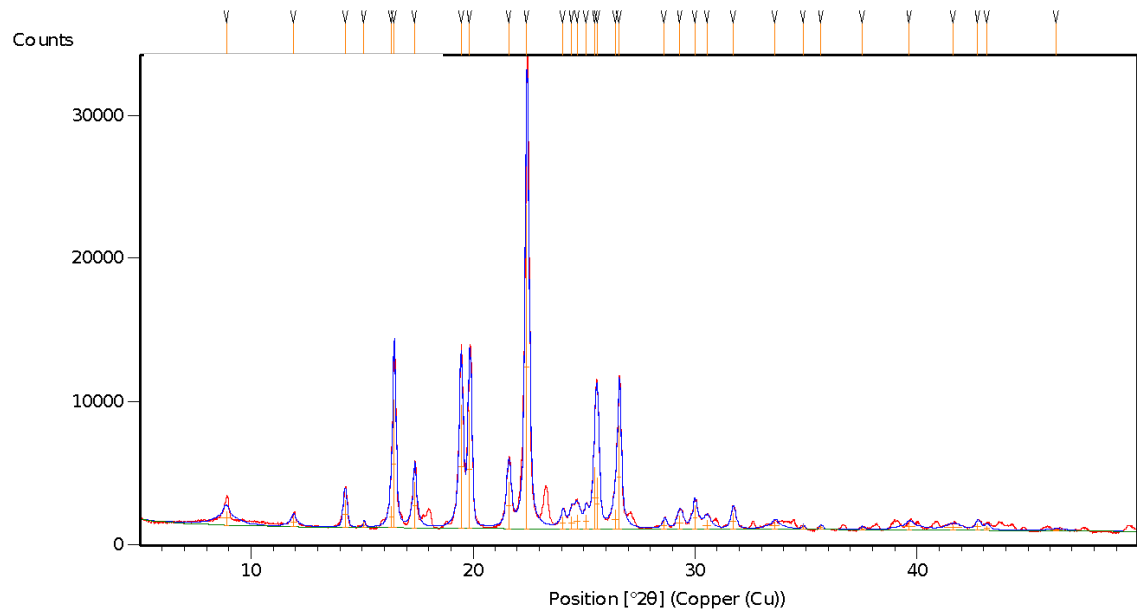


Figura 10B. Análisis de DSC de mezcla binaria inicial del principio activo con lactosa monohidrato (C) y mezcla binaria del principio activo con lactosa monohidrato EA (D).

A



B

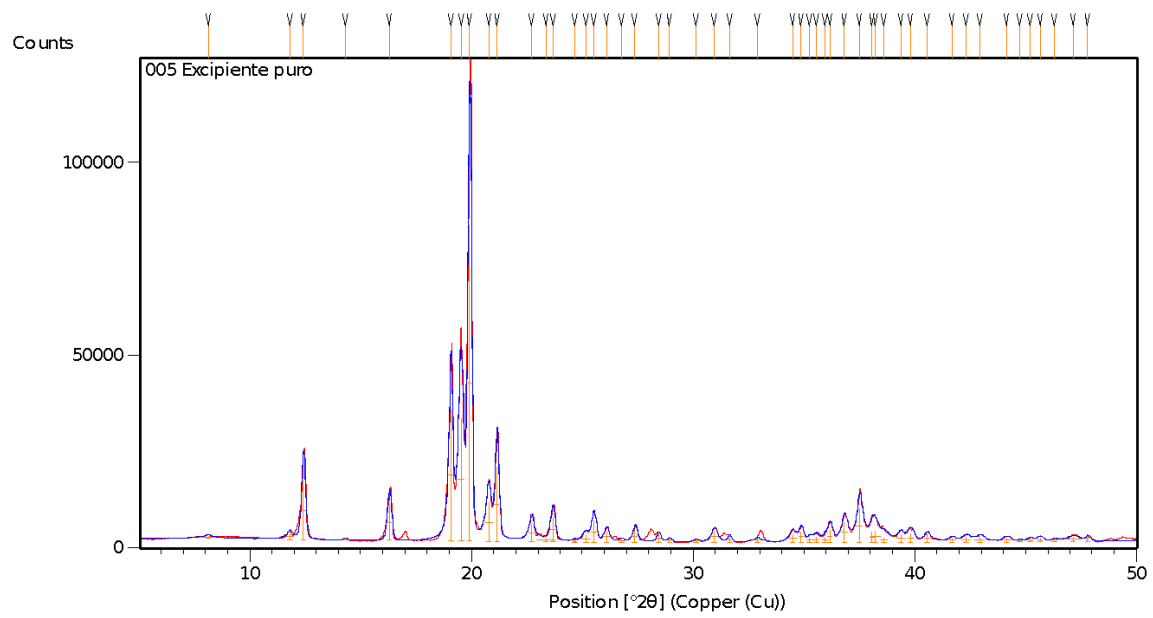
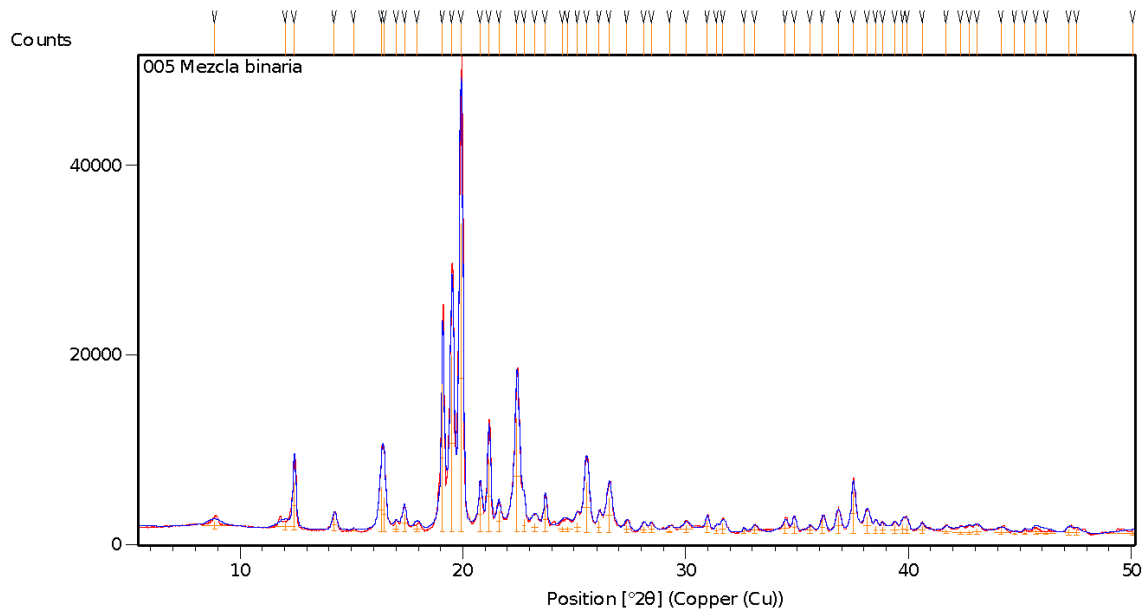


Figura 11A. Análisis de XRD del principio activo (A) y lactosa monohidrato (B).

C



D

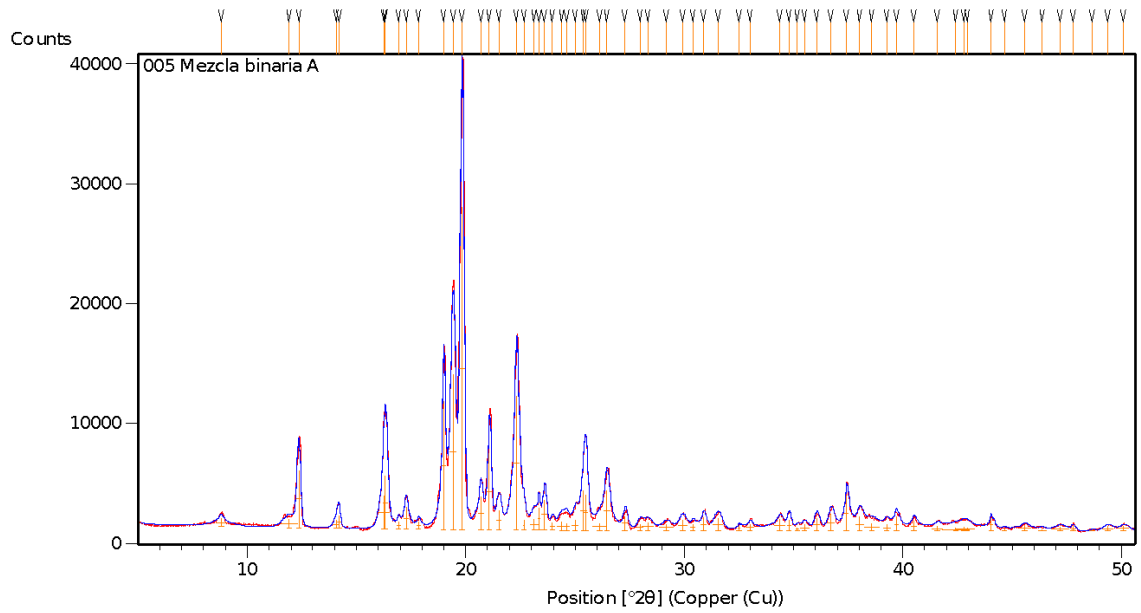
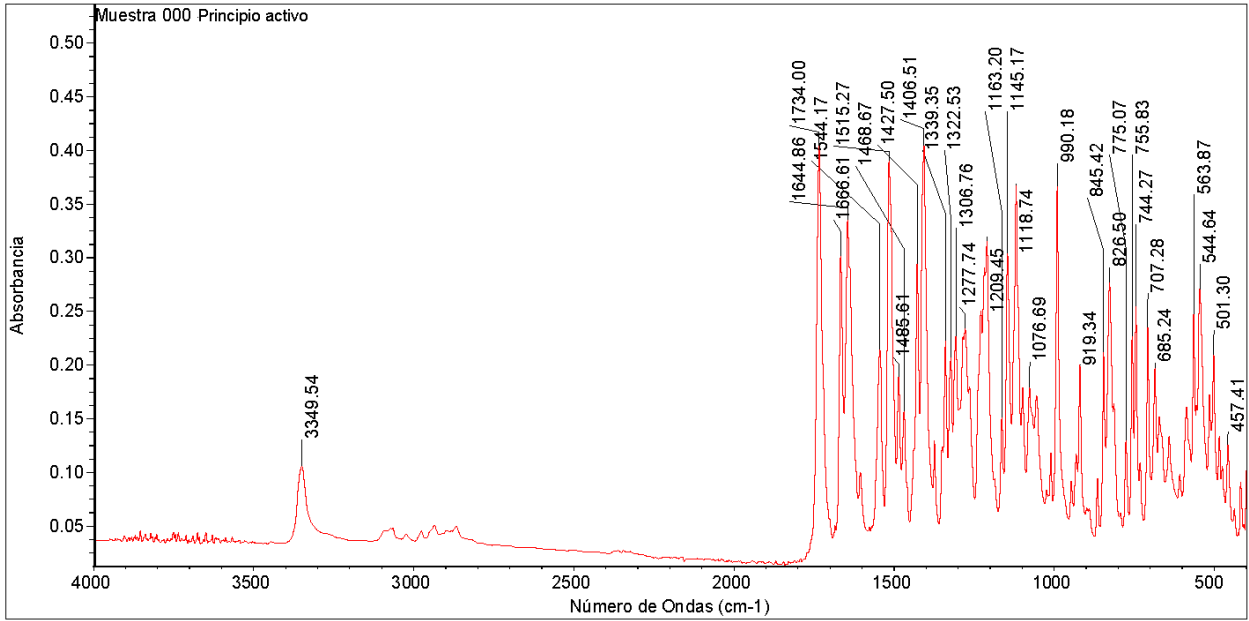


Figura 11B. Análisis de XRD de mezcla binaria inicial del principio activo con lactosa monohidrato (C) y mezcla binaria del principio activo con lactosa monohidrato EA (D).

A



B

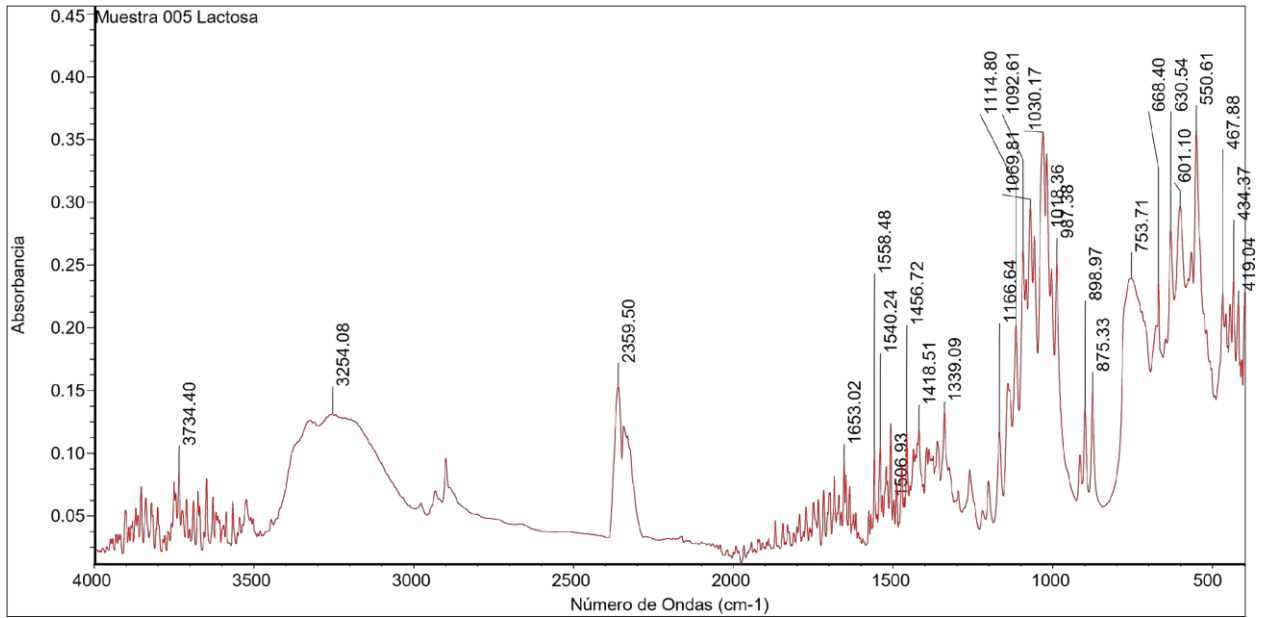


Figura 12A. Análisis de IR del principio activo (A) y lactosa monohidrato (B).

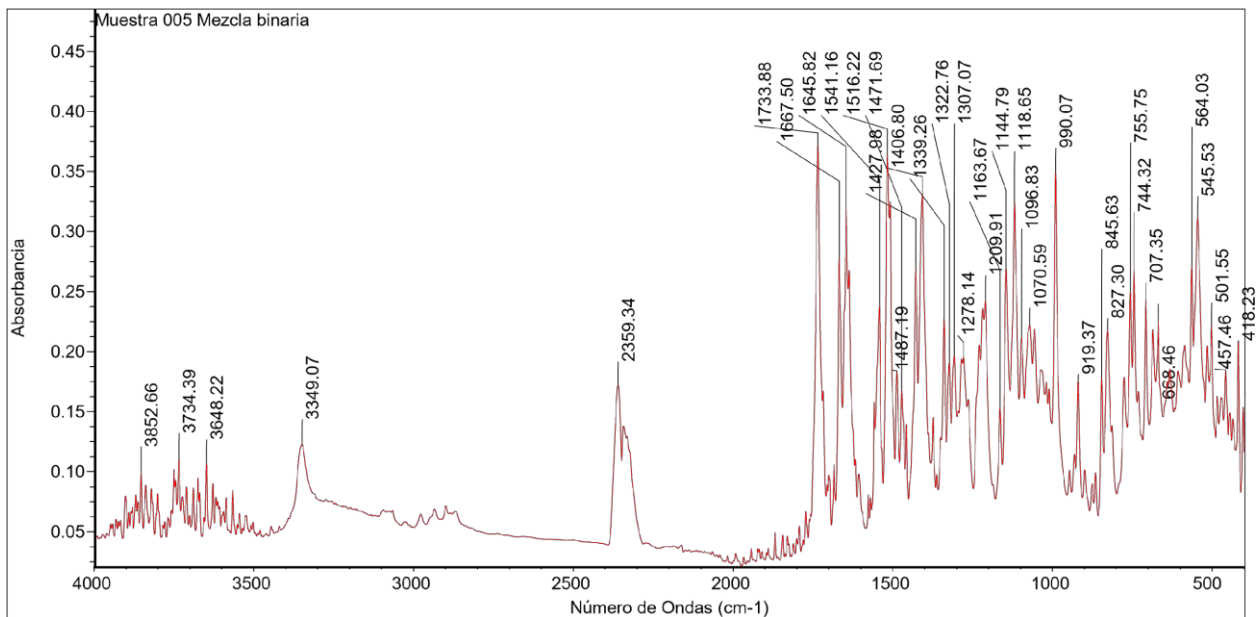
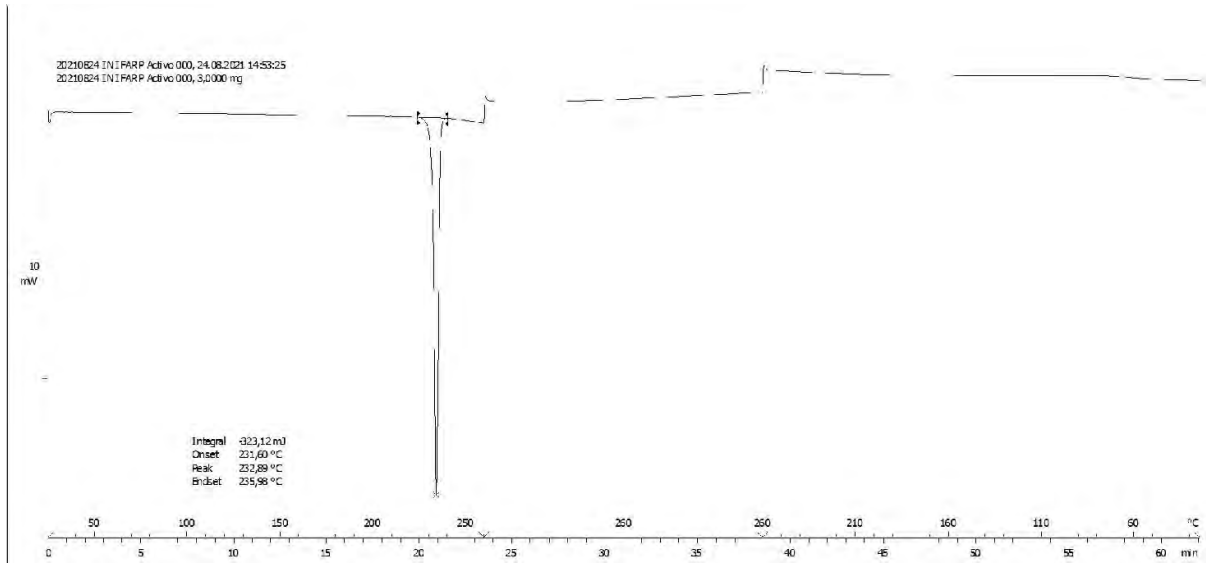


Figura 12B. Análisis de IR de mezcla binaria inicial del principio activo con lactosa monohidrato.

A



B

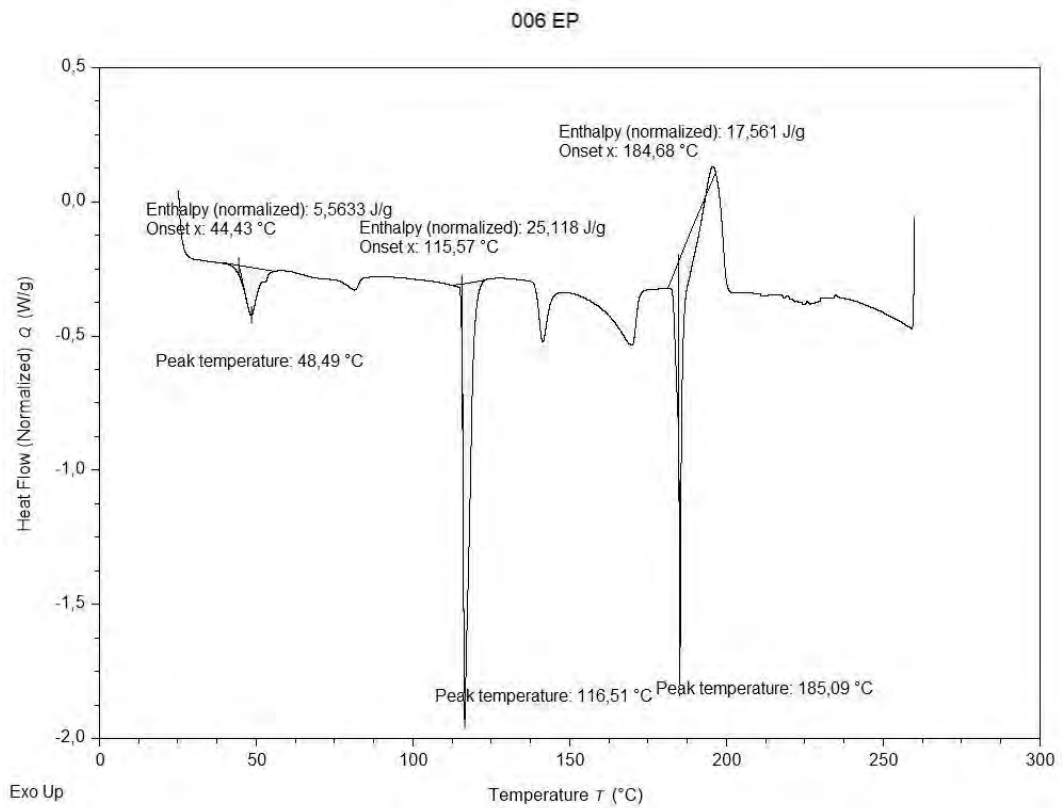
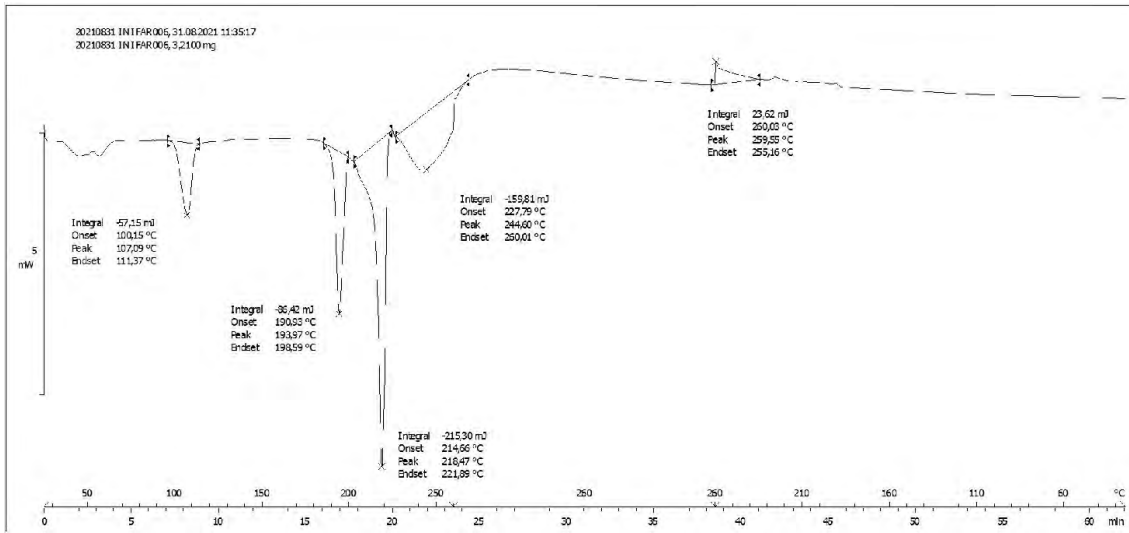


Figura 13A. Análisis de DSC del principio activo (A) y sodio lauril sulfato (B).

C



D

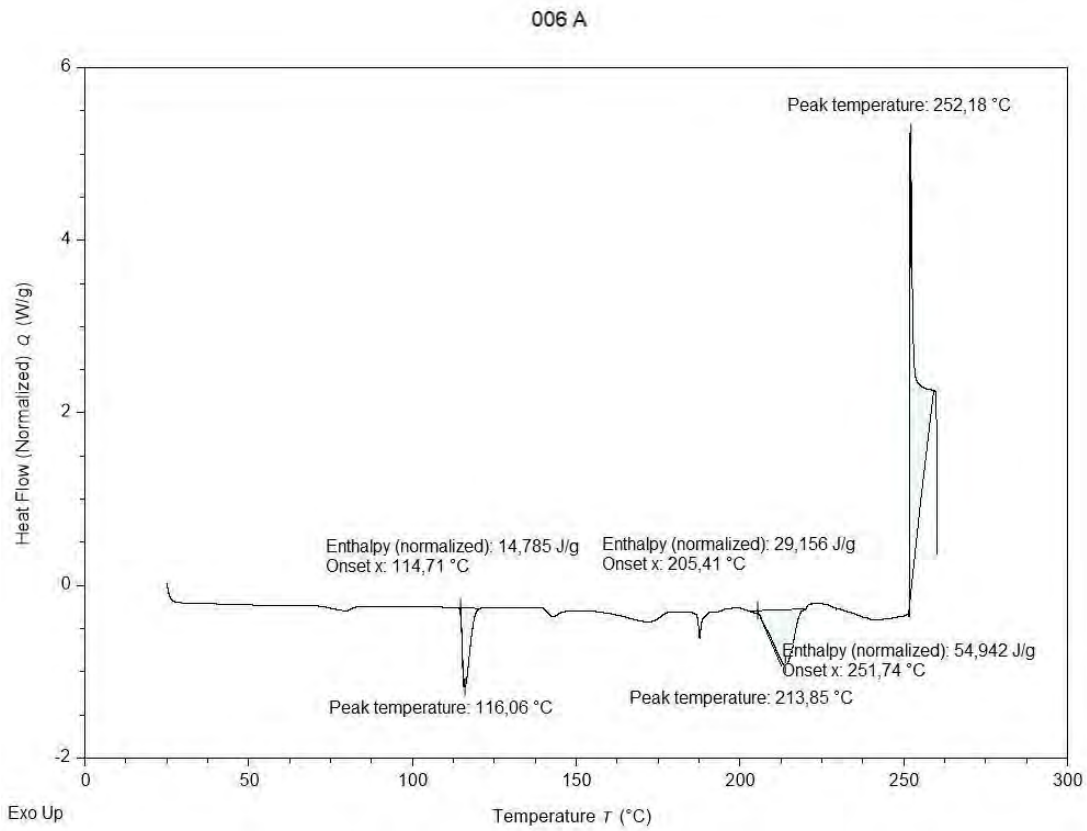
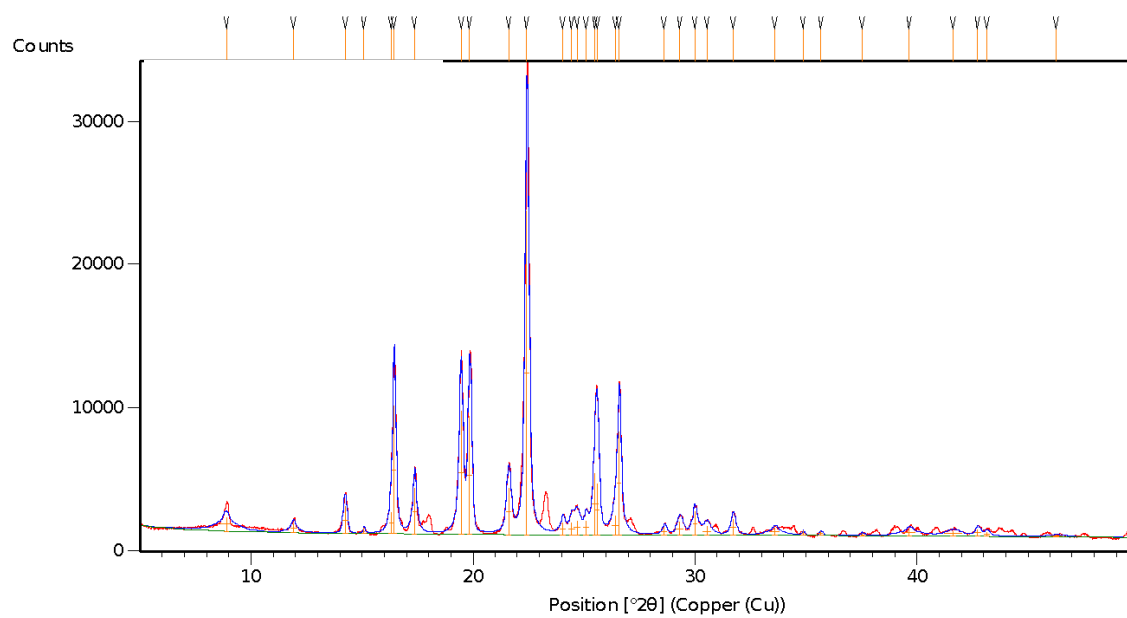


Figura 13B. Análisis de DSC de mezcla binaria inicial del principio activo con sodio lauril sulfato (C) y mezcla binaria del principio activo con sodio lauril sulfato EA (D).

A



B

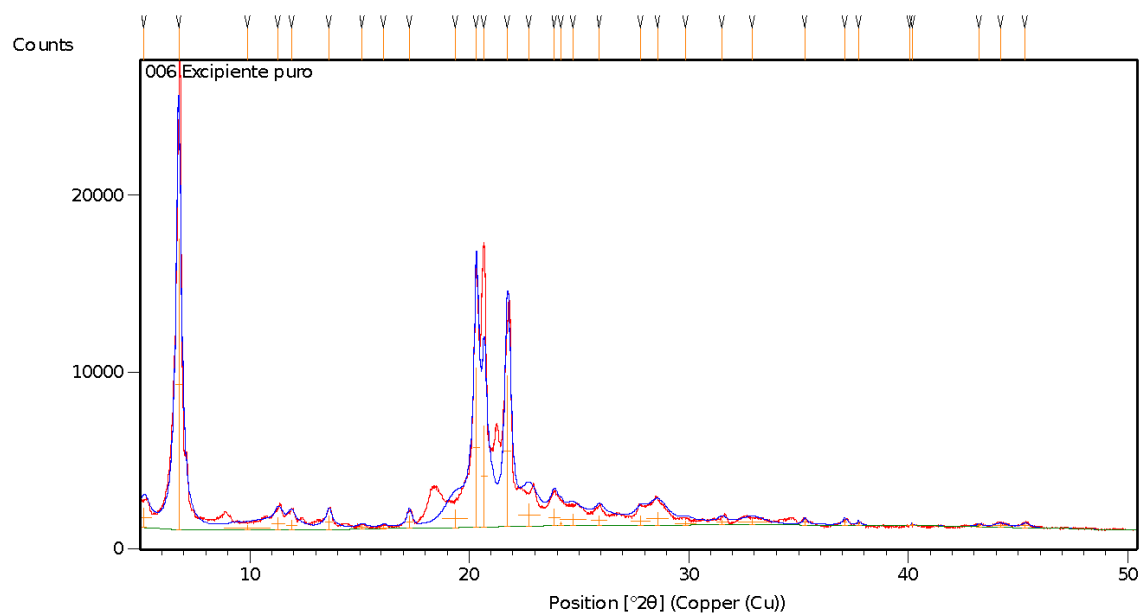
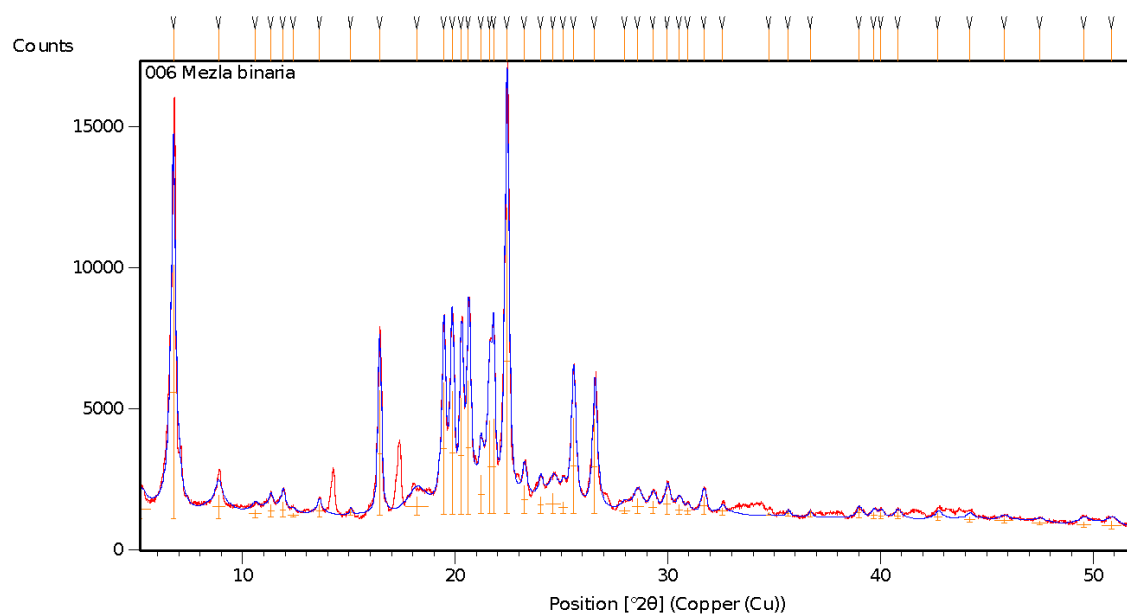


Figura 14A. Análisis de XRD del principio activo (A) y sodio lauril sulfato (B).

C



D

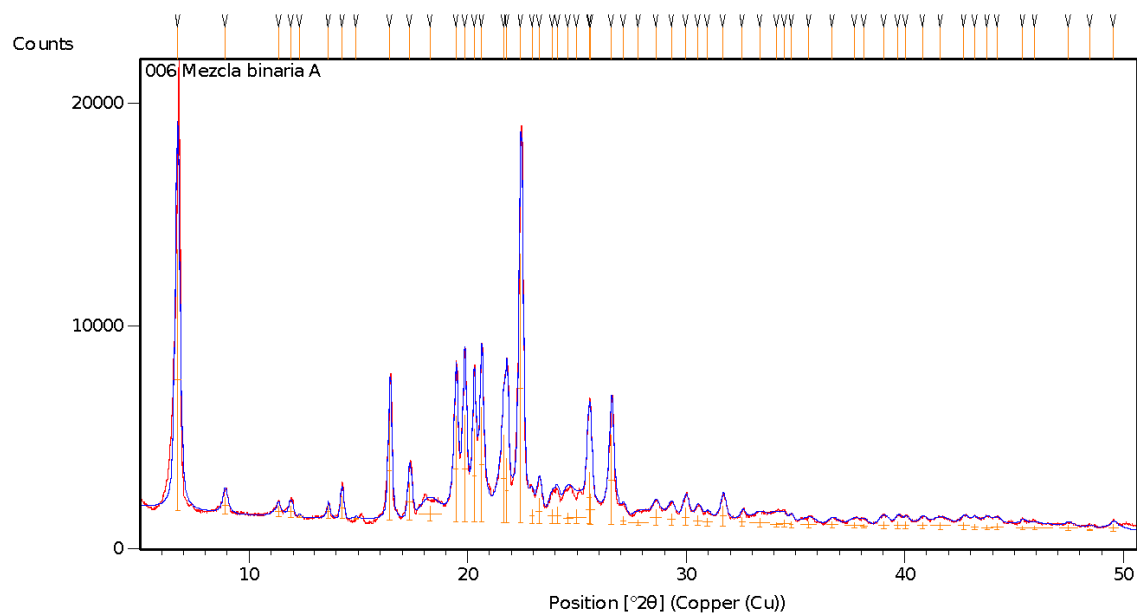
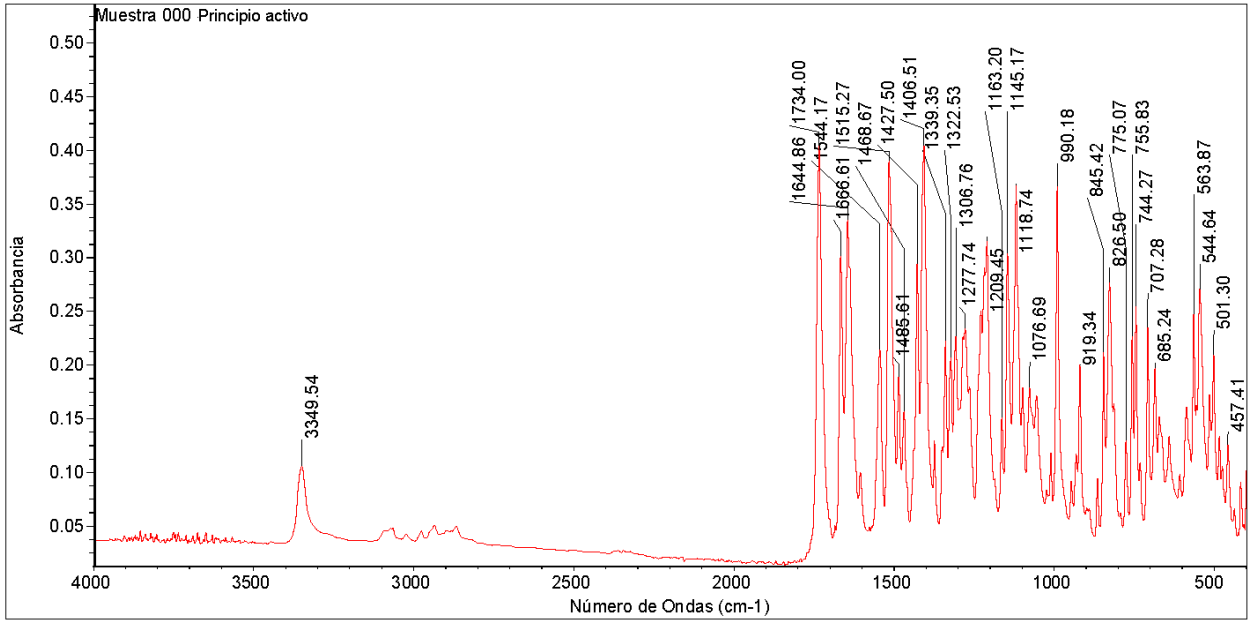


Figura 14B. Análisis de XRD de mezcla binaria inicial del principio activo con sodio lauril sulfato (C) y mezcla binaria del principio activo con sodio lauril sulfato EA (D).

A



B

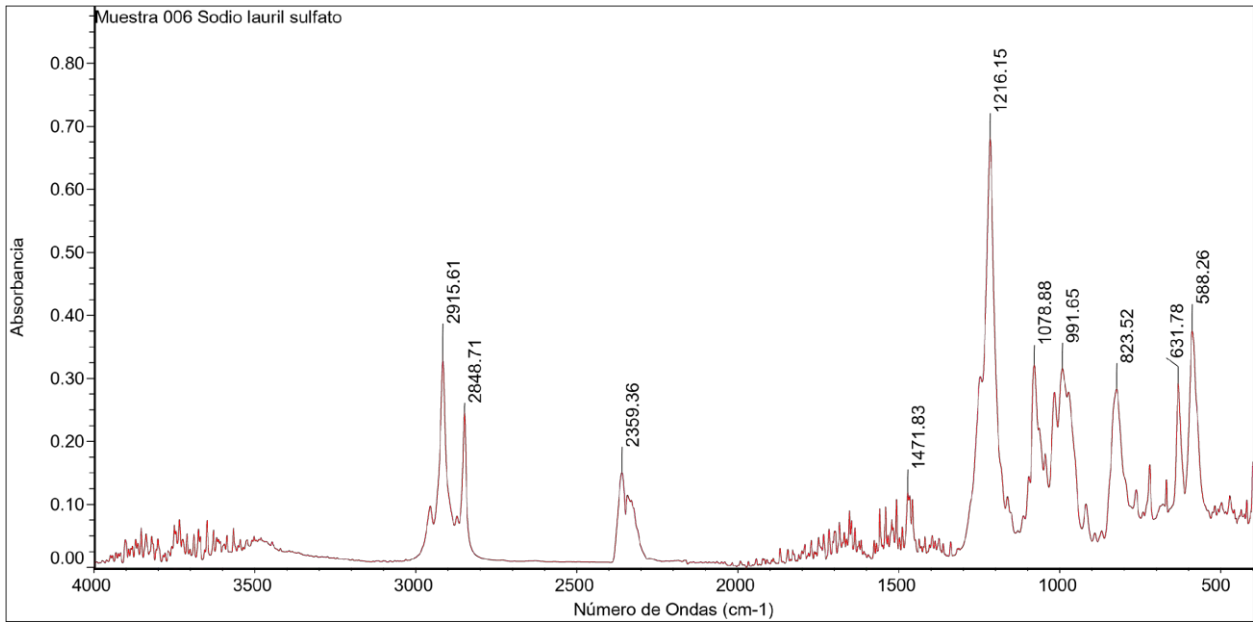


Figura 15A. Análisis de IR del principio activo (A) y sodio lauril sulfato (B).

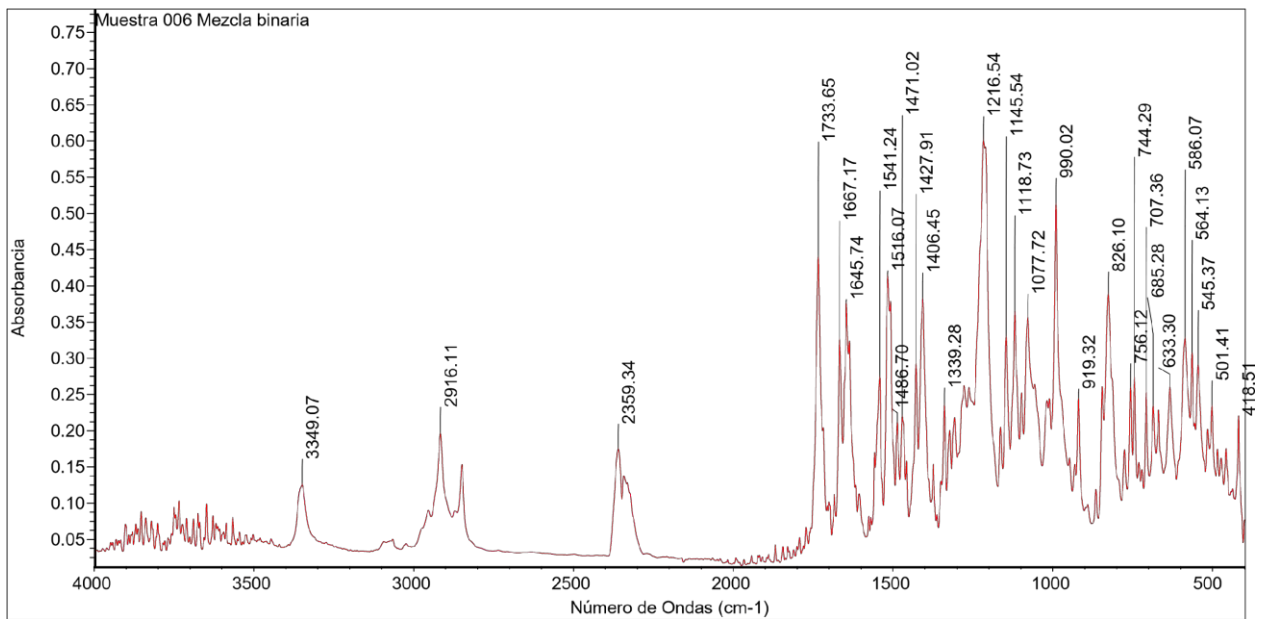
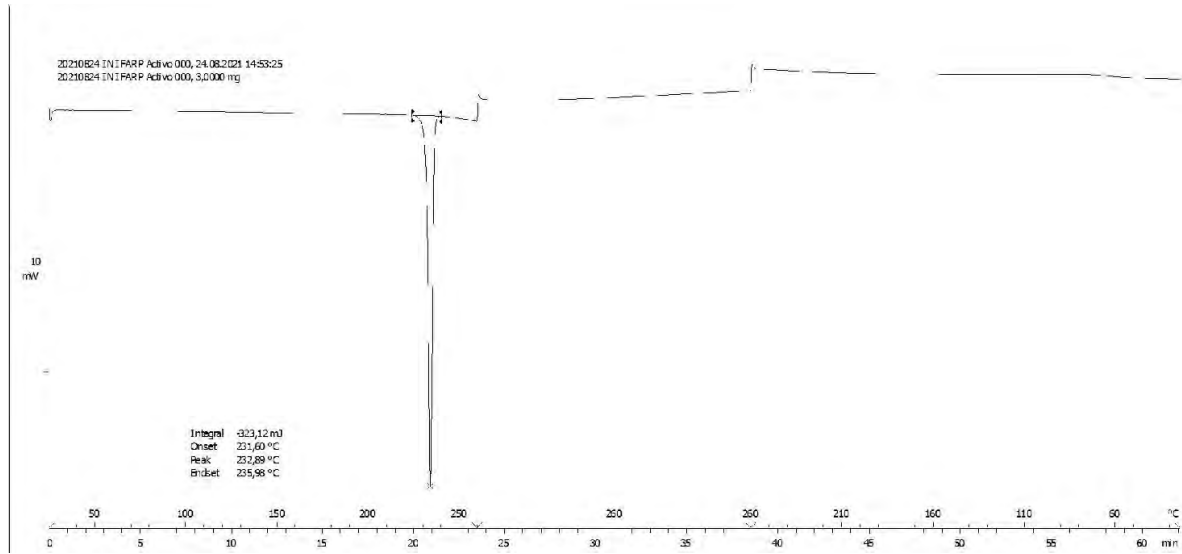


Figura 15B. Análisis de IR de mezcla binaria inicial del principio activo con sodio lauril sulfato.

A



B

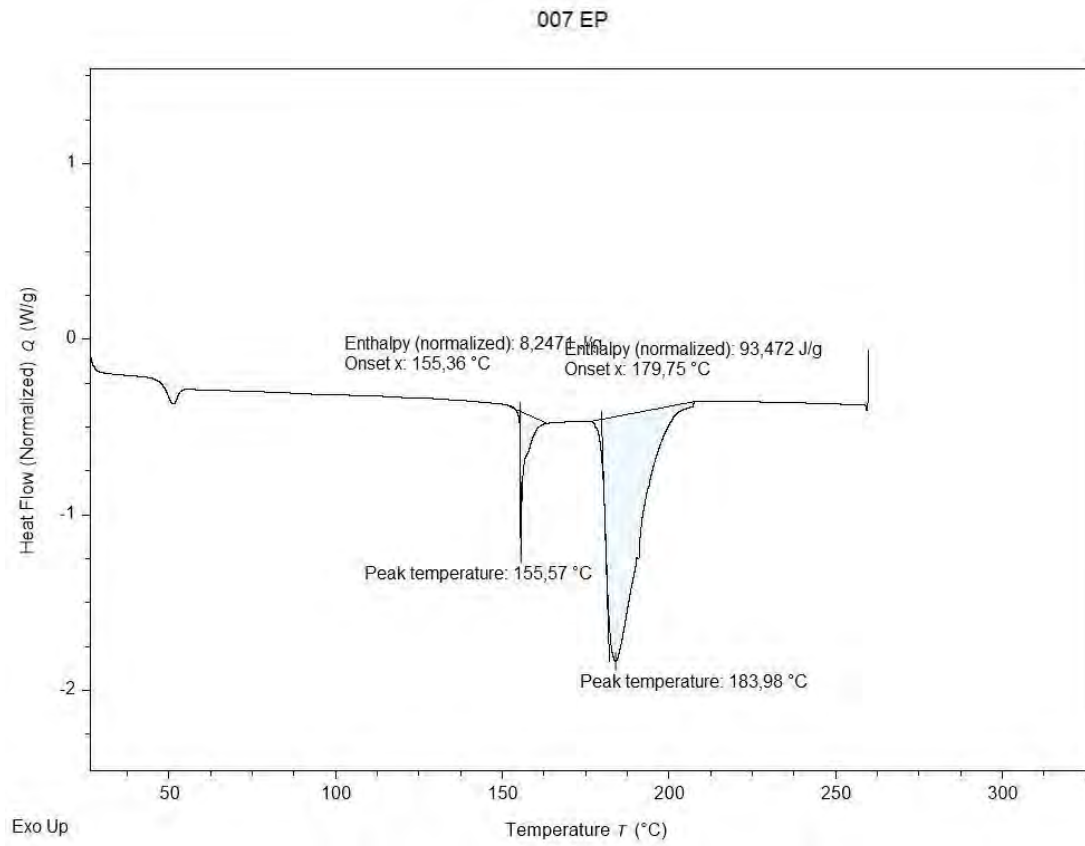
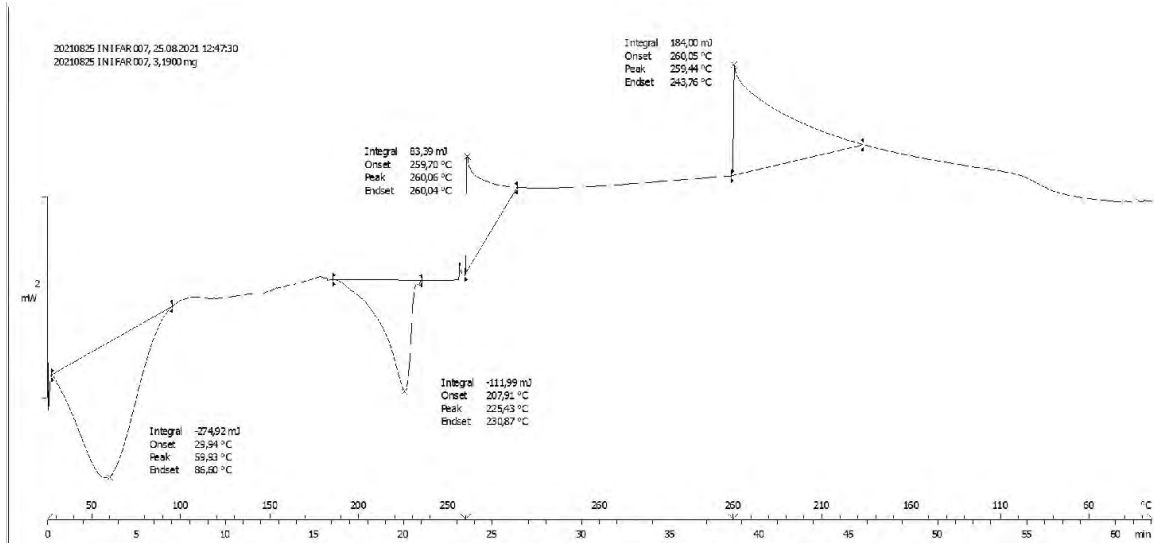


Figura 16A. Análisis de DSC del principio activo (A) y copovidona (B).

C



D

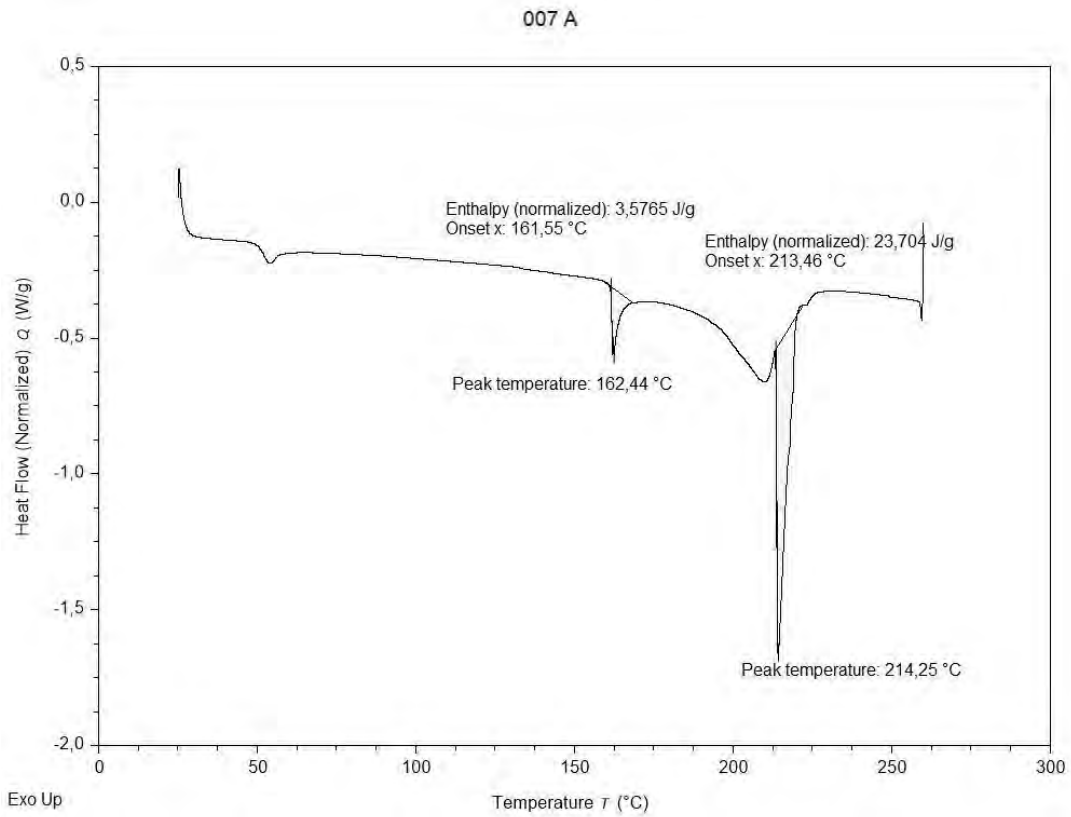
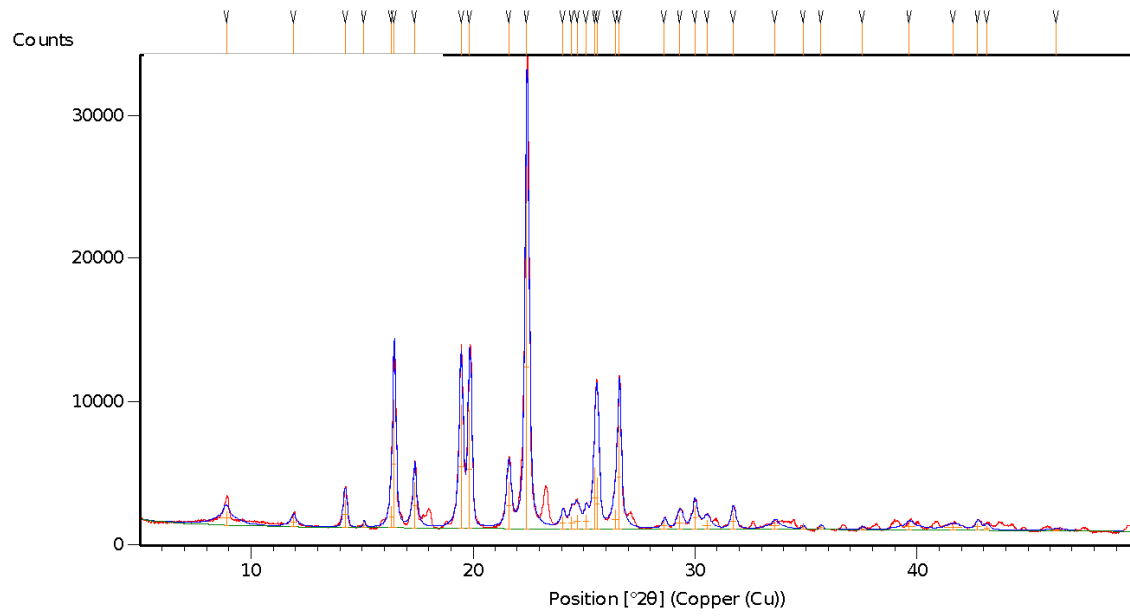


Figura 16B. Análisis de DSC de mezcla binaria inicial del principio activo con copovidona (C) y mezcla binaria del principio activo con copovidona EA (D).

A



B

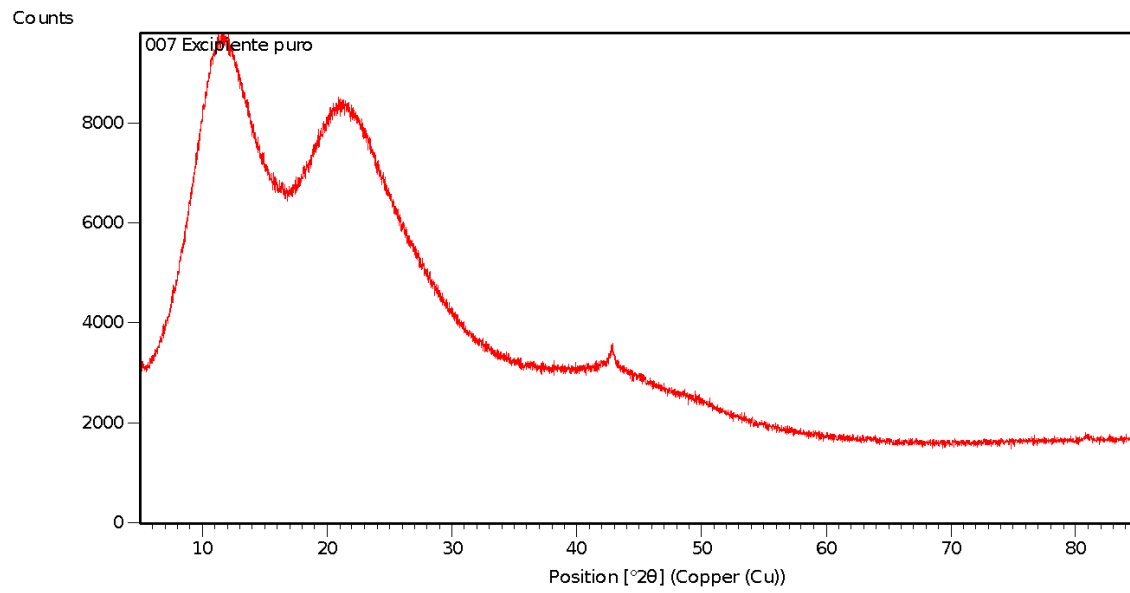
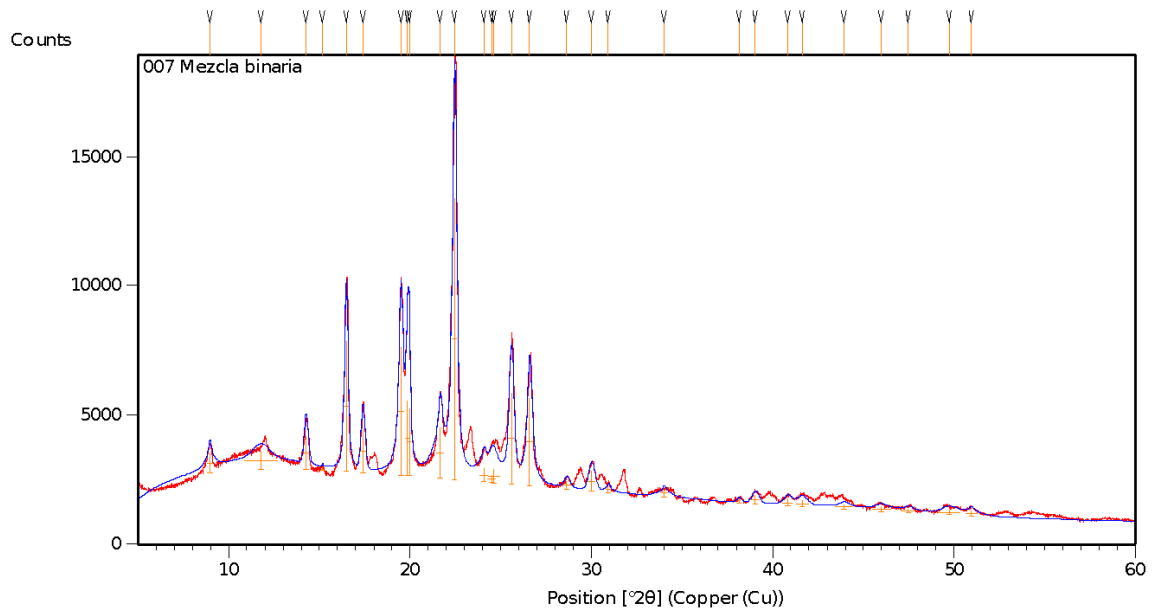


Figura 17A. Análisis de XRD del principio activo (A) y copovidona (B).

C



D

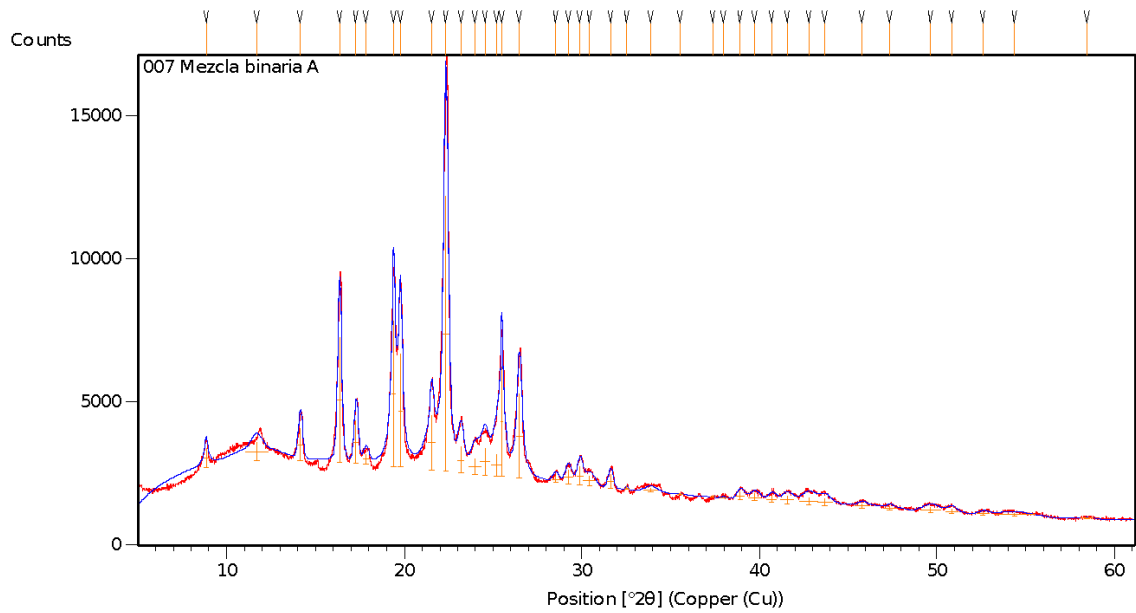
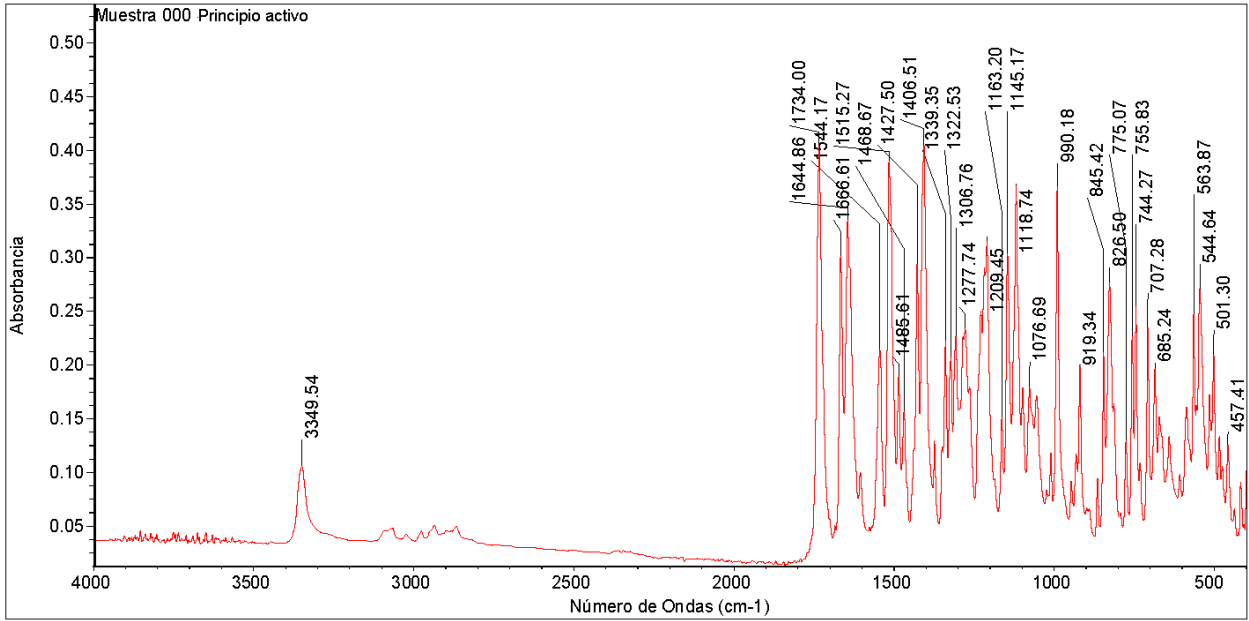


Figura 17B. Análisis de XRD de mezcla binaria inicial del principio activo con copovidona (C) y mezcla binaria del principio activo con copovidona EA (D).

A



B

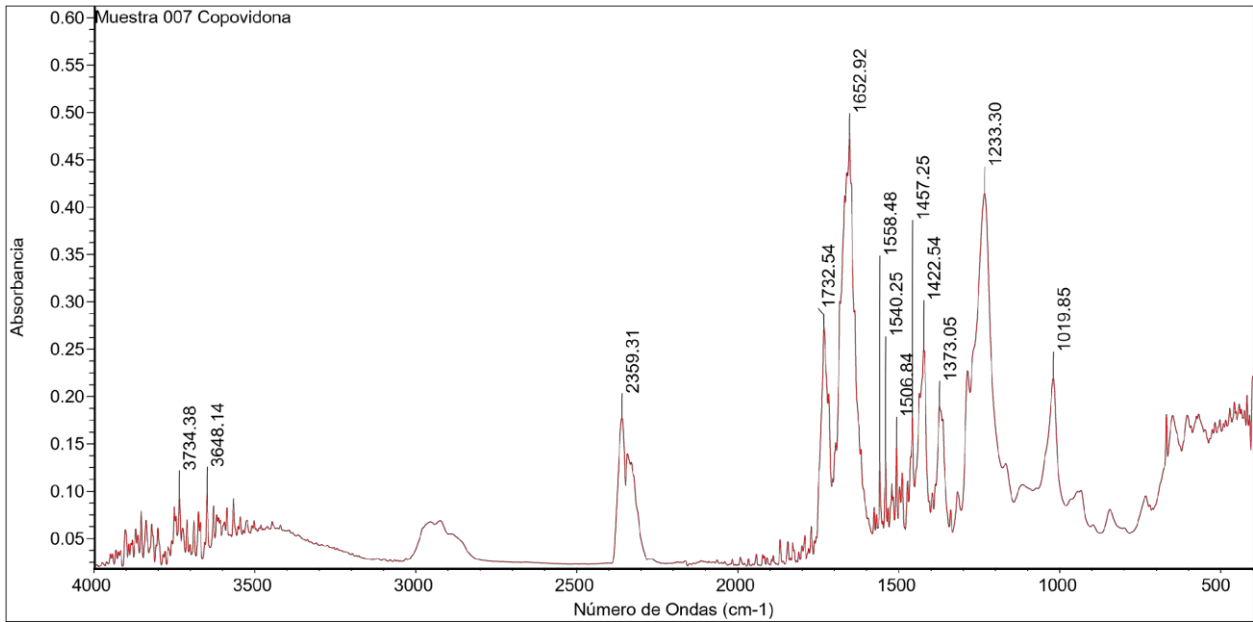


Figura 18A. Análisis de IR del principio activo (A) y copovidona (B).

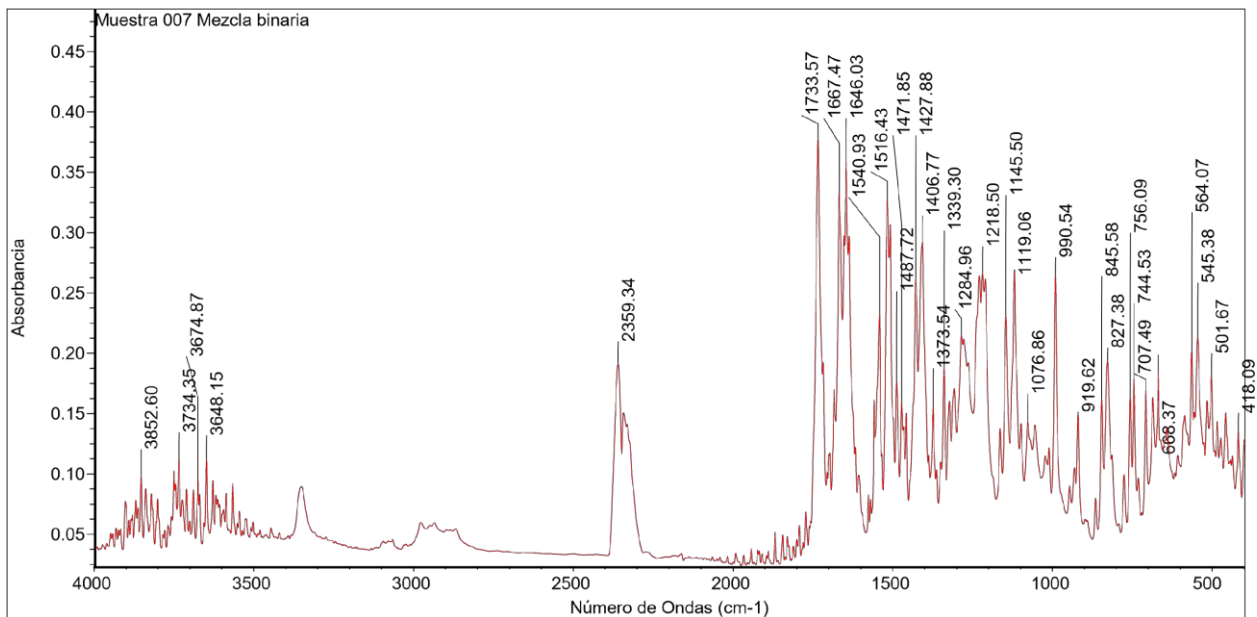
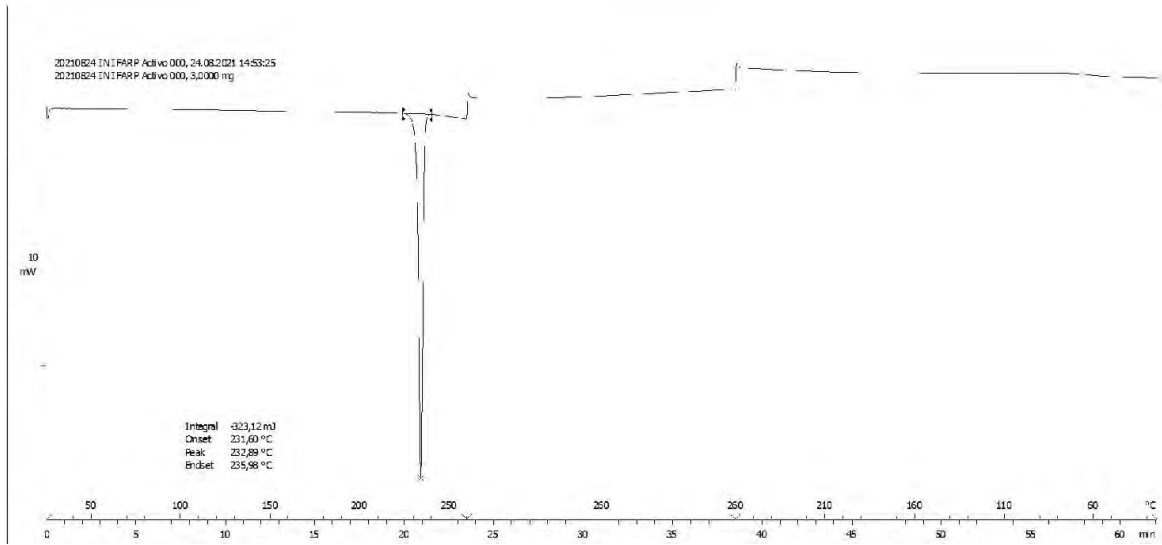


Figura 18B. Análisis de IR de mezcla binaria inicial del principio activo con copovidona.

A



B

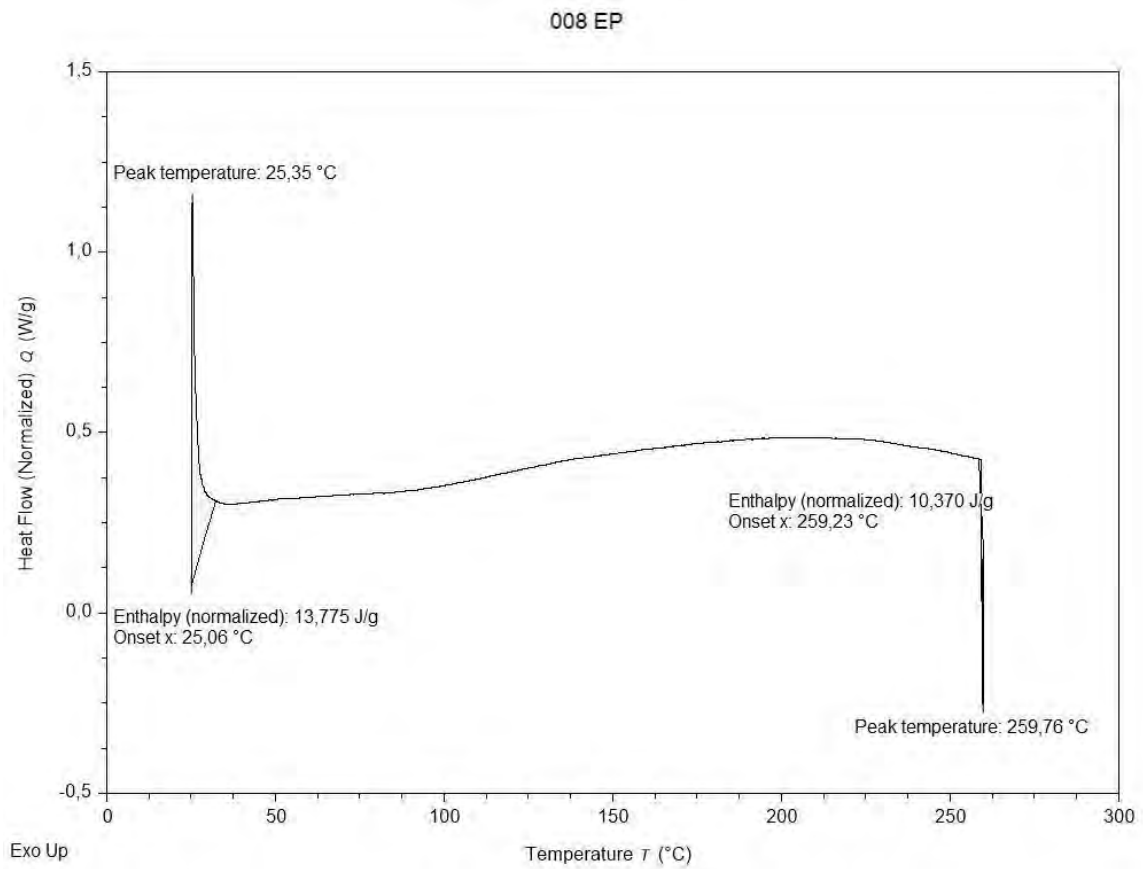
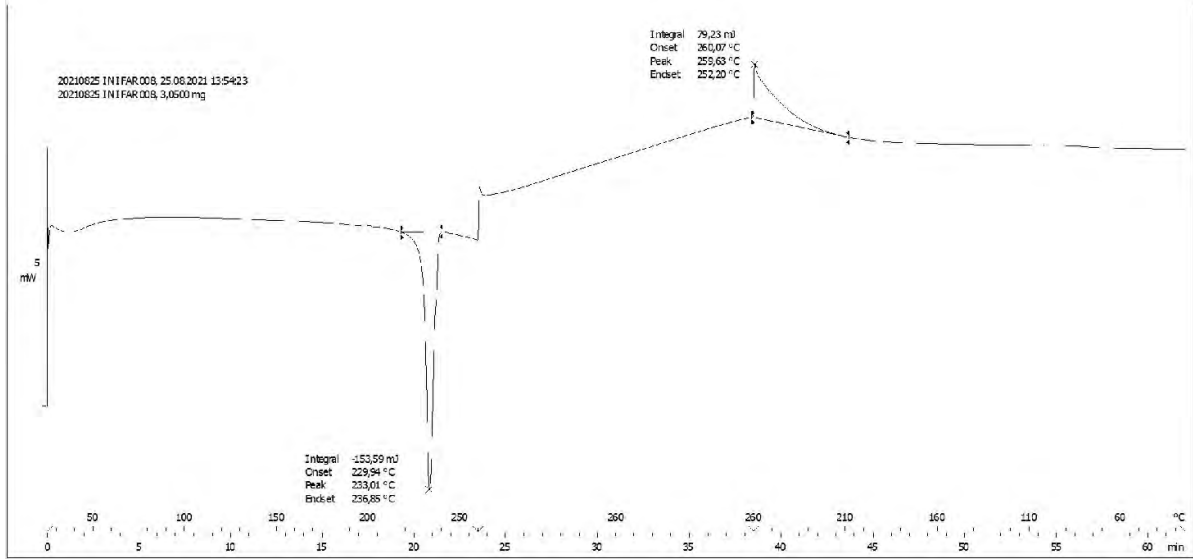


Figura 19A. Análisis de DSC del principio activo (A) y dióxido de silicio coloidal (B).

C



D

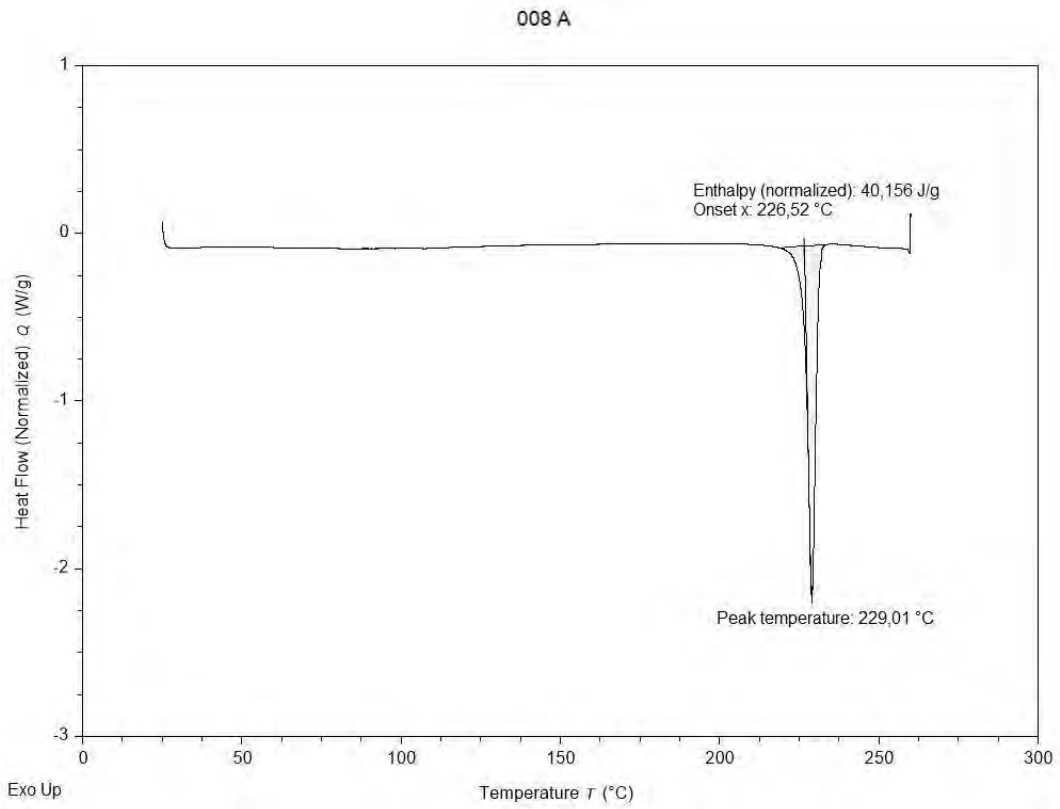
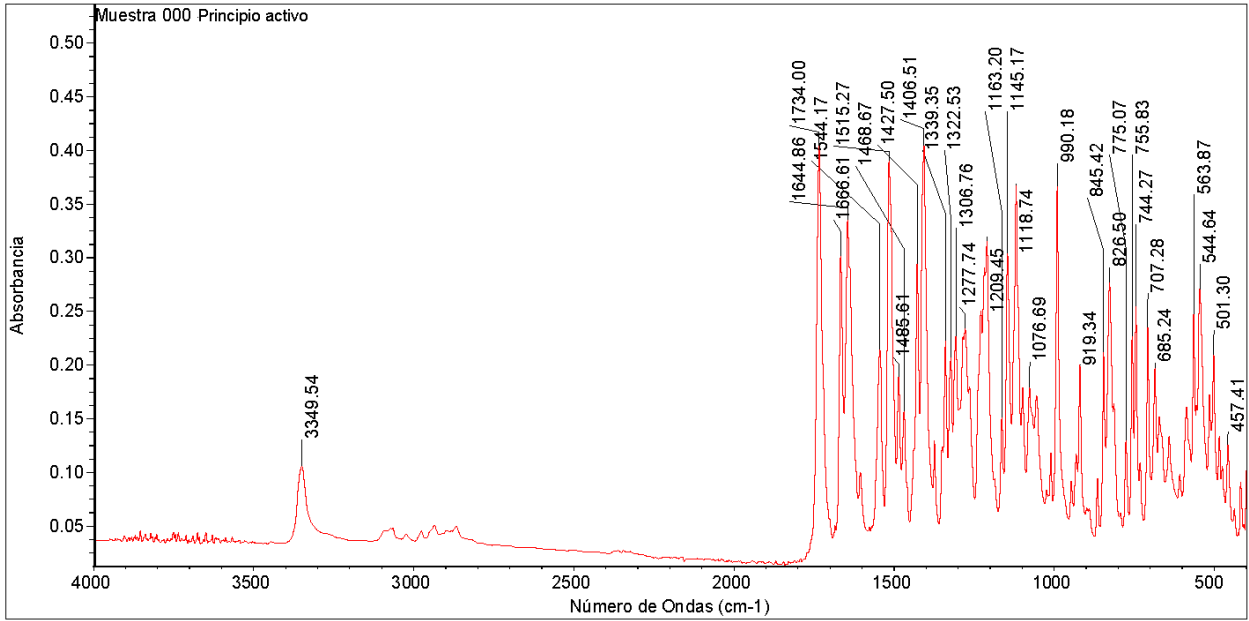


Figura 19B. Análisis de DSC de mezcla binaria inicial del principio activo con dióxido de silicio coloidal (C) y mezcla binaria del principio activo con dióxido de silicio coloidal EA (D).

A



B

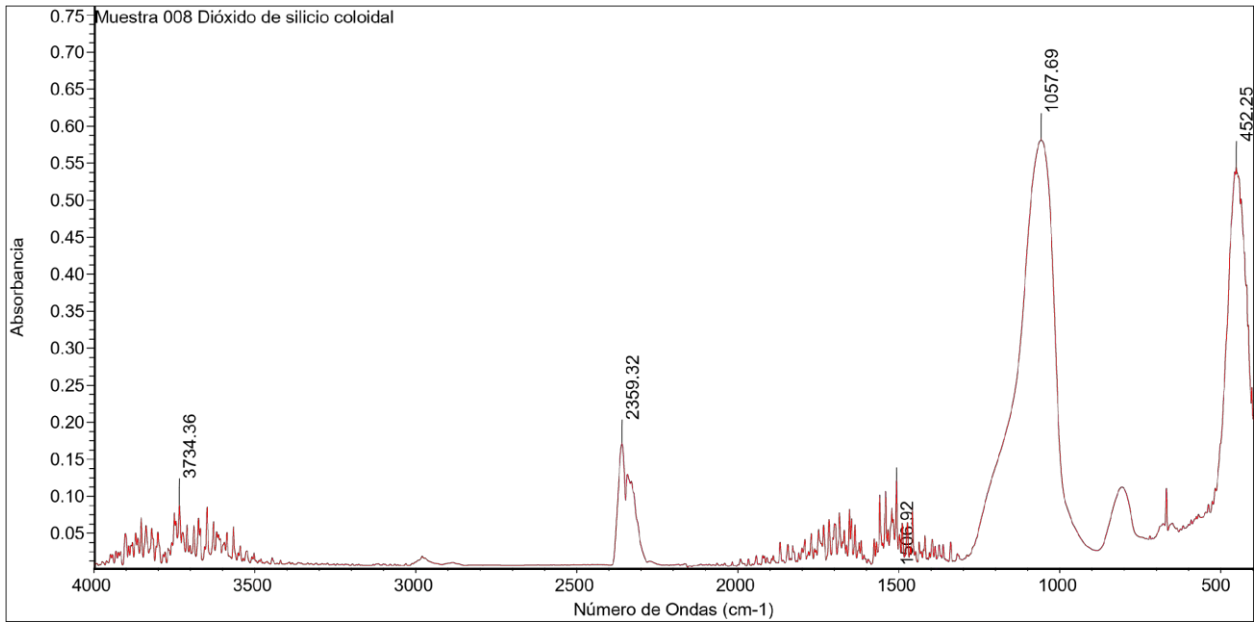


Figura 20A. Análisis de IR del principio activo (A) y dióxido de silicio coloidal (B).

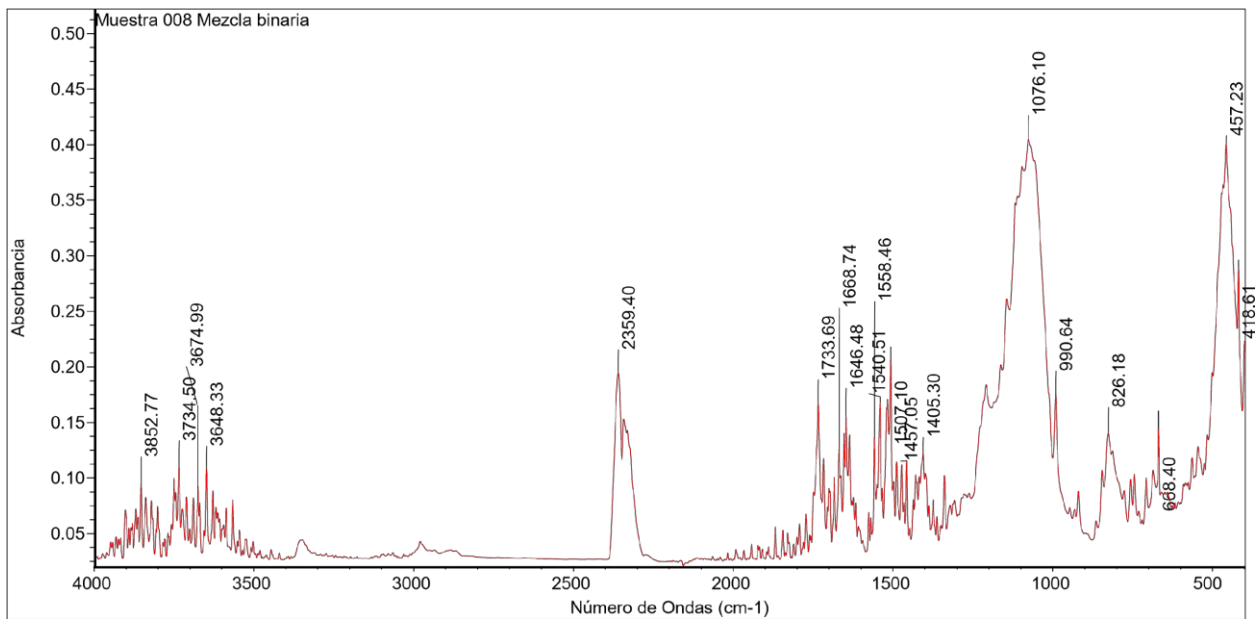
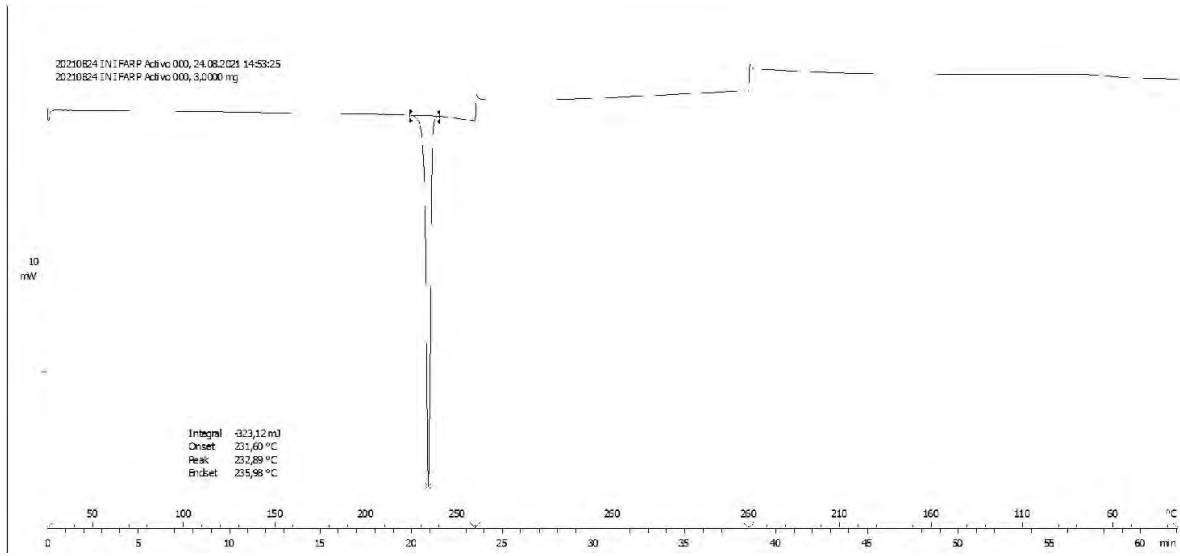


Figura 20B. Análisis de IR de mezcla binaria inicial del principio activo con dióxido de silicio coloidal.

A



B

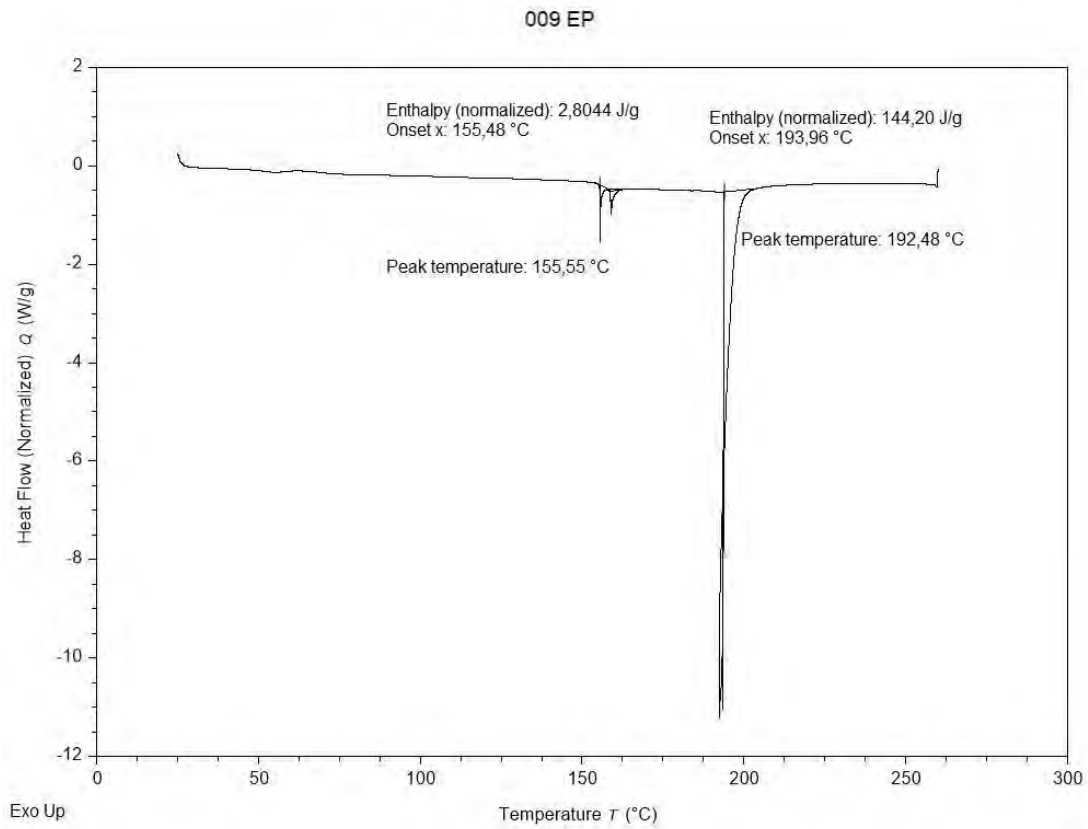
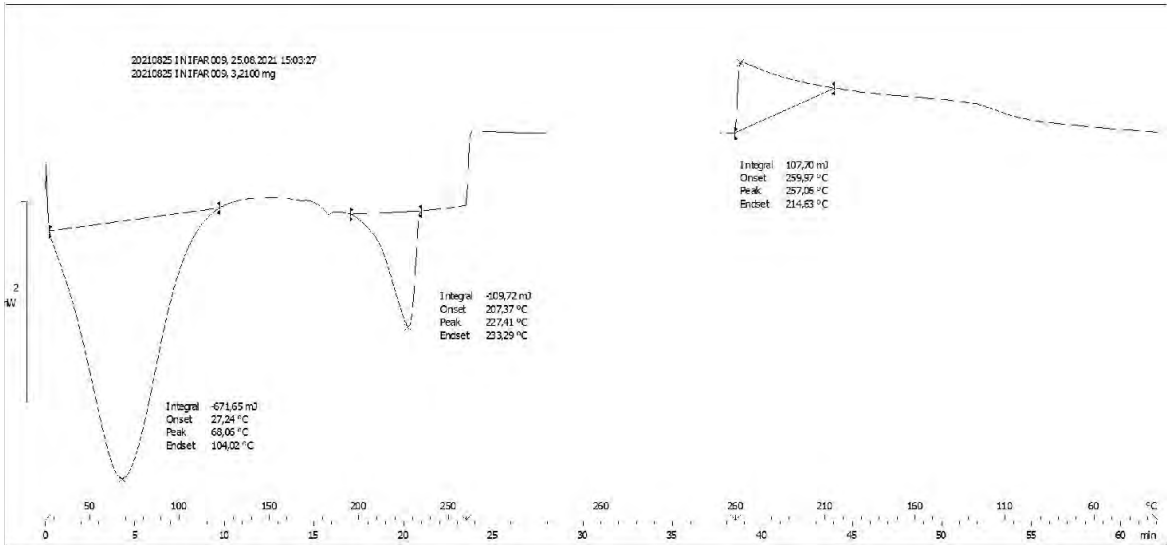


Figura 21A. Análisis de DSC del principio activo (A) y polivinilpirrolidona K30(B).

C



D

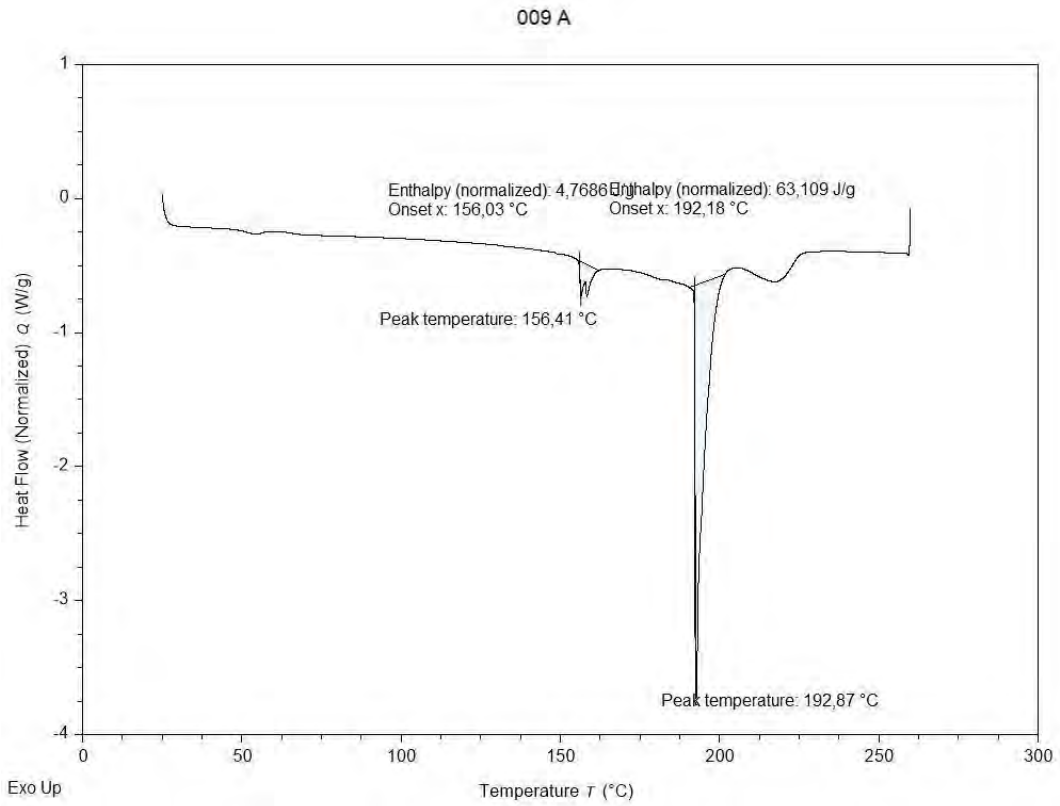
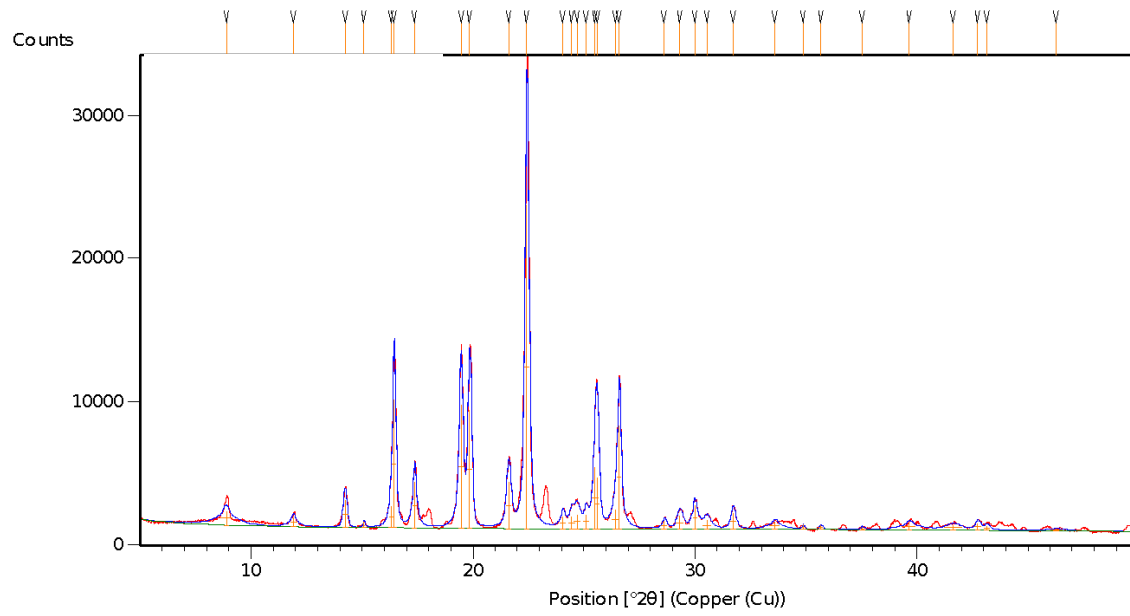


Figura 21B. Análisis de DSC de mezcla binaria inicial del principio activo con polivinilpirrolidona K30 (C) y mezcla binaria del principio activo con polivinilpirrolidona K30 EA (D).

A



B

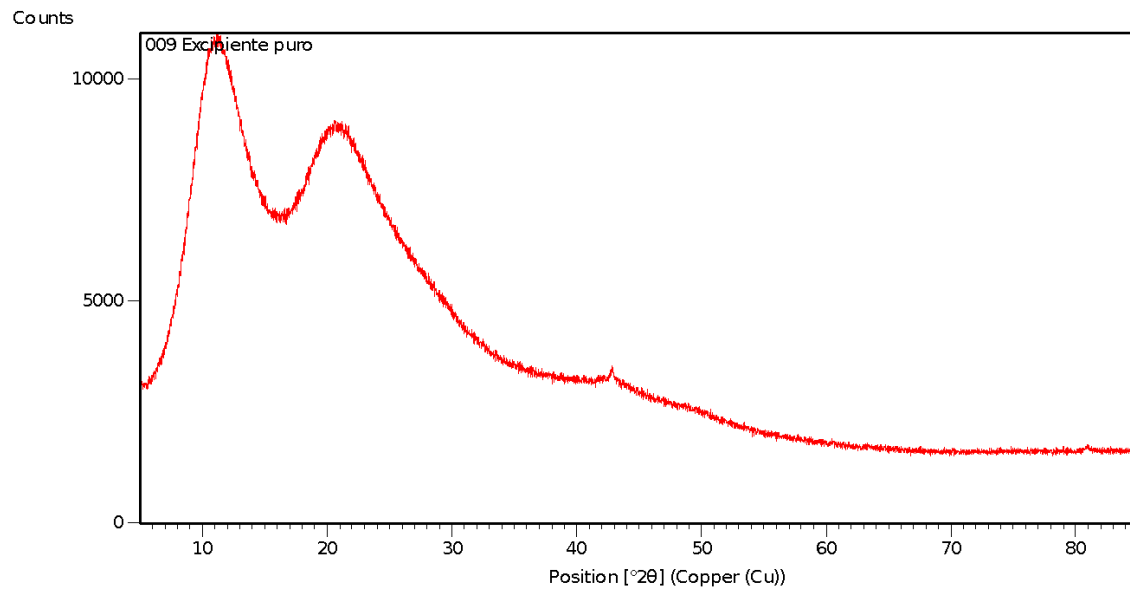
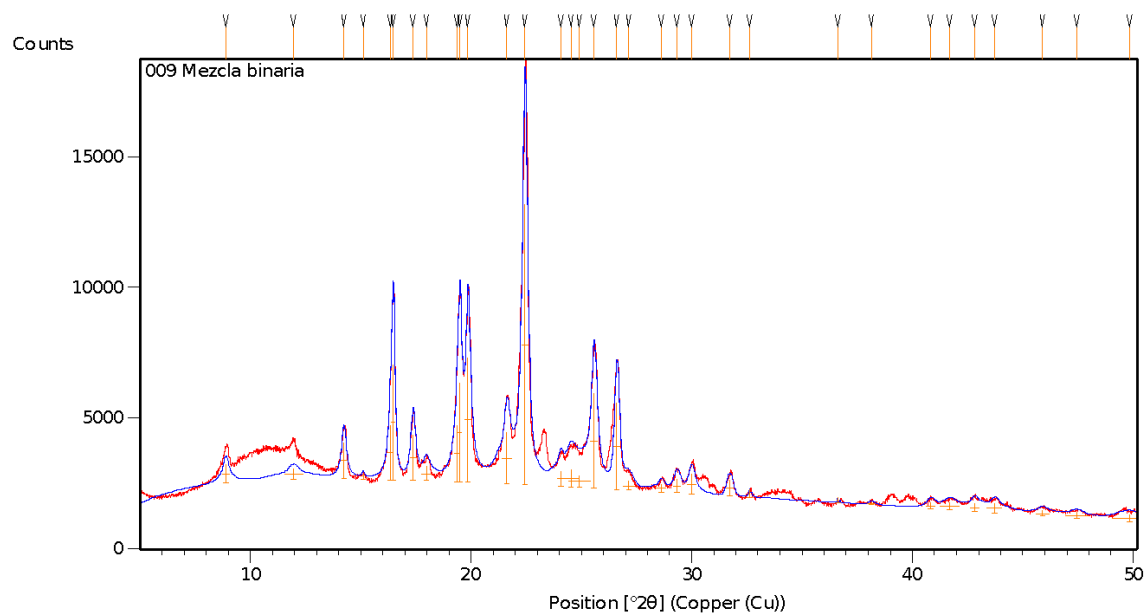


Figura 22A. Análisis de XRD del principio activo (A) y polivinilpirrolidona K30 (B).

C



D

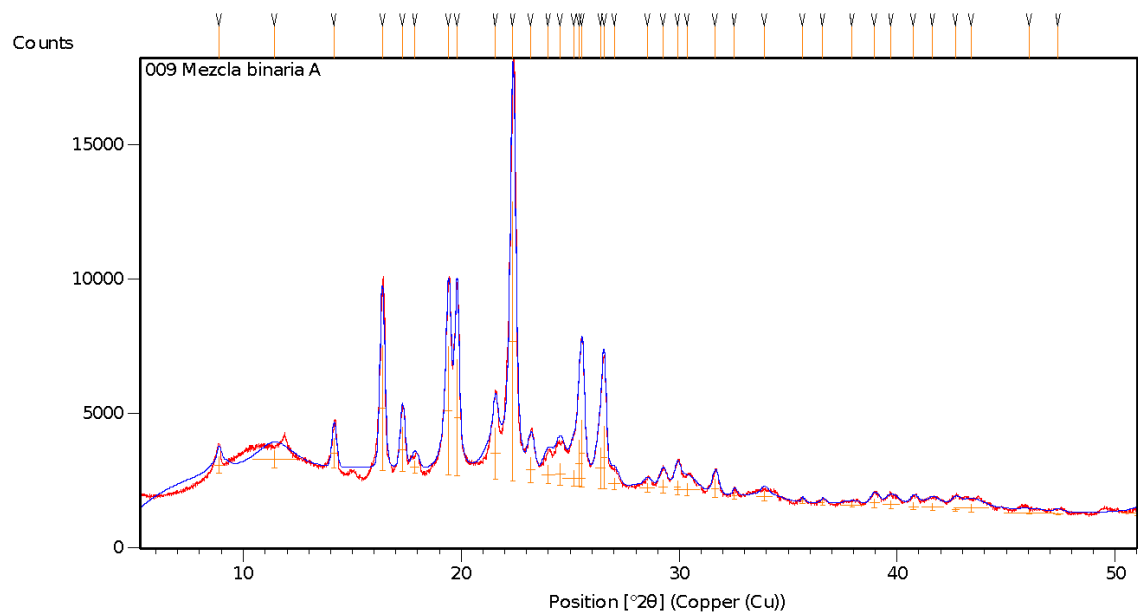
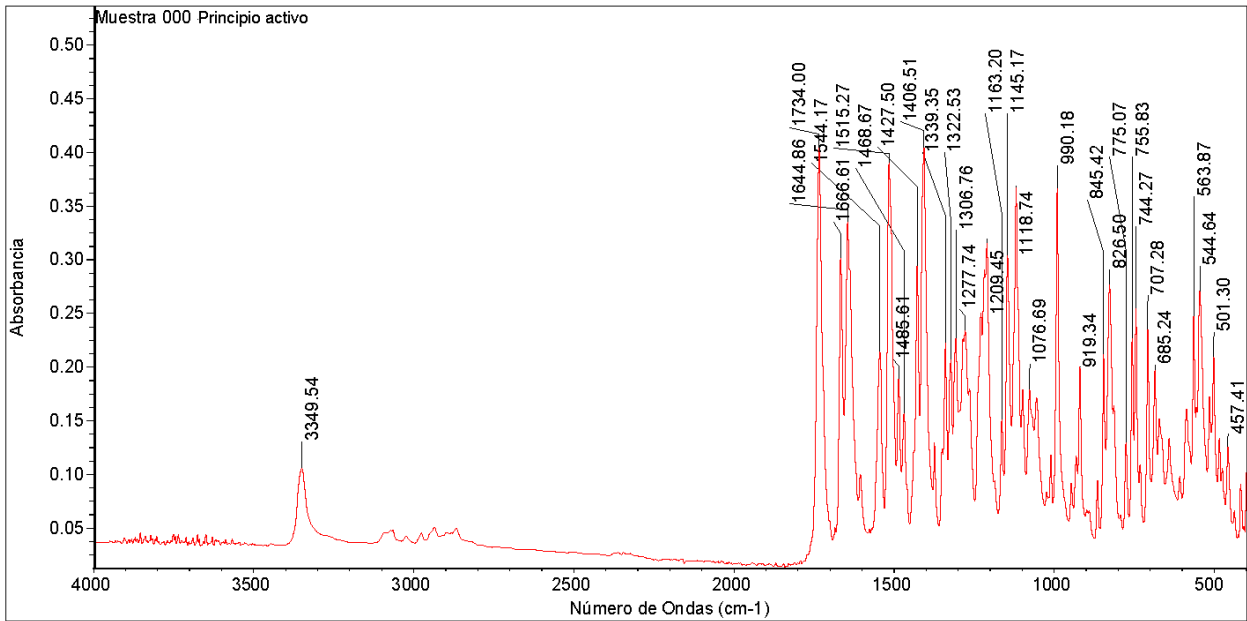


Figura 22B. Análisis de XRD de mezcla binaria inicial del principio activo con polivinilpirrolidona K30 (C) y mezcla binaria del principio activo con polivinilpirrolidona K30 EA (D).

A



B

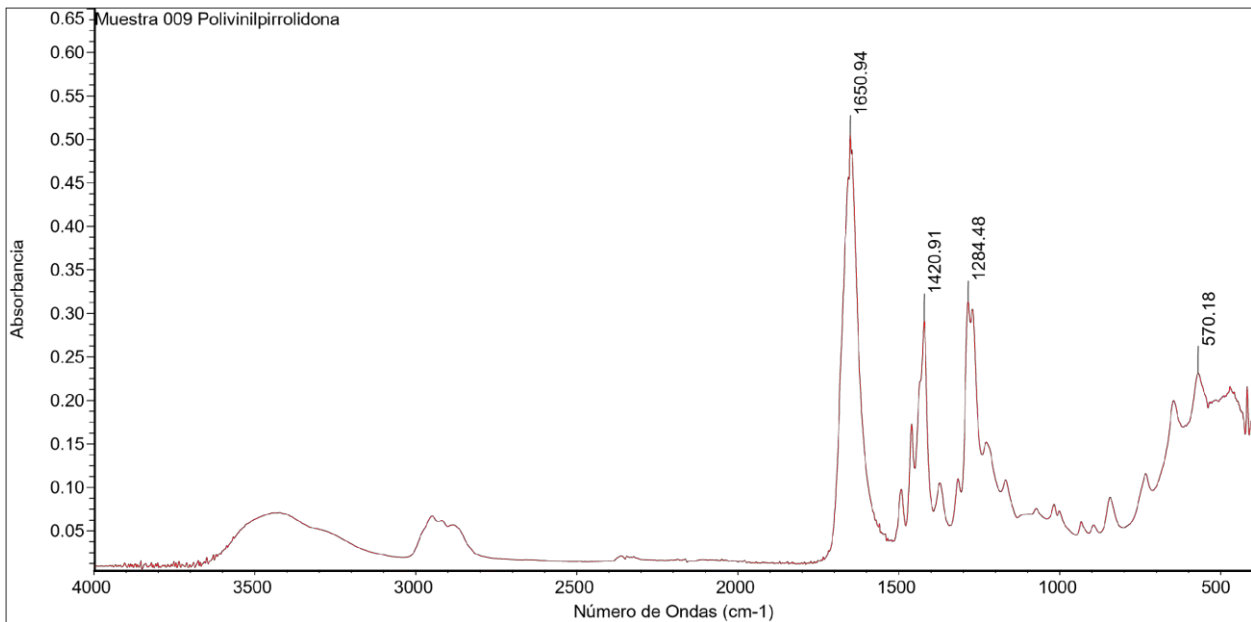


Figura 23A. Análisis de IR del principio activo (A) y polivinilpirrolidona K30 (B).

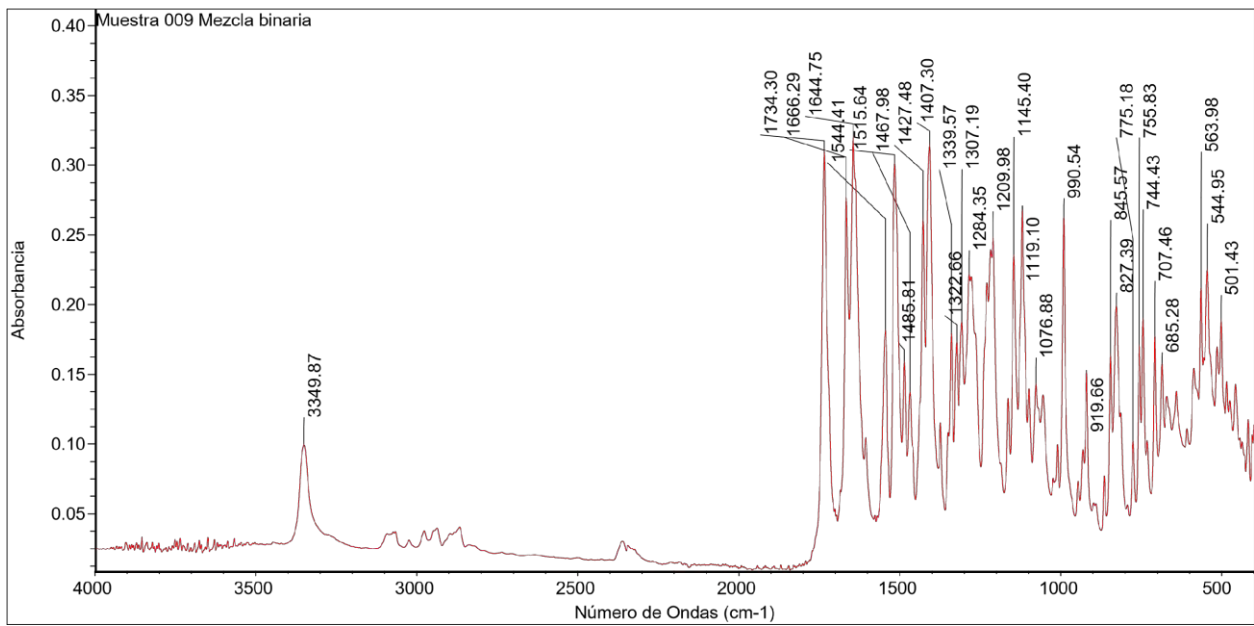
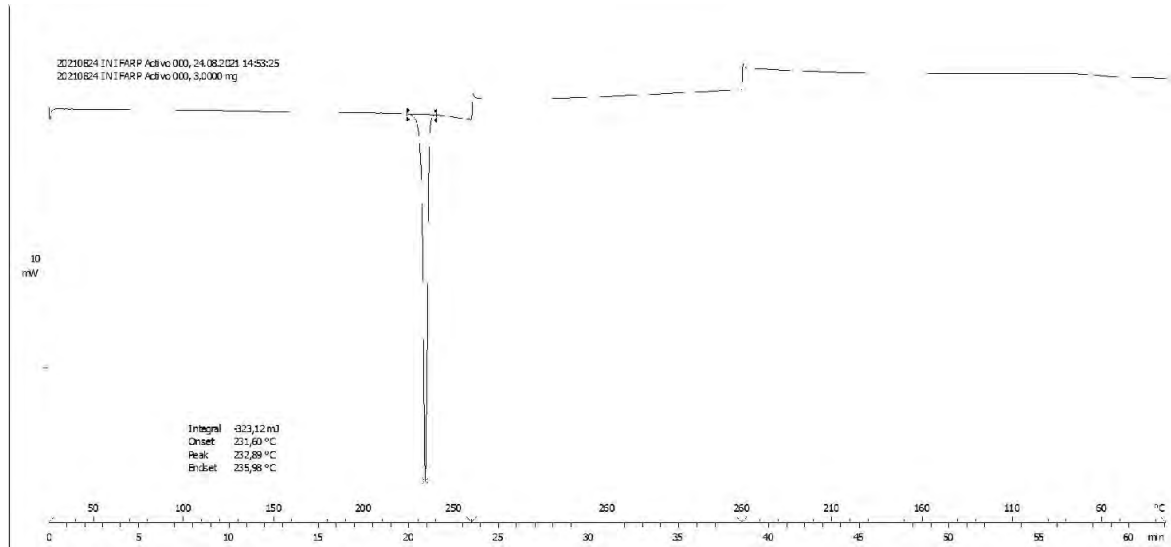


Figura 23B. Análisis de IR de mezcla binaria inicial del principio activo con polivinilpirrolidona K30.

A



B

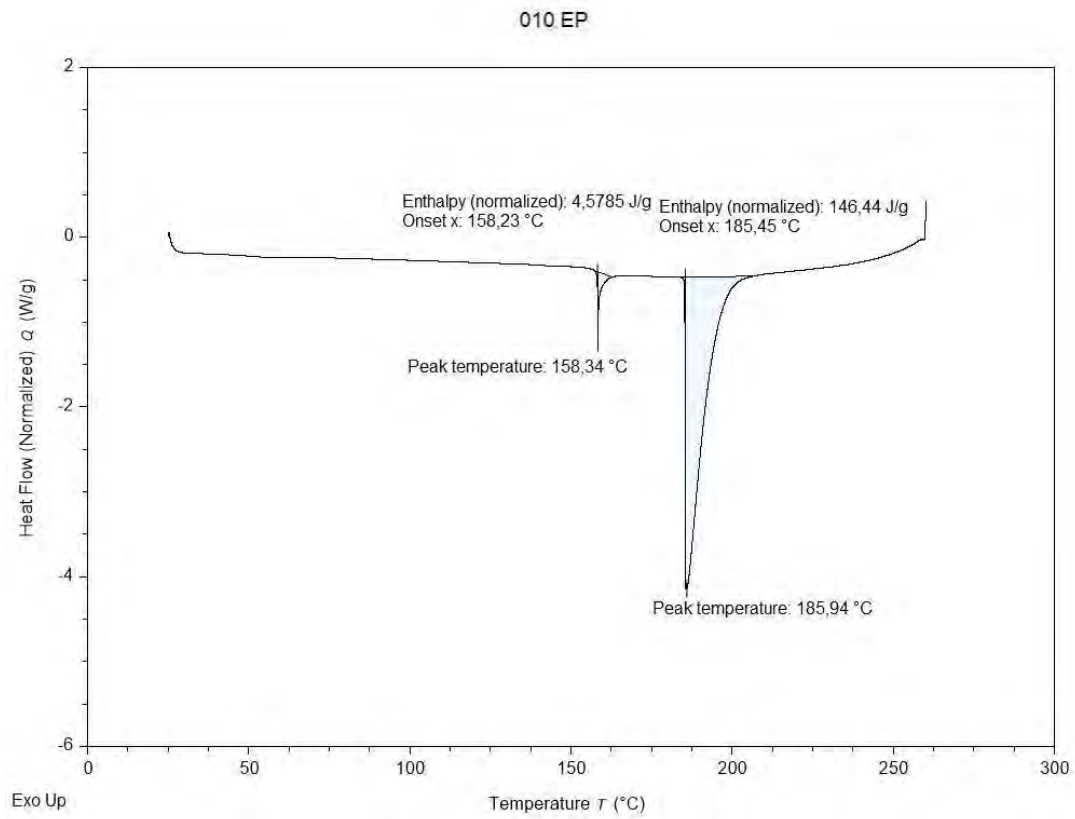
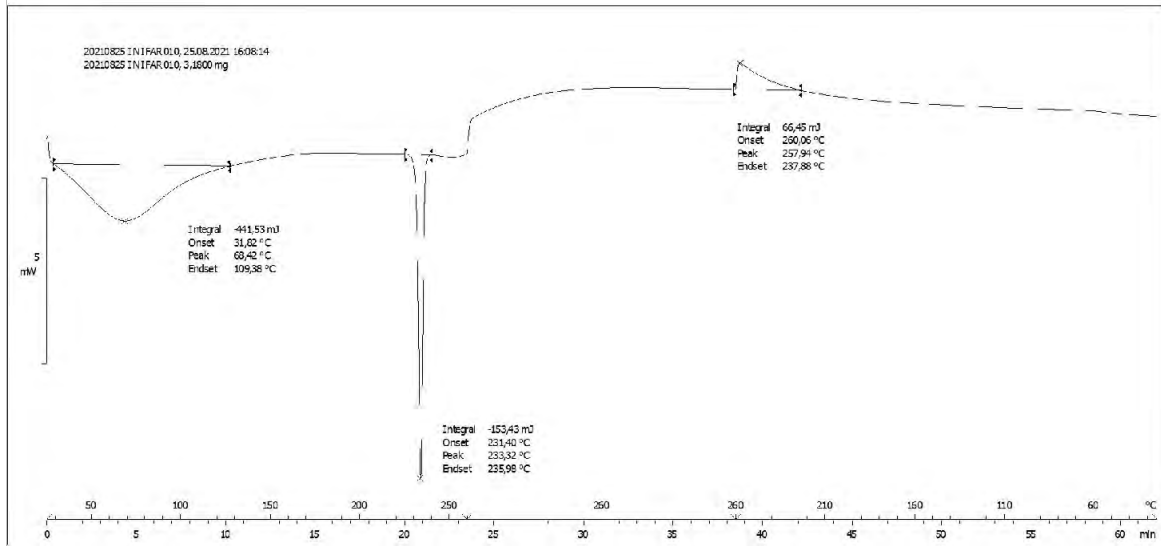


Figura 24A. Análisis de DSC del principio activo (A) y croscarmelosa sódica (B).

C



D

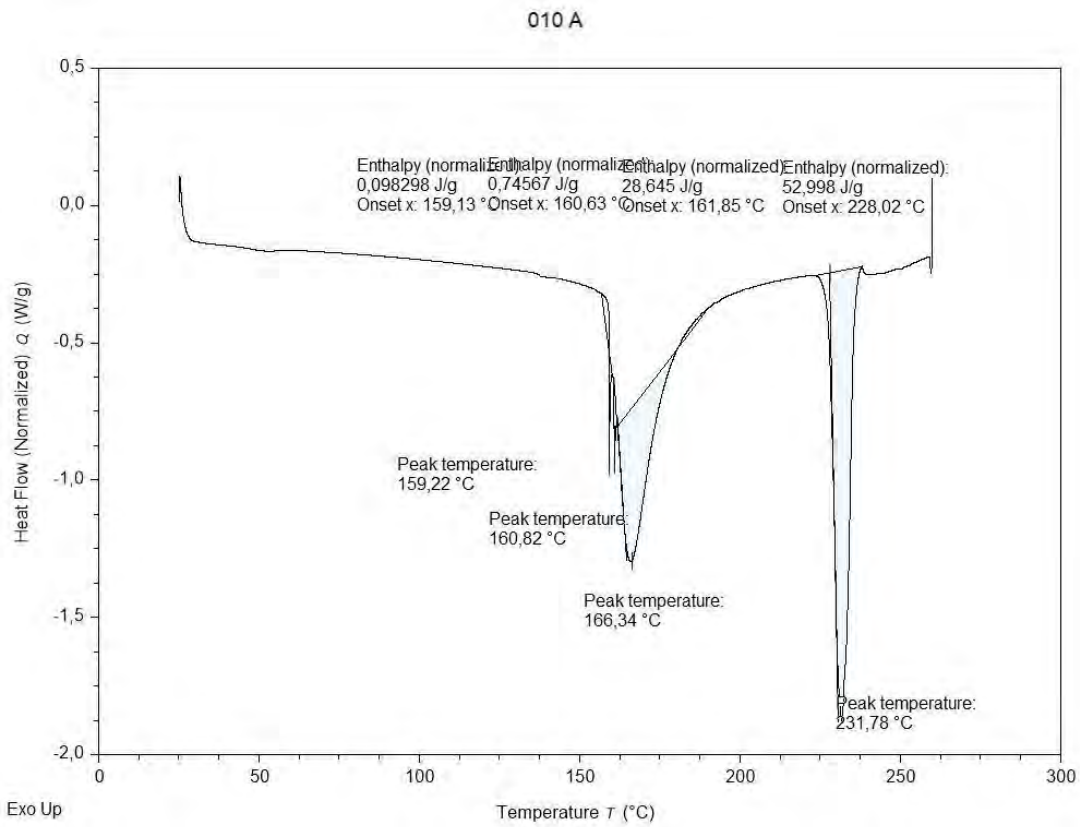
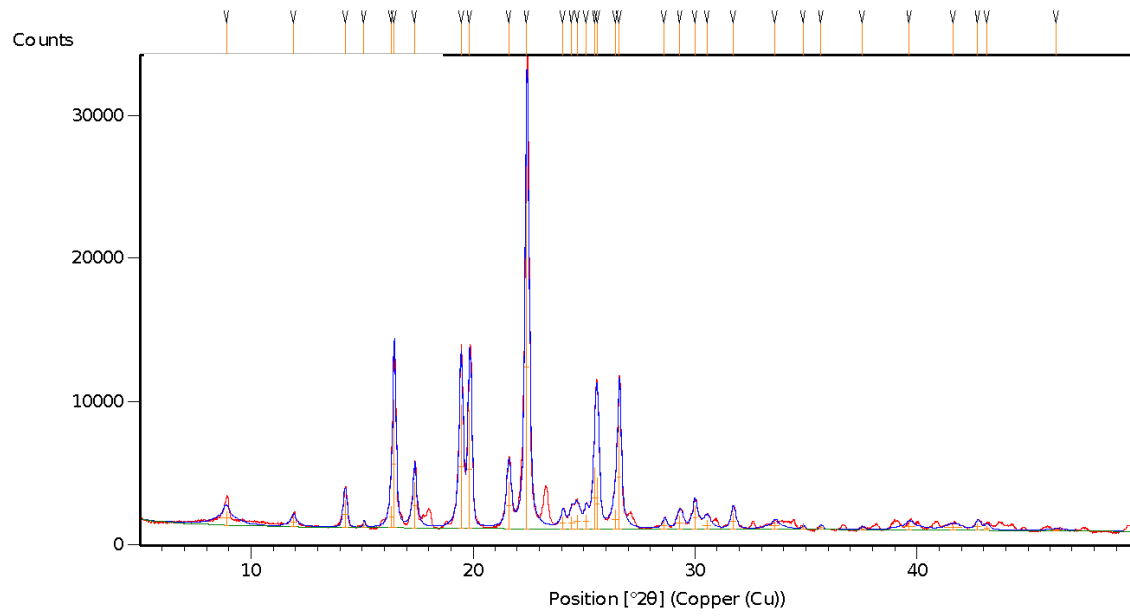


Figura 24B. Análisis de DSC de mezcla binaria inicial del principio activo con croscarmelosa sódica (C) y mezcla binaria del principio activo con croscarmelosa sódica EA (D).

A



B

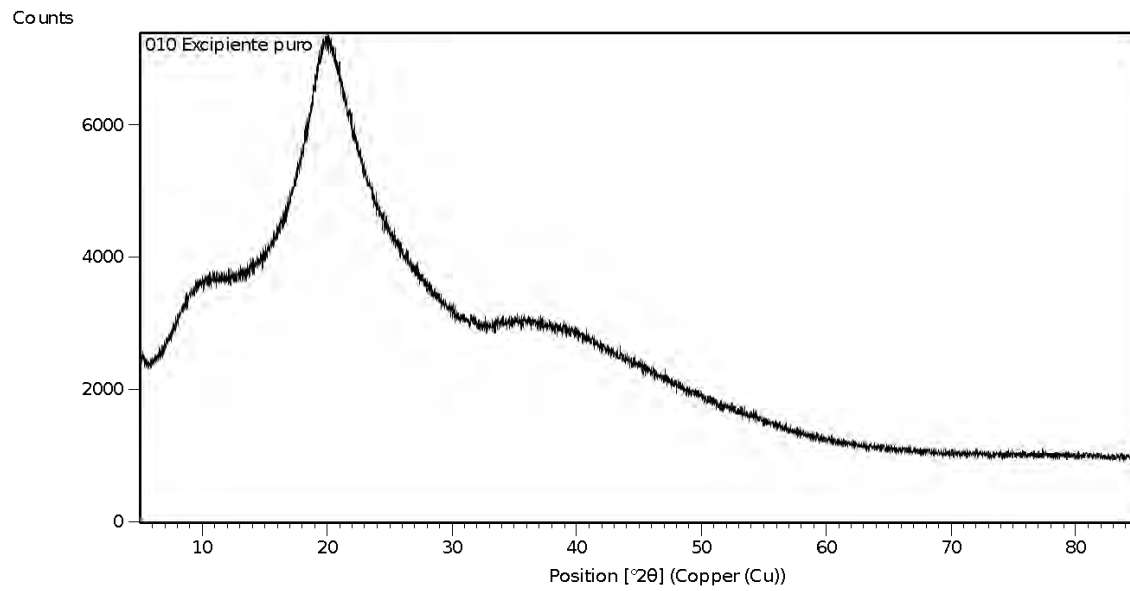
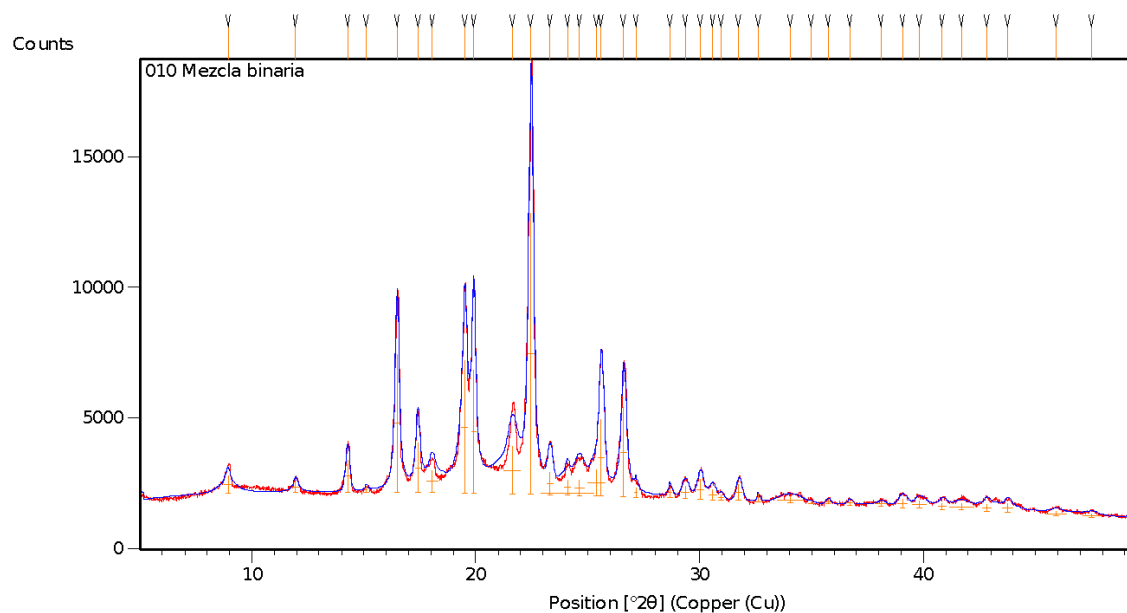


Figura 25A. Análisis de XRD del principio activo (A) y croscarmelosa sódica (B).

C



D

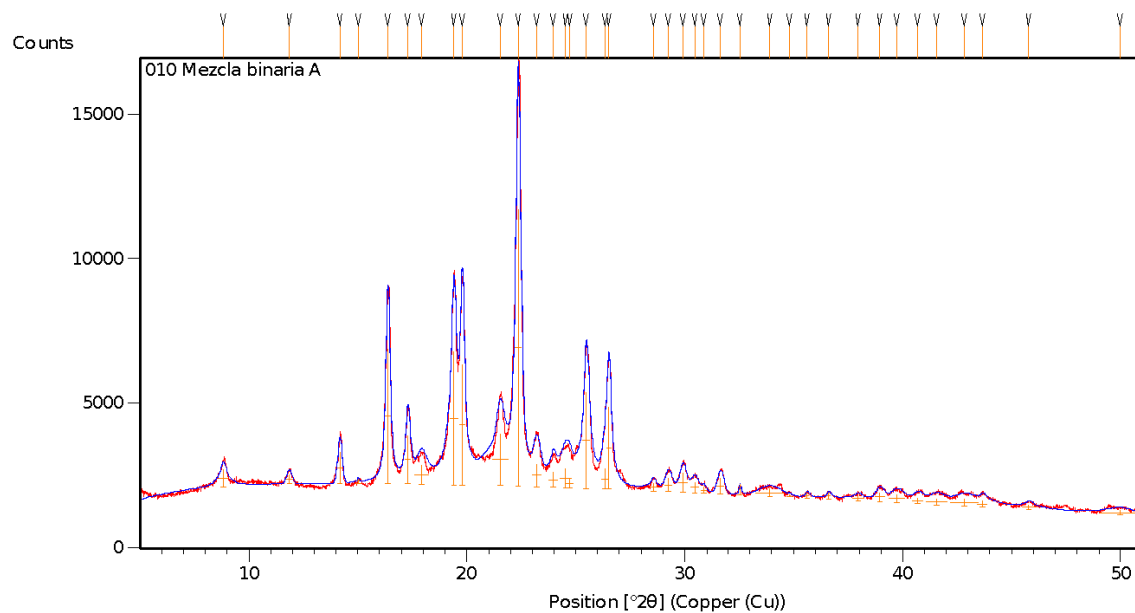
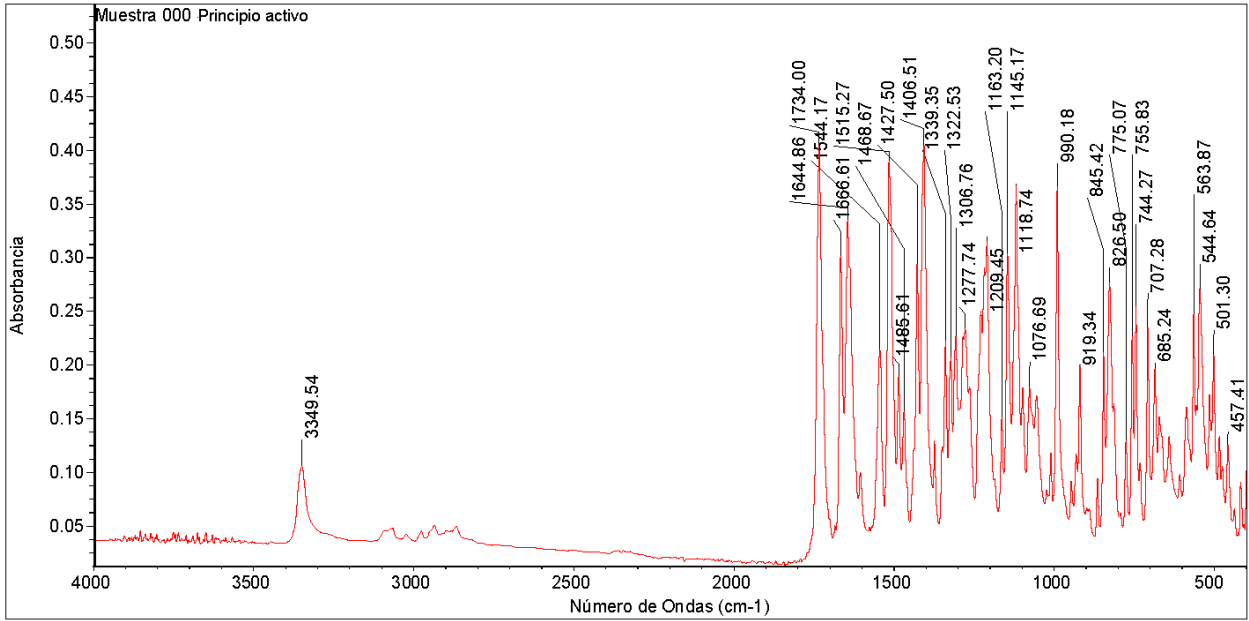


Figura 25B. Análisis de XRD de mezcla binaria inicial del principio activo con croscarmelosa sódica (C) y mezcla binaria del principio activo con croscarmelosa sódica EA (D).

A



B

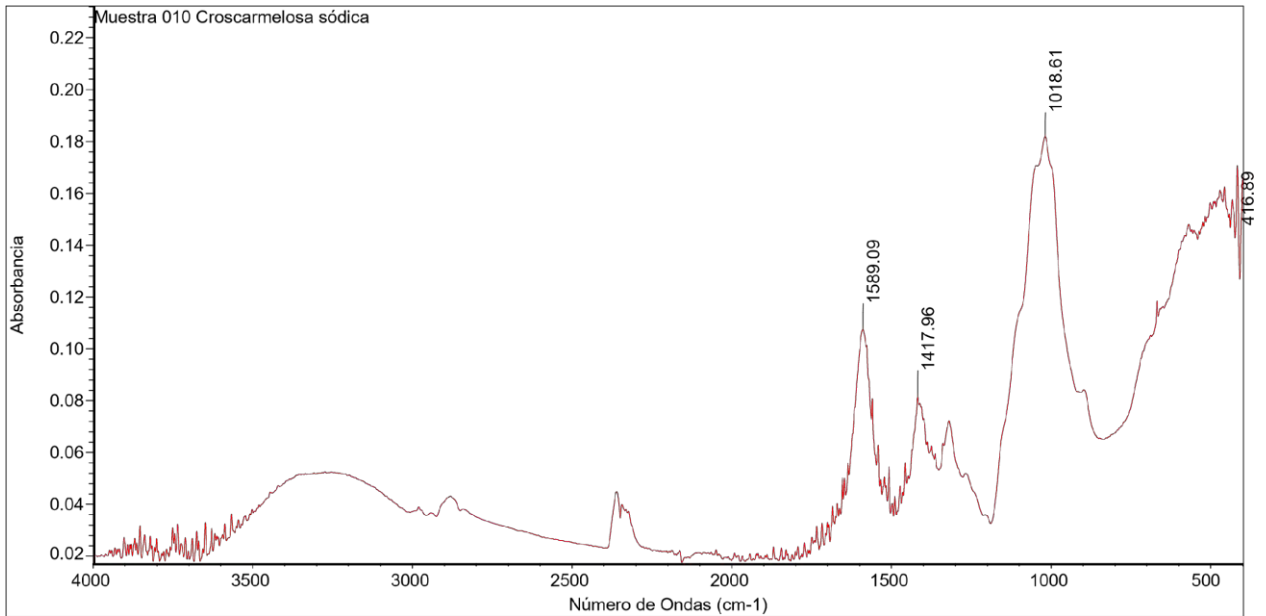


Figura 26A. Análisis de IR del principio activo (A) y croscarmelosa sódica (B).

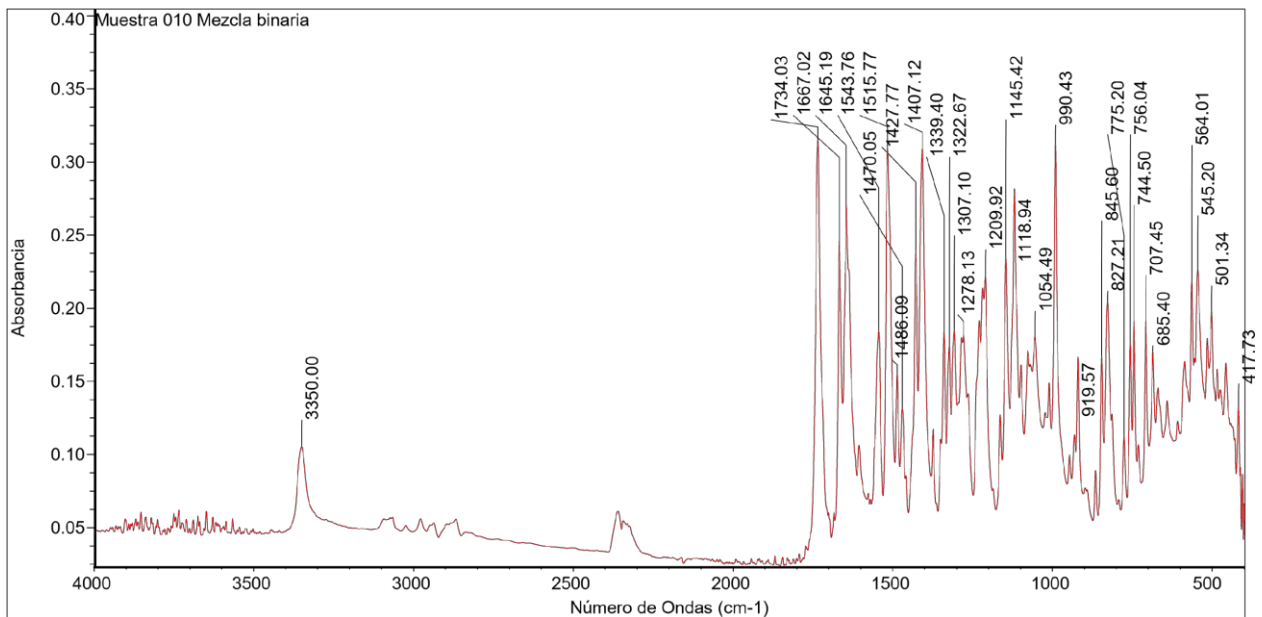
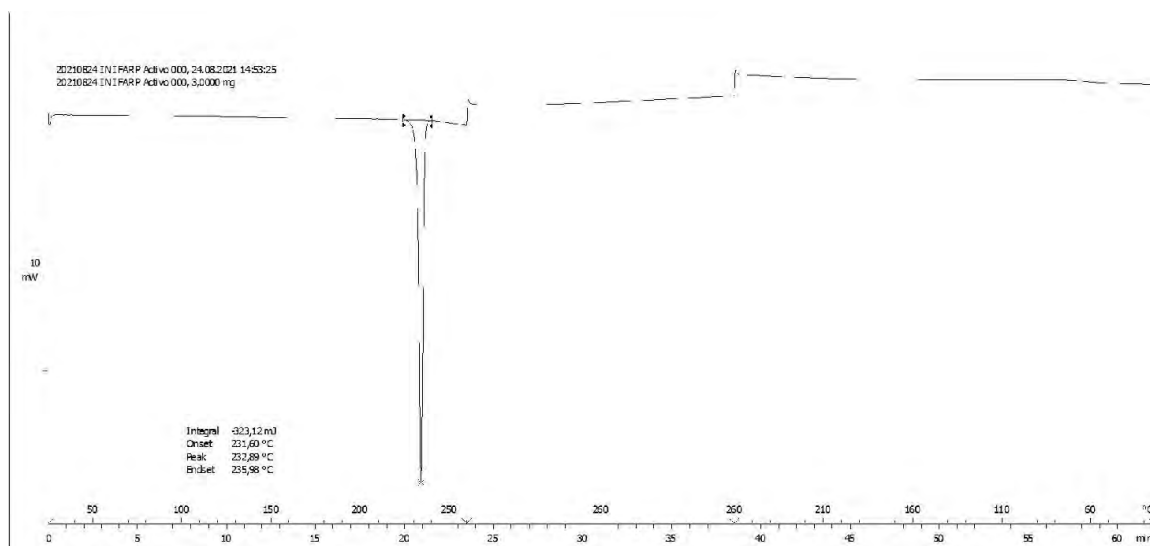


Figura 26B. Análisis de IR de mezcla binaria inicial del principio activo con croscarmelosa sódica.

A



B

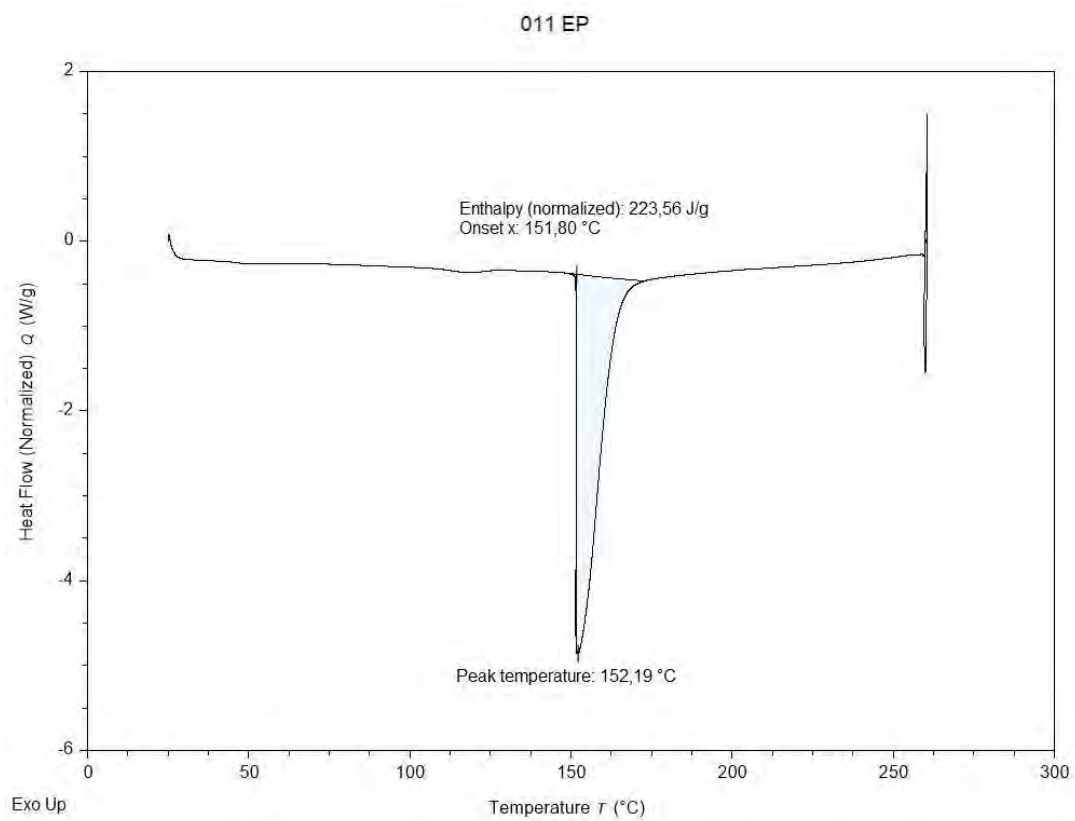
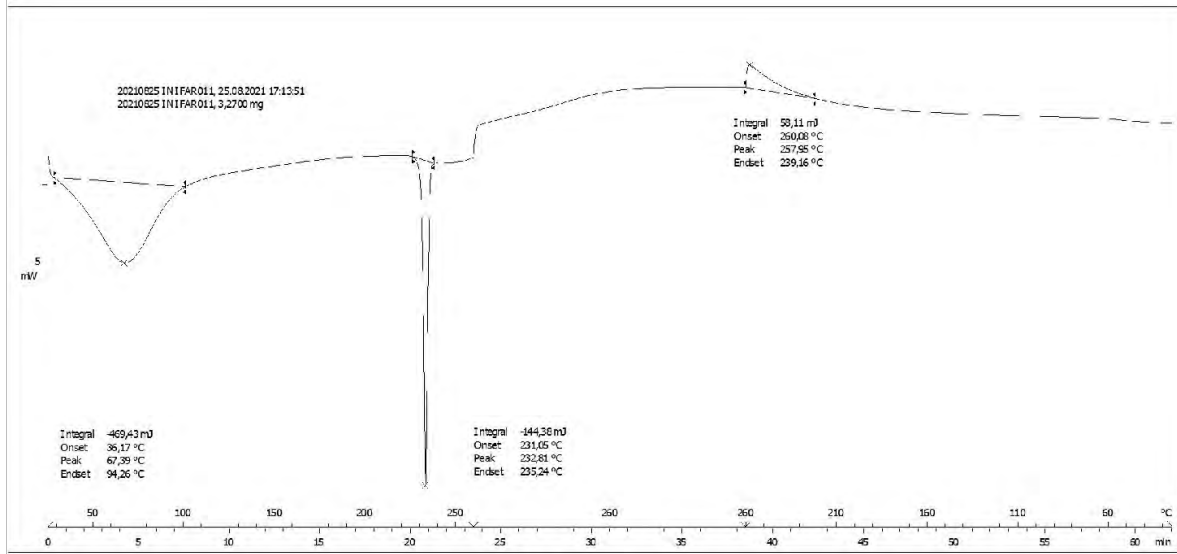


Figura 27A. Análisis de DSC del principio activo (A) y almidón glicolato sódico (B).

C



D

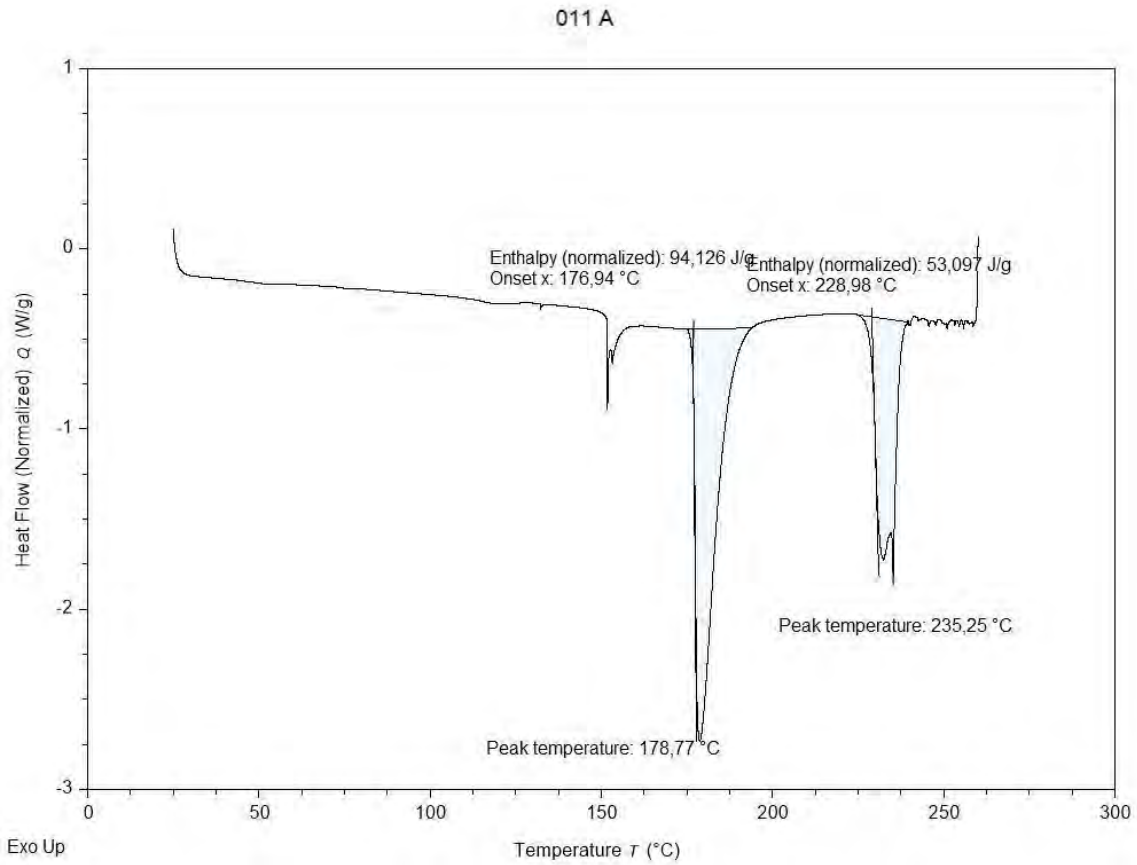
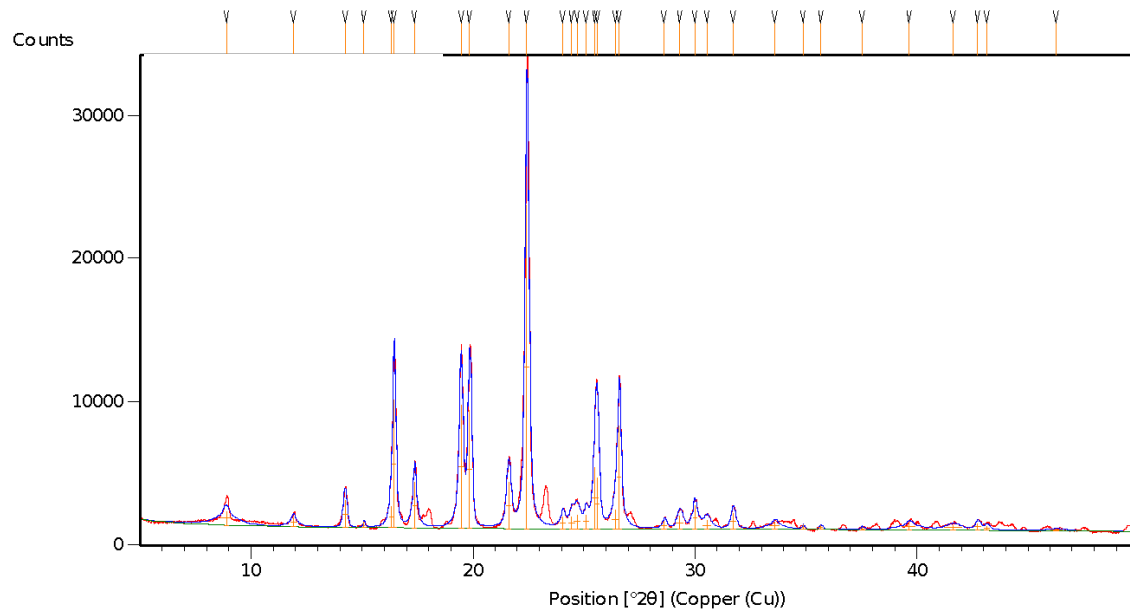


Figura 27B. Análisis de DSC de mezcla binaria inicial del principio activo con almidón glicolato sódico (C) y mezcla binaria del principio activo con almidón glicolato sódico EA (D).

A



B

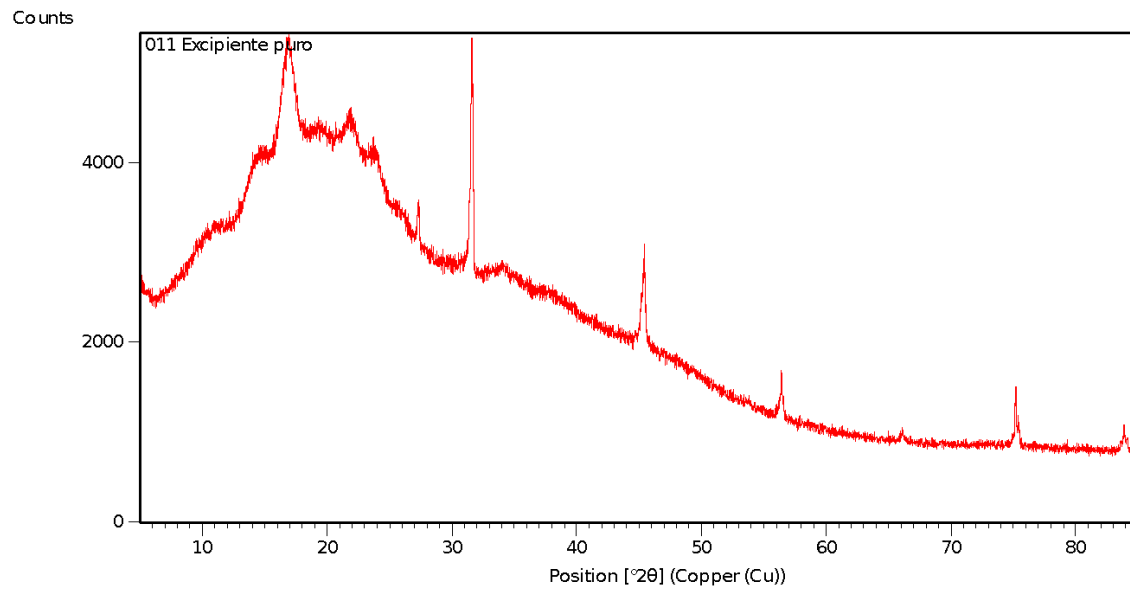
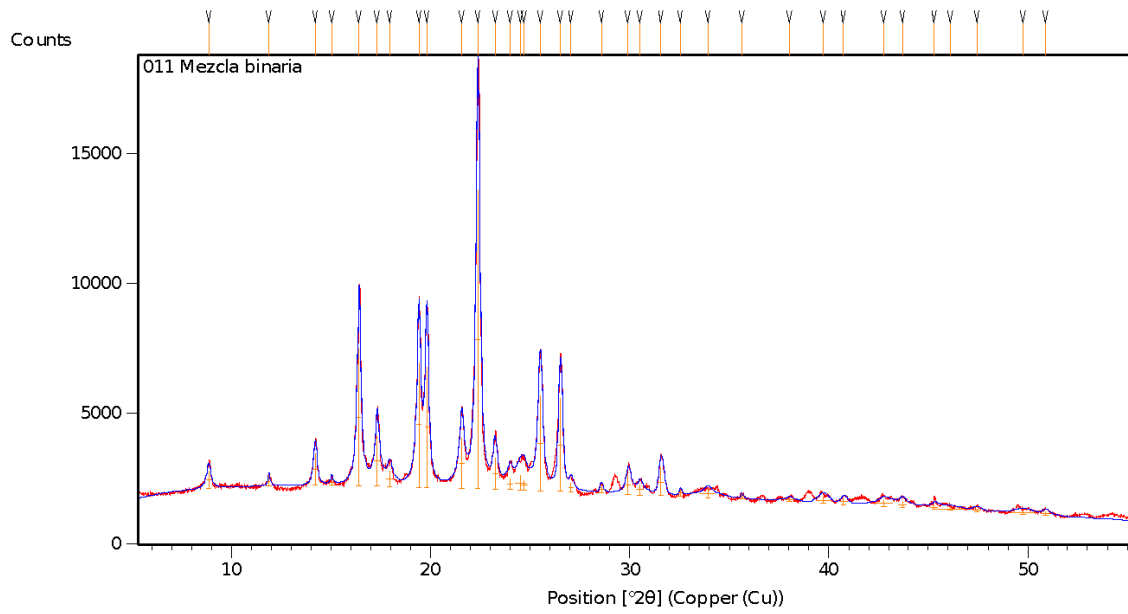


Figura 28A. Análisis de XRD del principio activo (A) y almidón glicolato sódico (B).

C



D

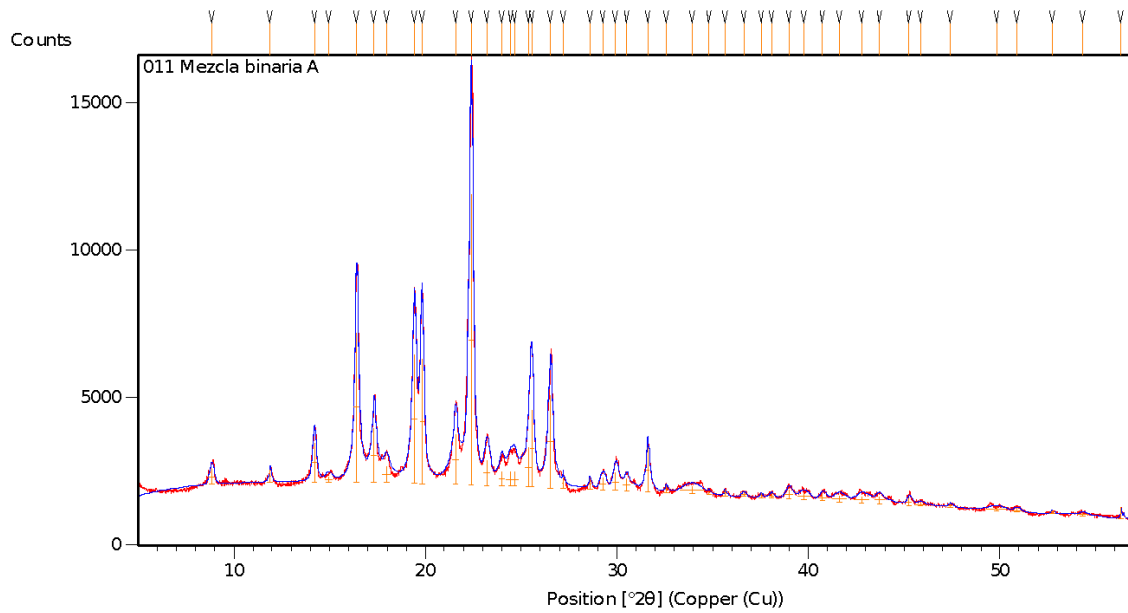
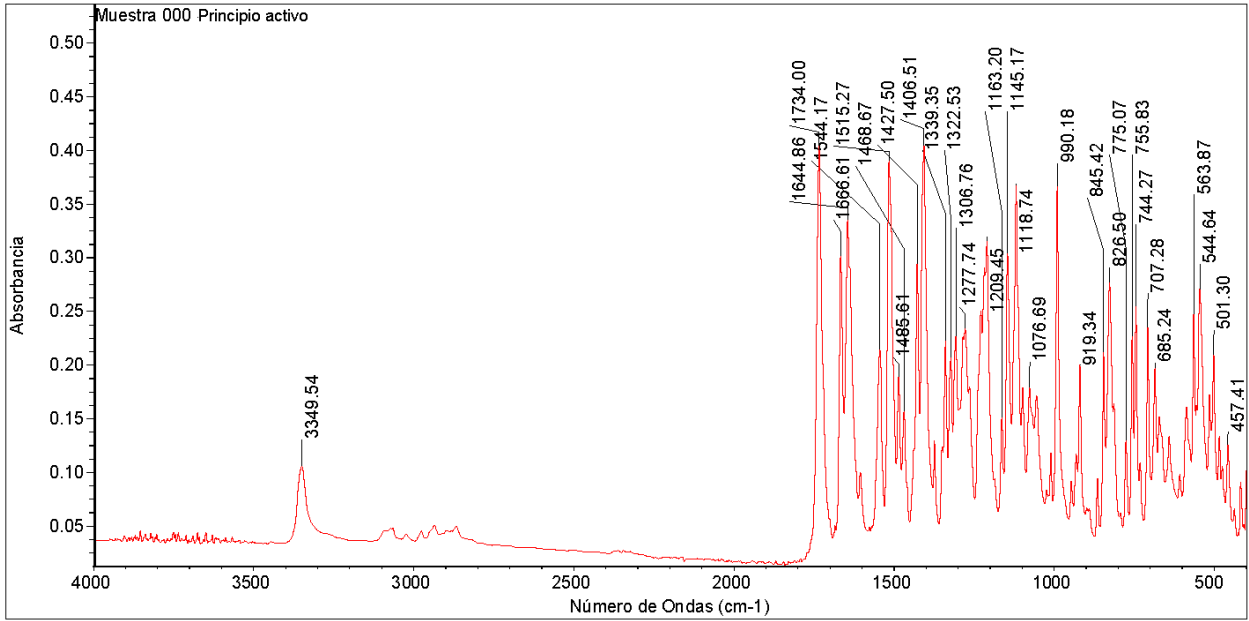


Figura 28B. Análisis de XRD de mezcla binaria inicial del principio activo con almidón glicolato sódico (C) y mezcla binaria del principio activo con almidón glicolato sódico EA (D).

A



B

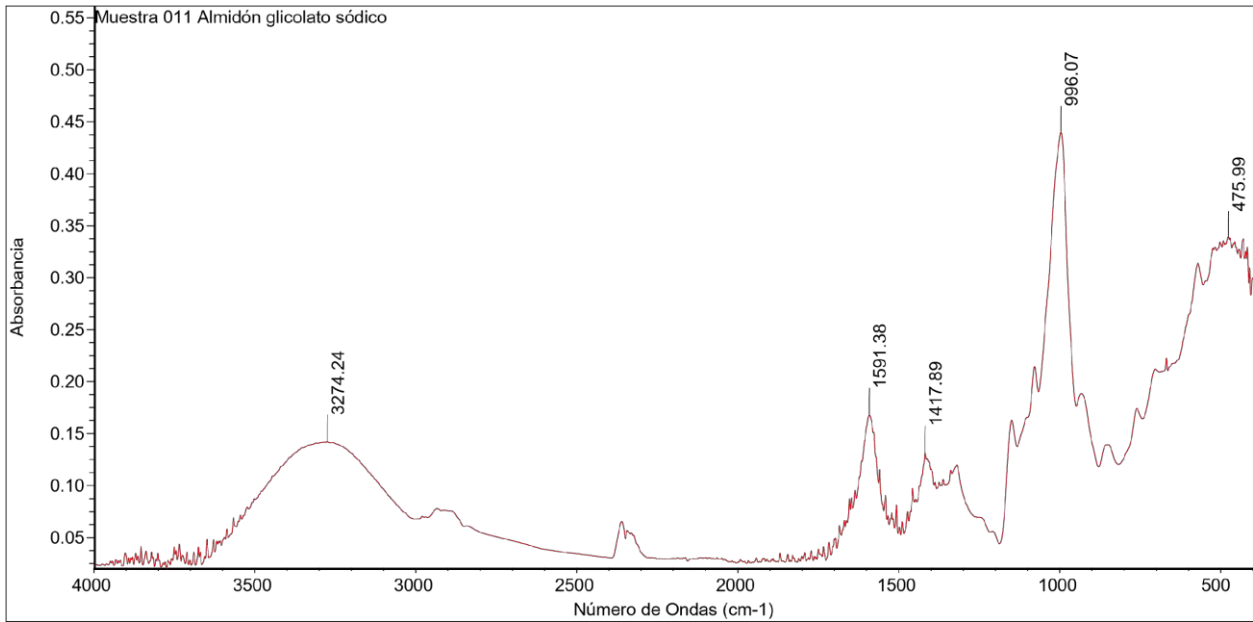


Figura 29A. Análisis de IR del principio activo (A) y almidón glicolato sódico (B).

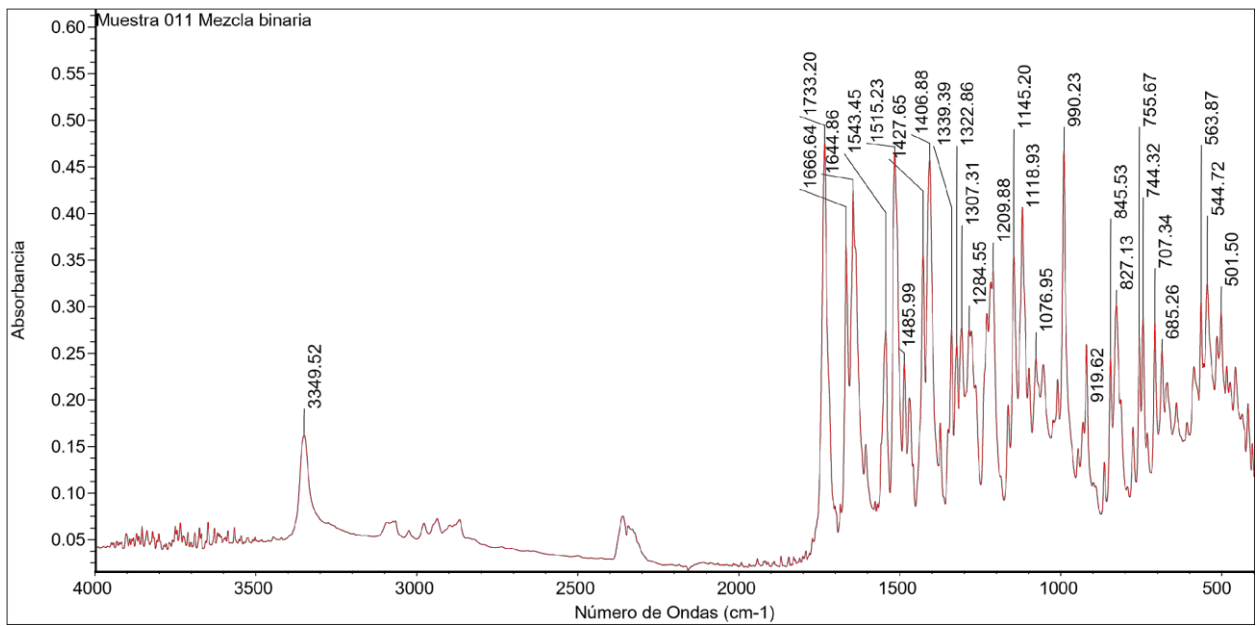
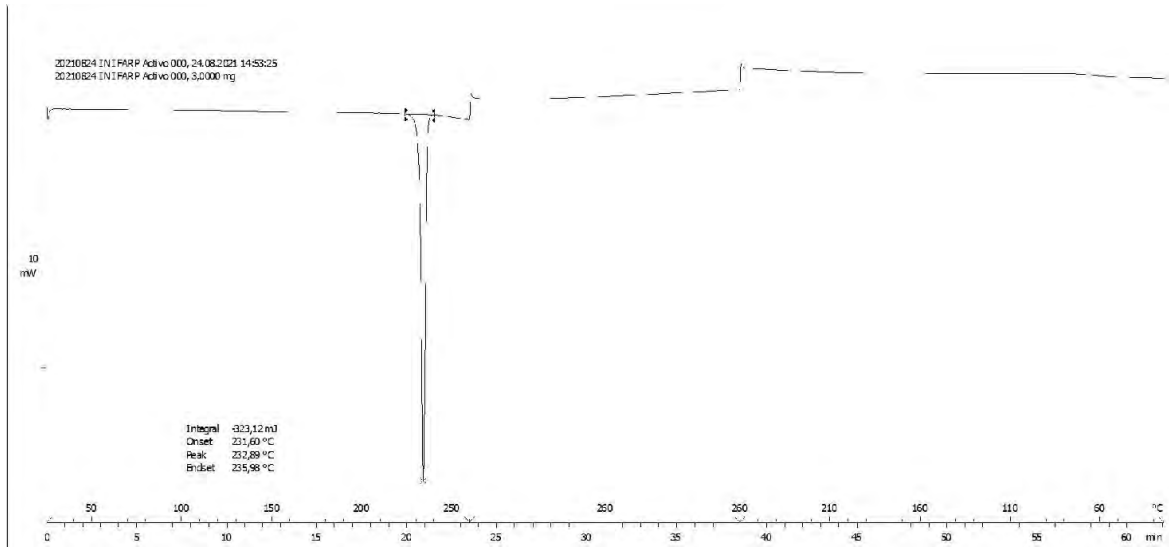


Figura 29B. Análisis de IR de mezcla binaria inicial del principio activo con almidón glicolato sódico.

A



B

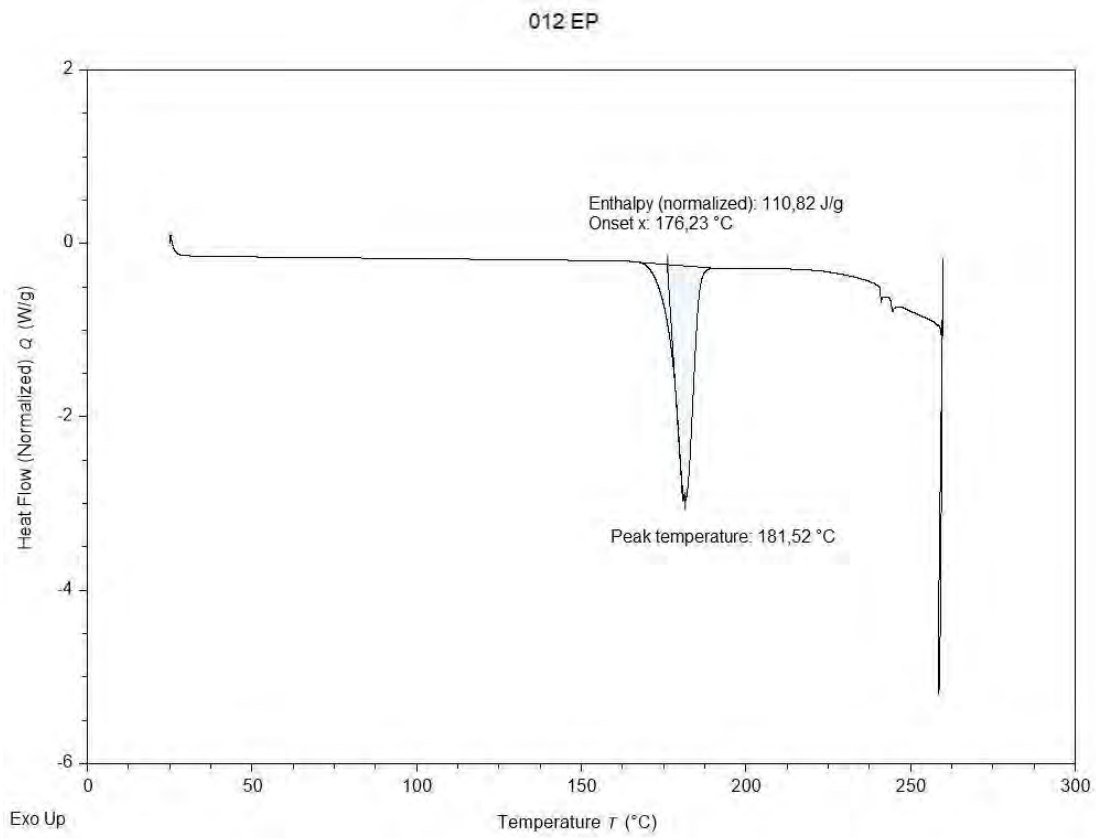
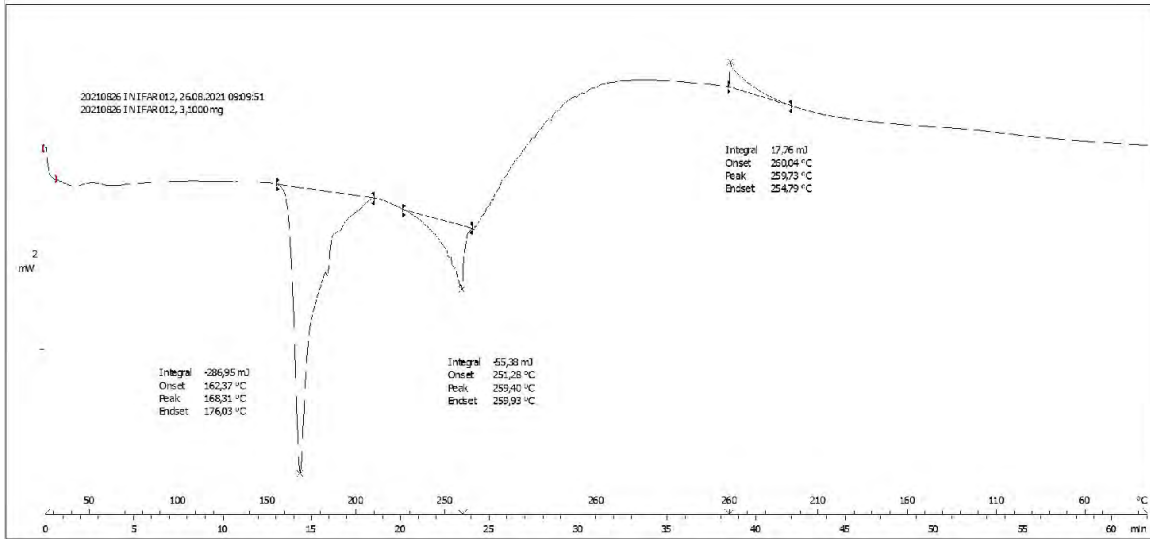


Figura 30A. Análisis de DSC del principio activo (A) y sodio esteril fumarato (B).

C



D

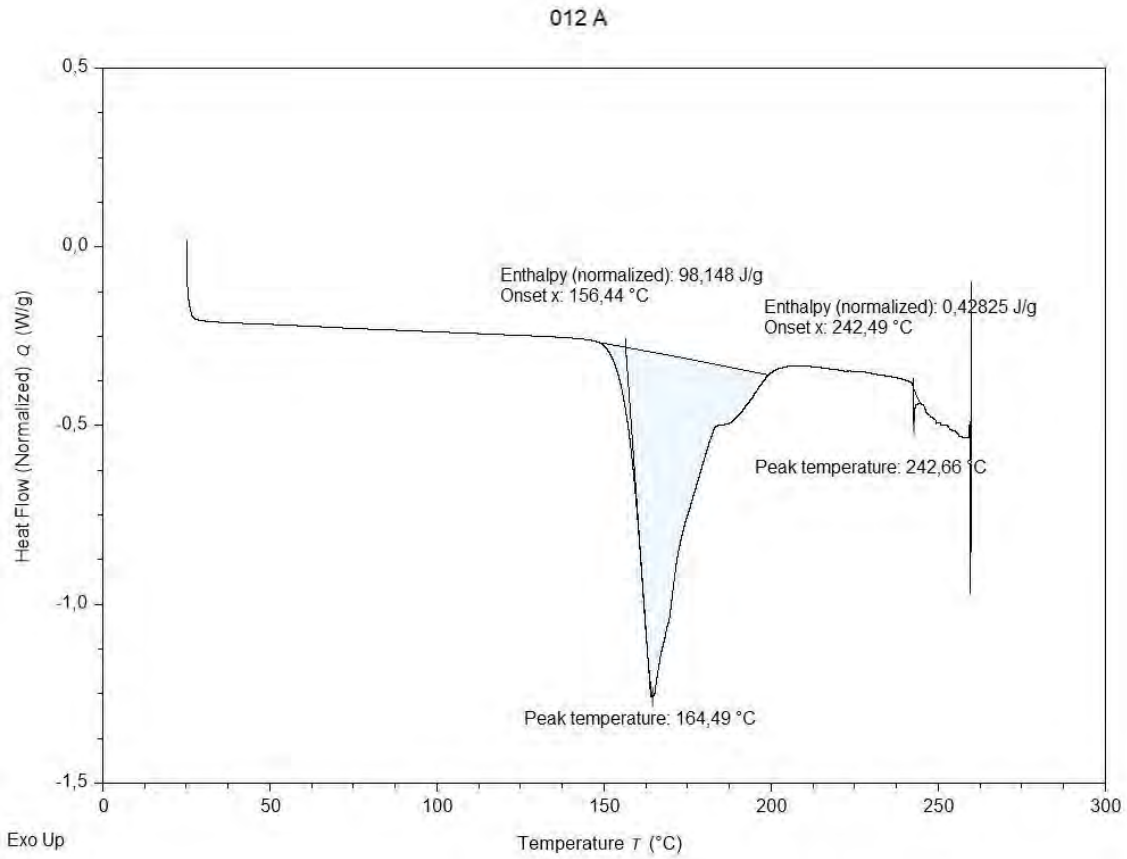
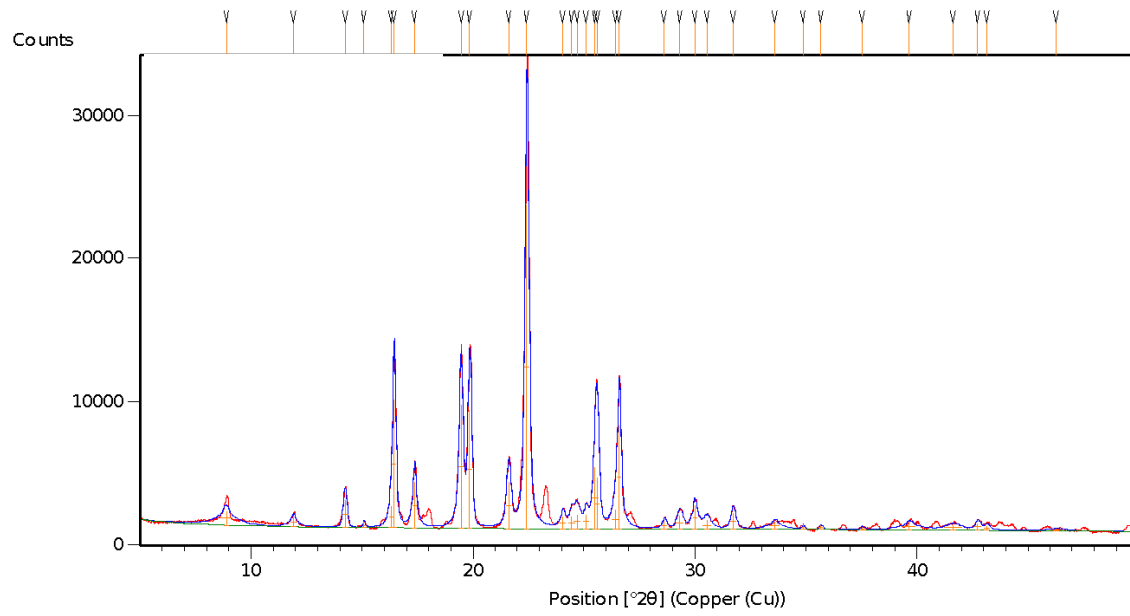


Figura 30B. Análisis de DSC de mezcla binaria inicial del principio activo con sodio esteril fumarato (C) y mezcla binaria del principio activo con sodio esteril fumarato EA (D).

A



B

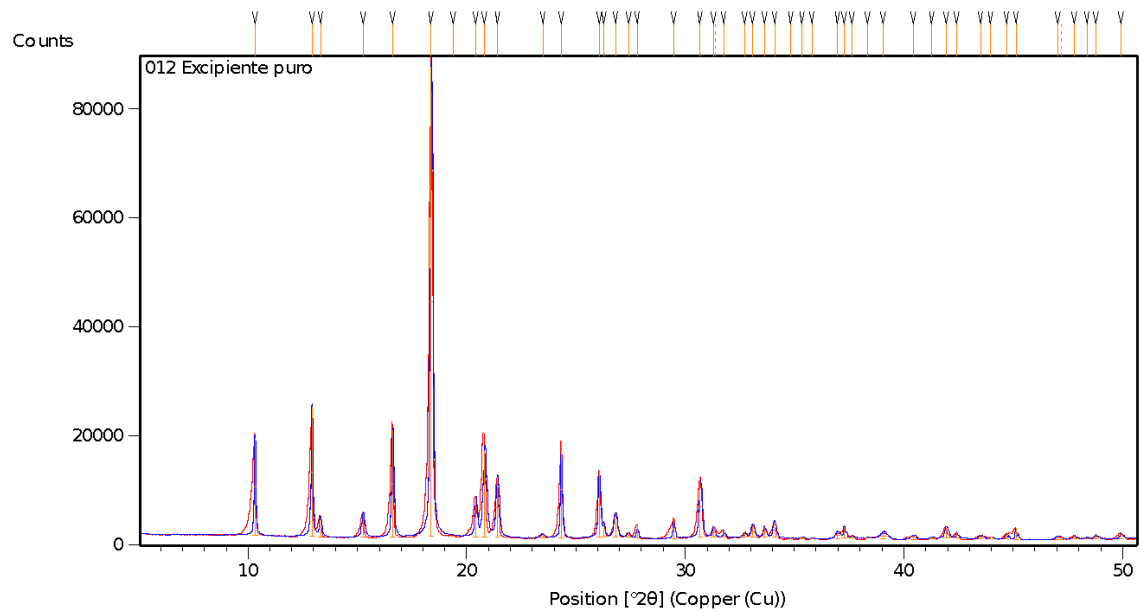
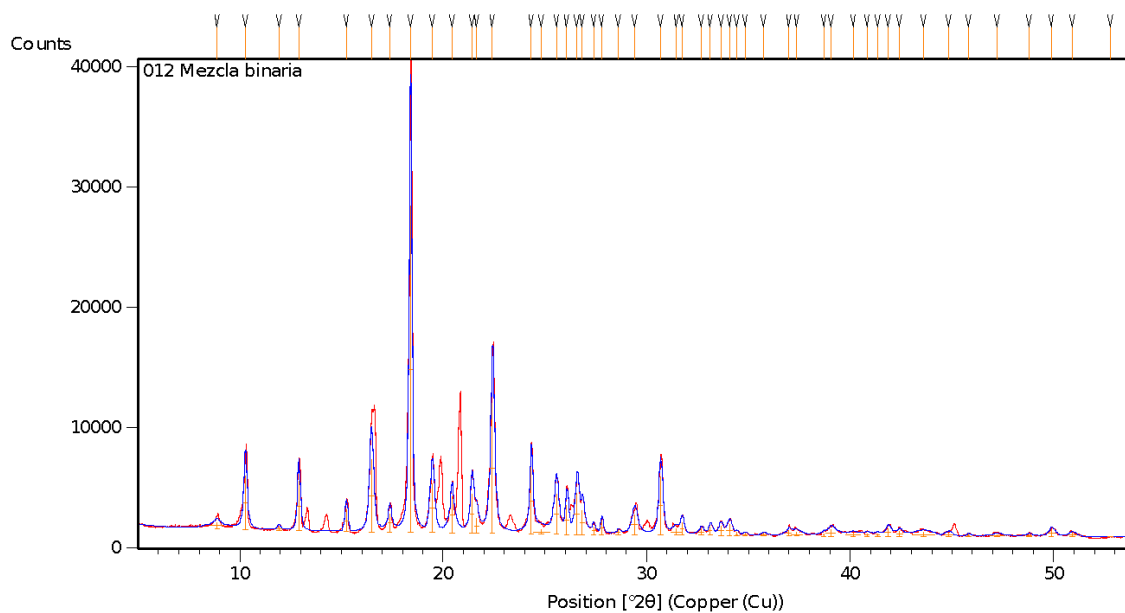


Figura 31A. Análisis de XRD del principio activo (A) y sodio esteril fumarato (B).

C



D

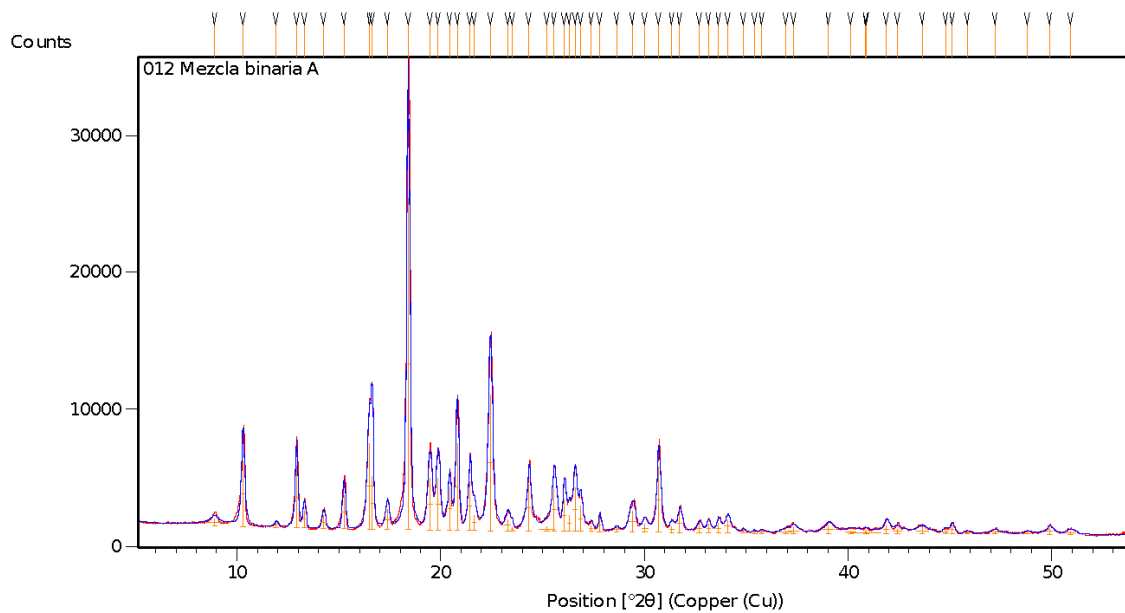
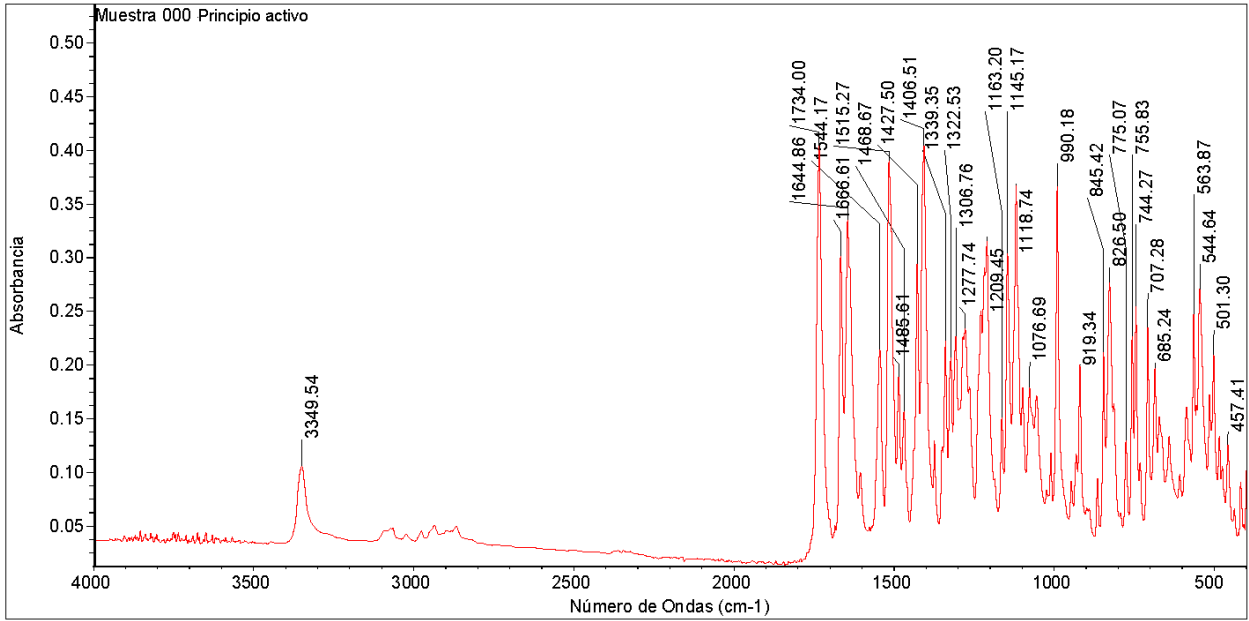


Figura 31B. Análisis de XRD de mezcla binaria inicial del principio activo con sodio esteril fumarato (C) y mezcla binaria del principio activo con sodio esteril fumarato EA (D).

A



B

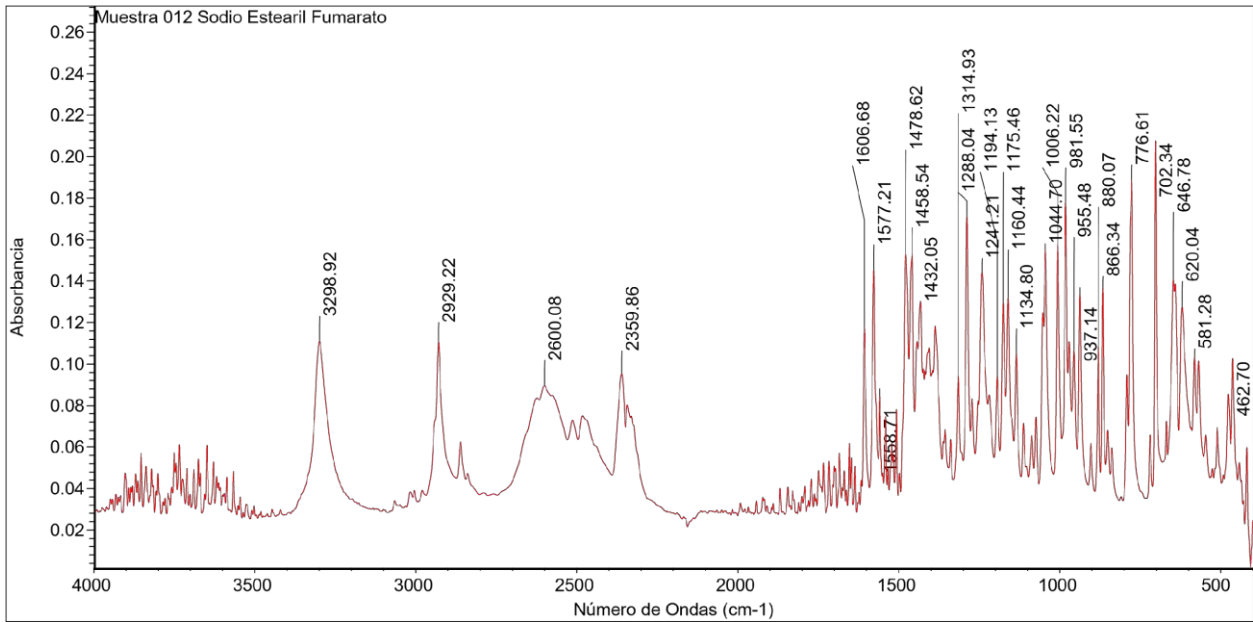


Figura 32A. Análisis de IR del principio activo (A) y sodio esteril fumarato (B).

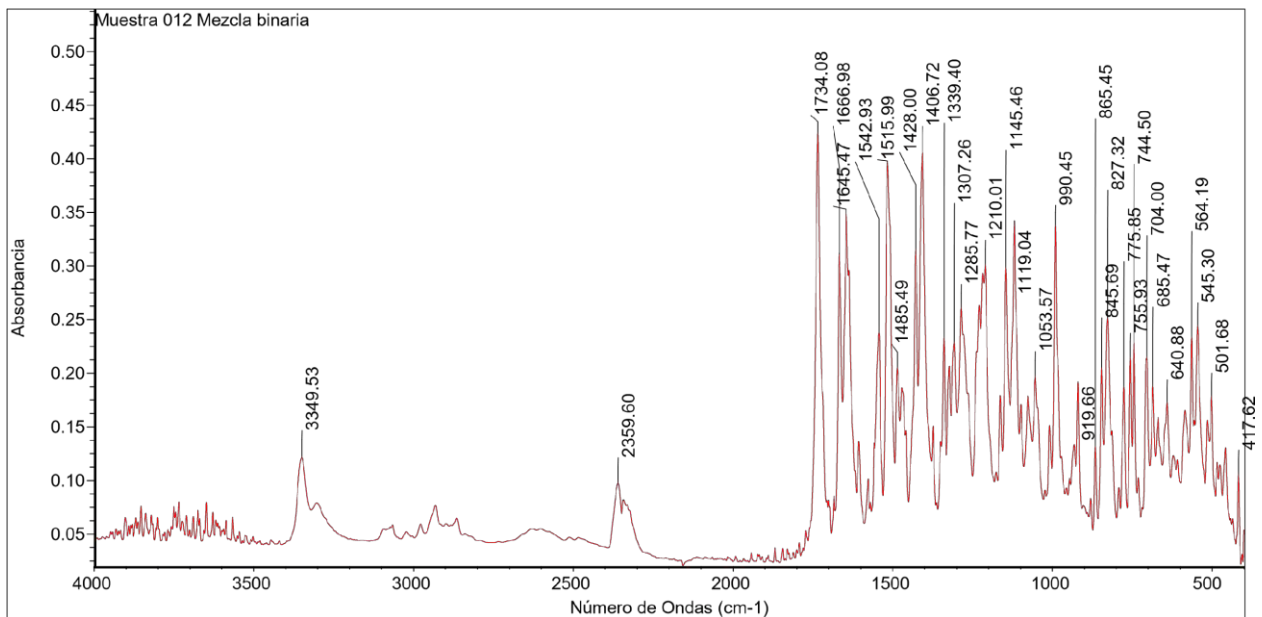
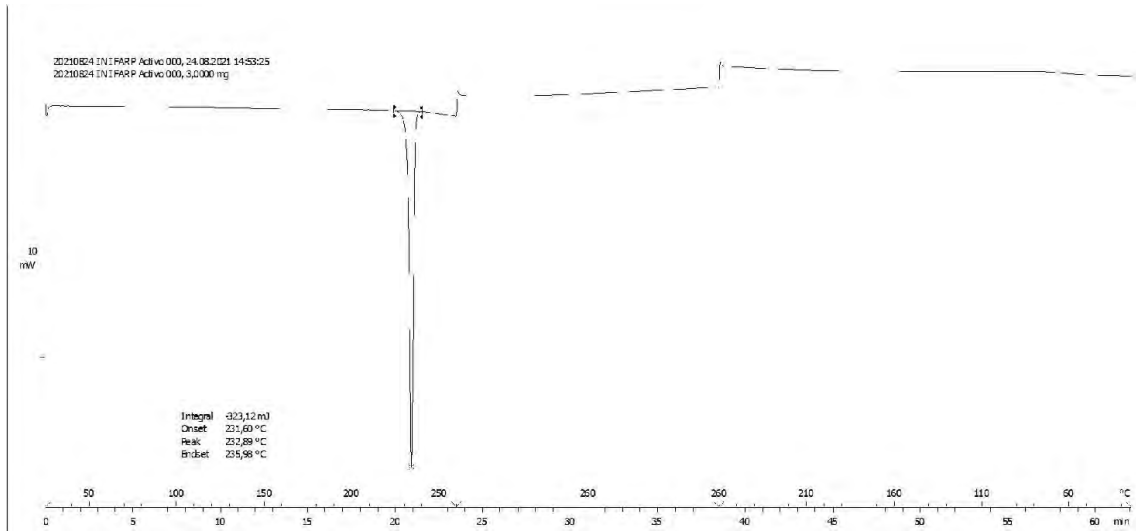


Figura 32B. Análisis de IR de mezcla binaria inicial del principio activo con sodio esteril fumarato.

A



B

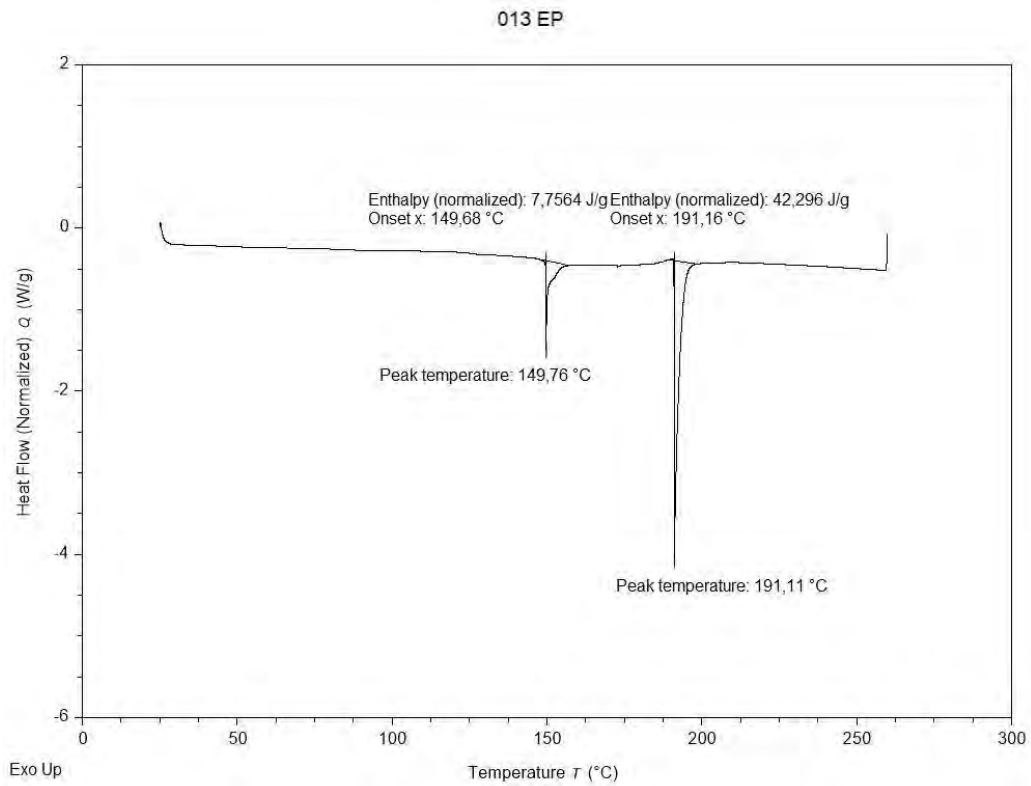
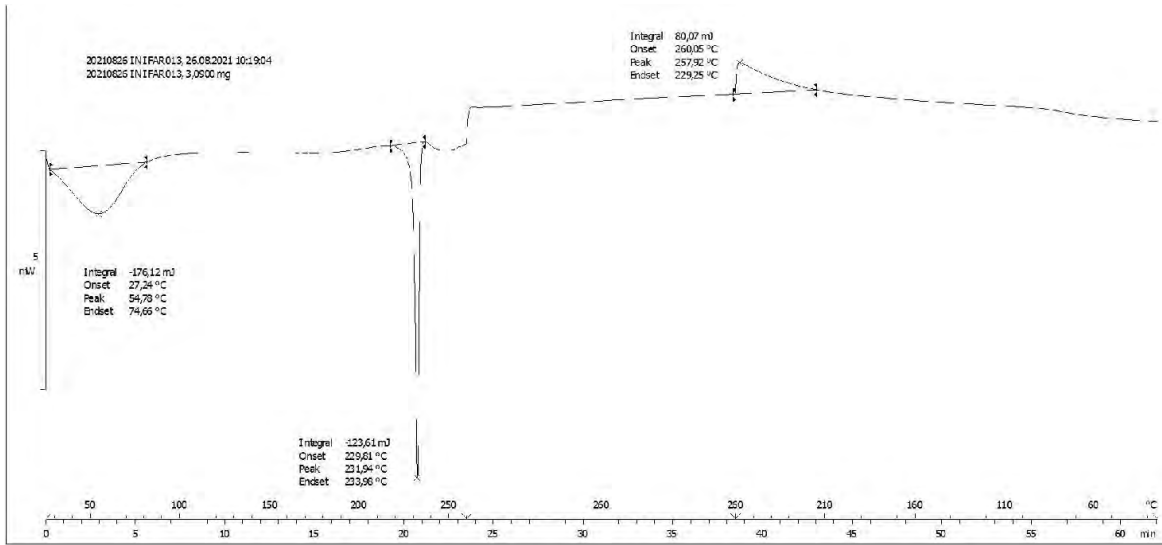


Figura 33A. Análisis de DSC del principio activo (A) y hidroxipropilmetilcelulosa E5 (B).

C



D

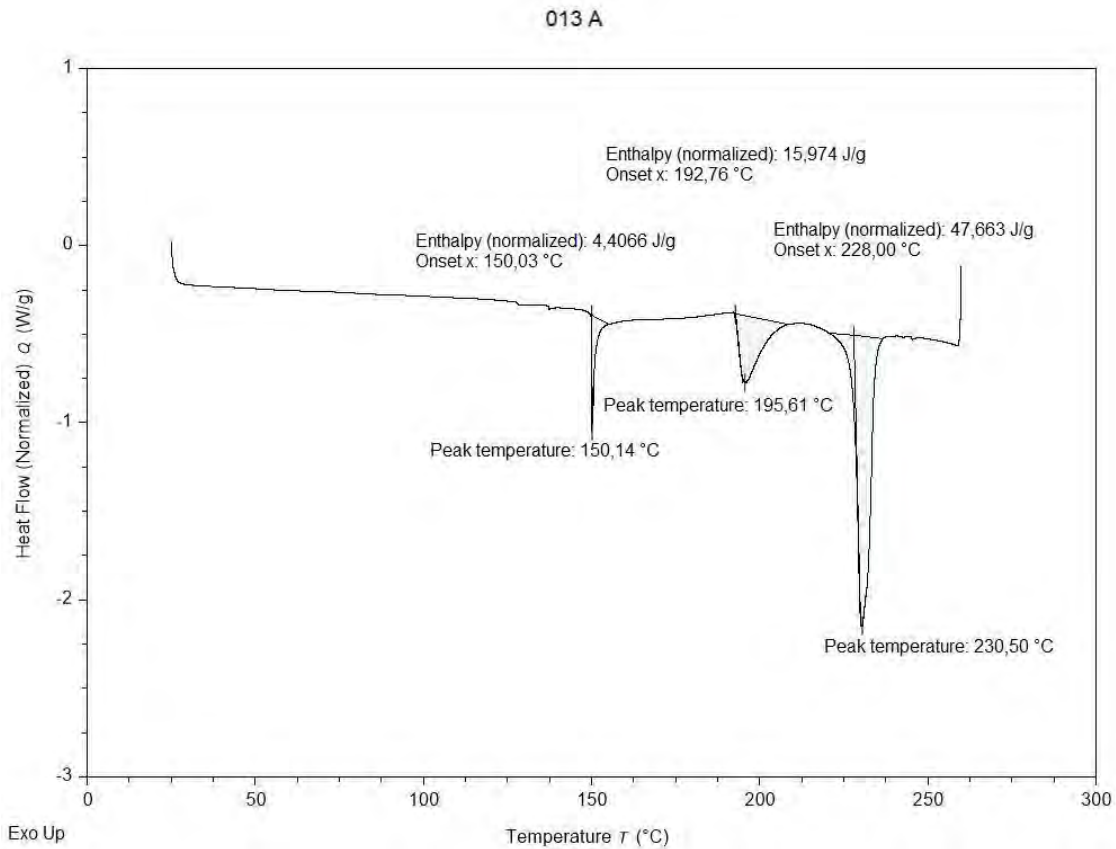
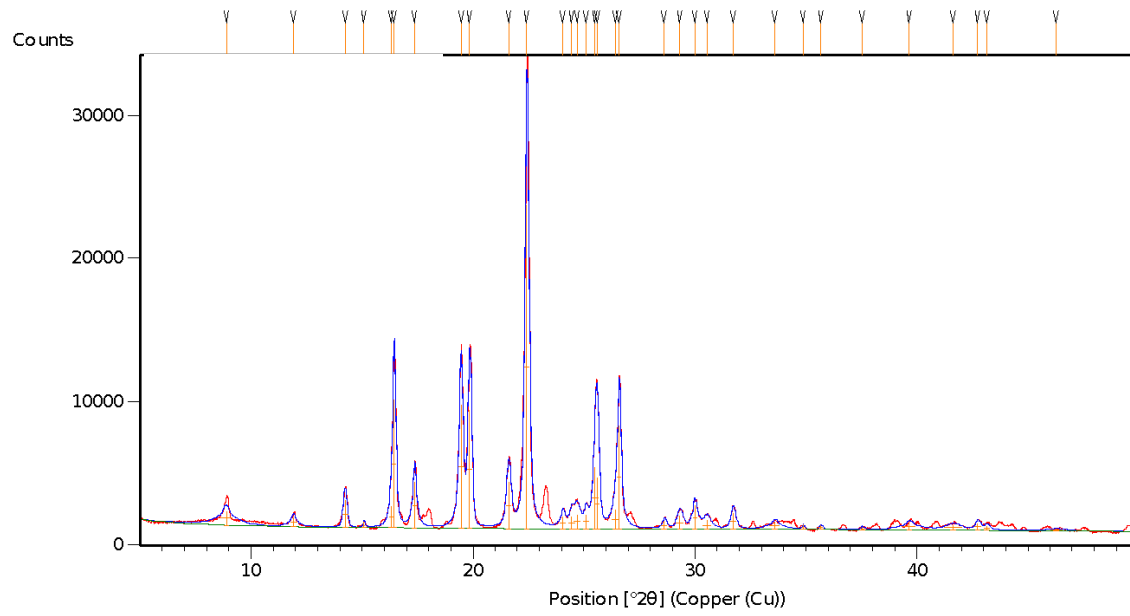


Figura 33B. Análisis de DSC de mezcla binaria inicial del principio activo con hidroxipropilmetilcelulosa E5 (C) y mezcla binaria del principio activo con hidroxipropilmetilcelulosa E5 EA (D).

A



B

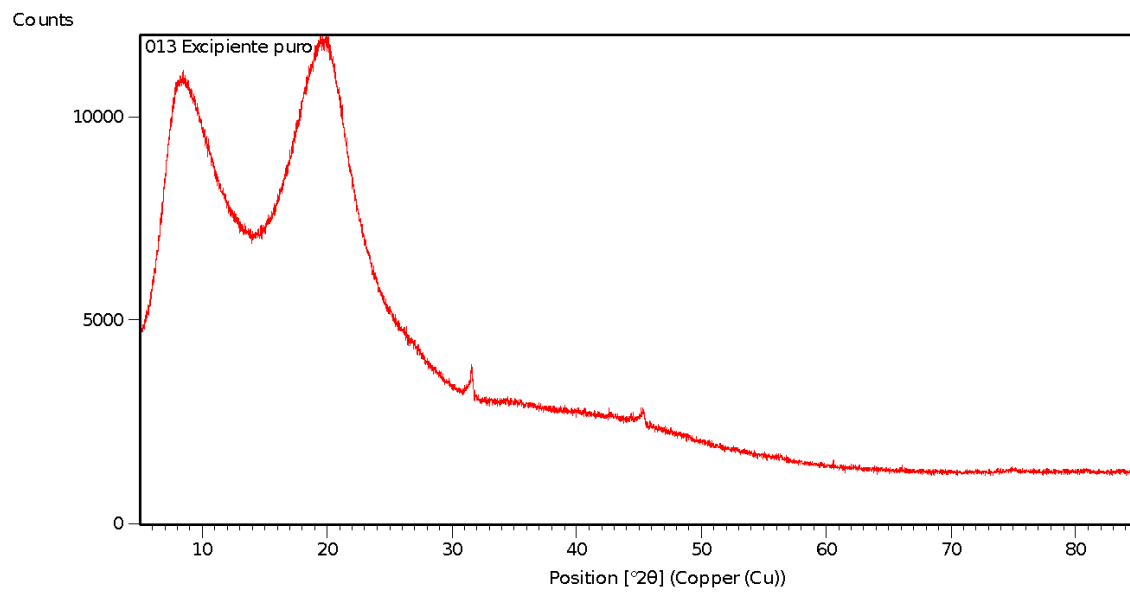
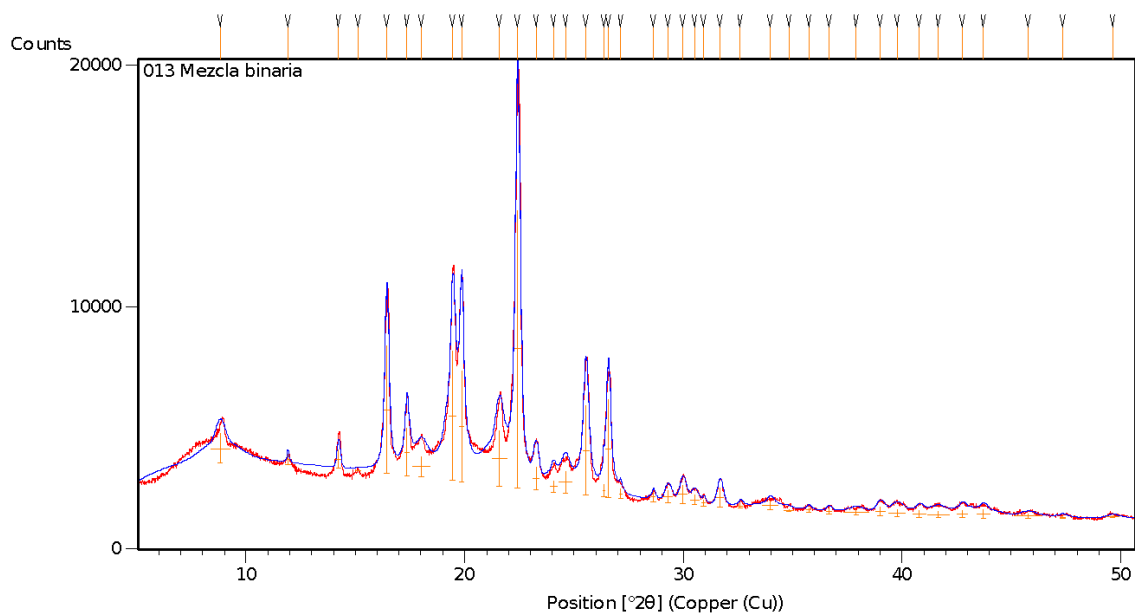


Figura 34A. Análisis de XRD del principio activo (A) y hidroxipropilmetilcelulosa E5 (B).

C



D

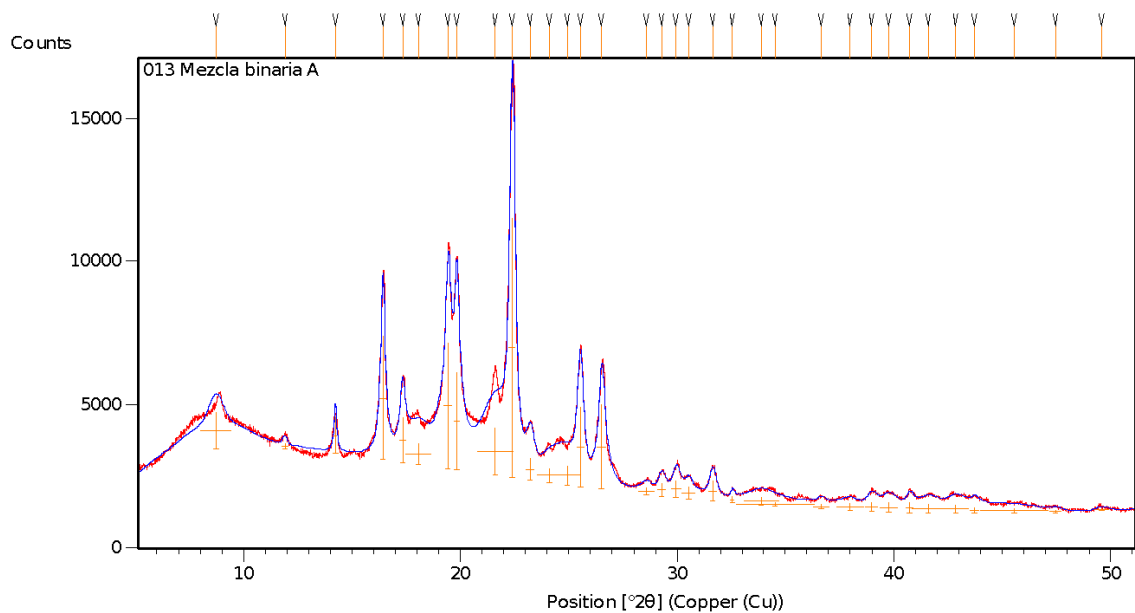
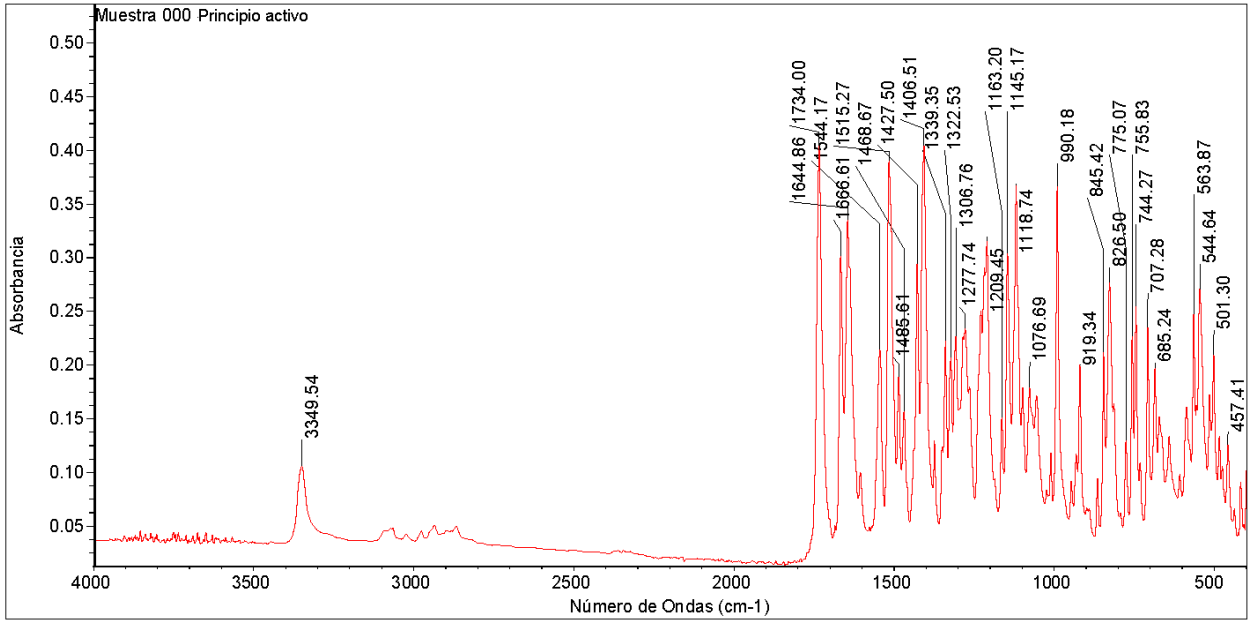


Figura 34B. Análisis de XRD de mezcla binaria inicial del principio activo con hidroxipropilmetilcelulosa E5 (C) y mezcla binaria del principio activo con hidroxipropilmetilcelulosa E5 EA (D).

A



B

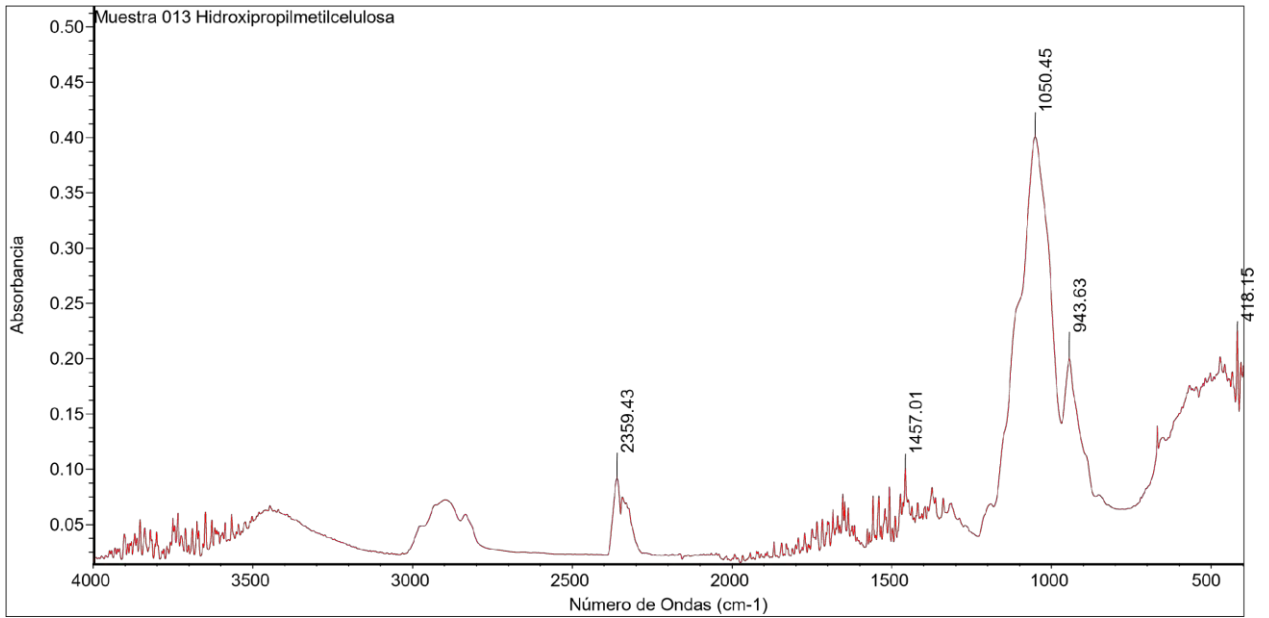


Figura 35A. Análisis de IR del principio activo (A) y hidroxipropilmetilcelulosa E5 (B).

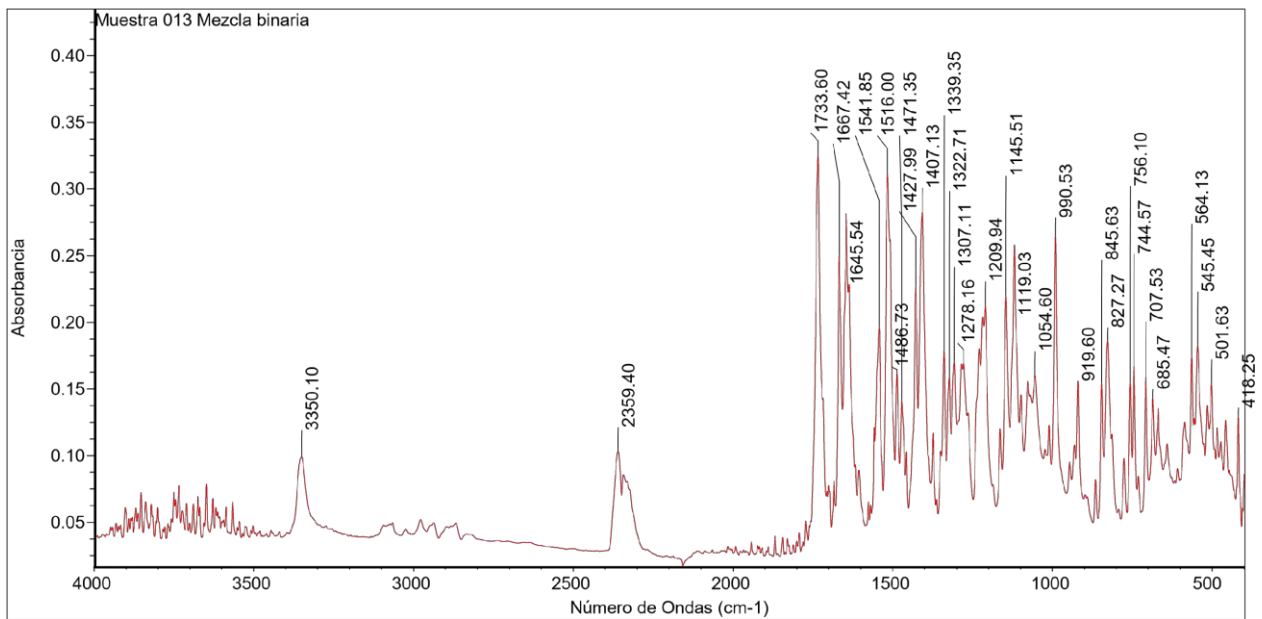
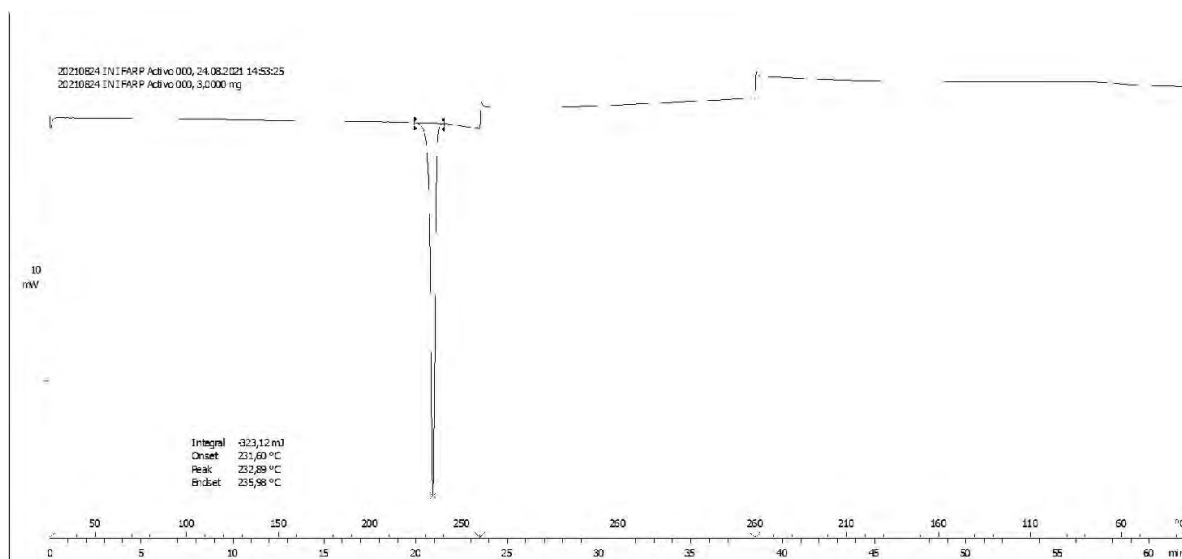


Figura 35B. Análisis de IR de mezcla binaria inicial del principio activo con hidroxipropilmetilcelulosa E5.

A



B

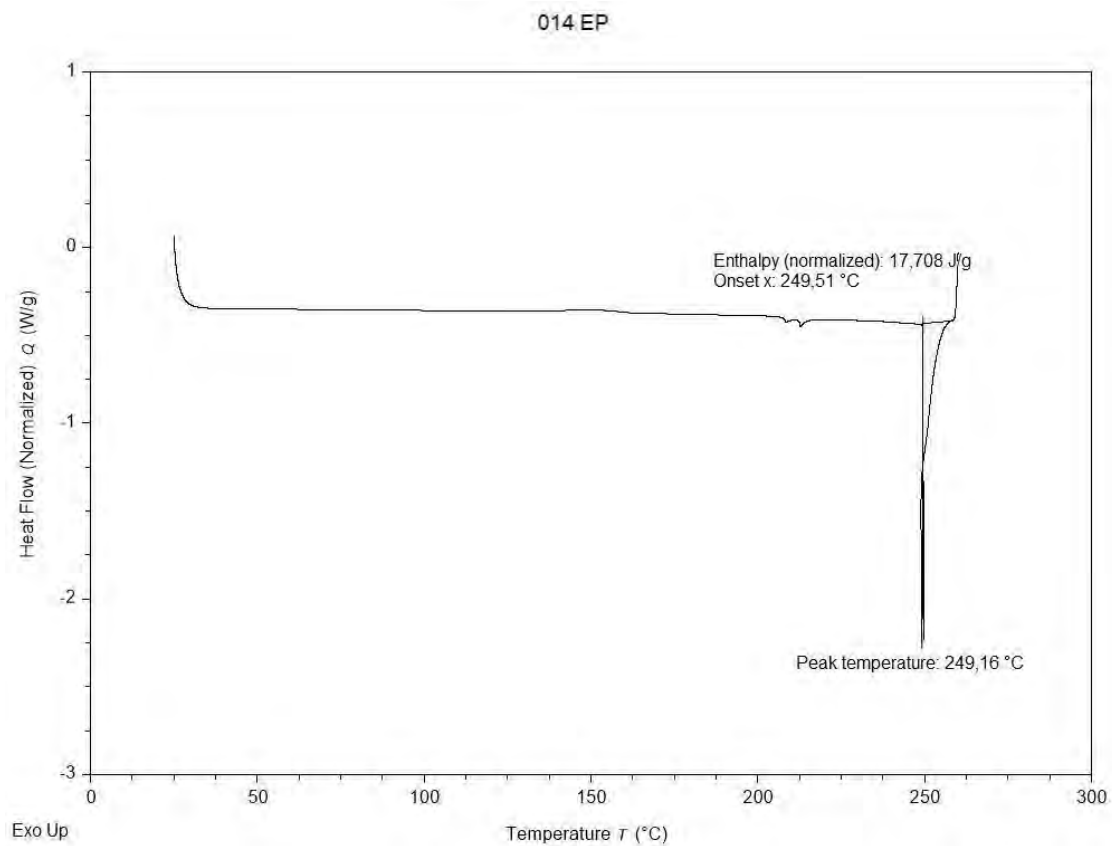
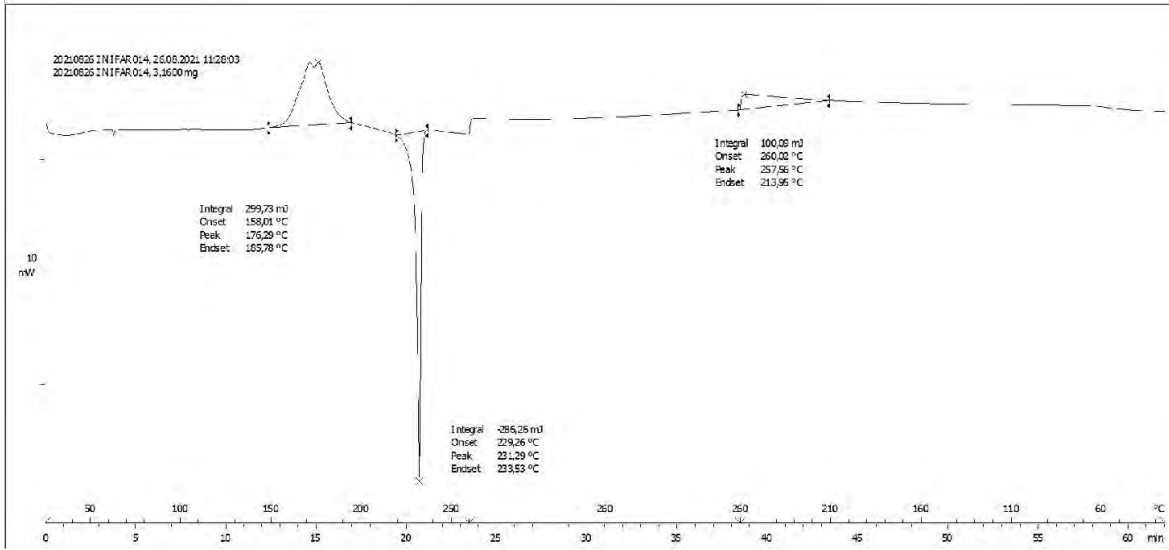


Figura 36A. Análisis de DSC del principio activo (A) y PEG 400 (B).

C



D

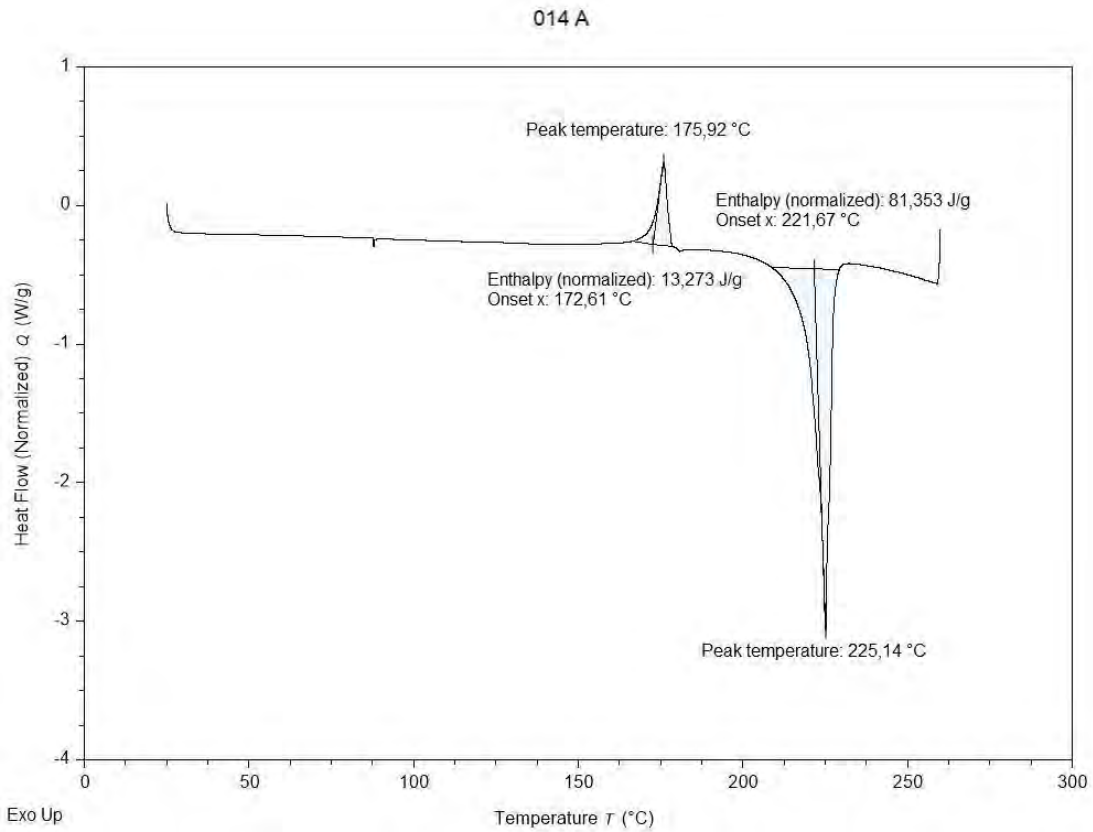
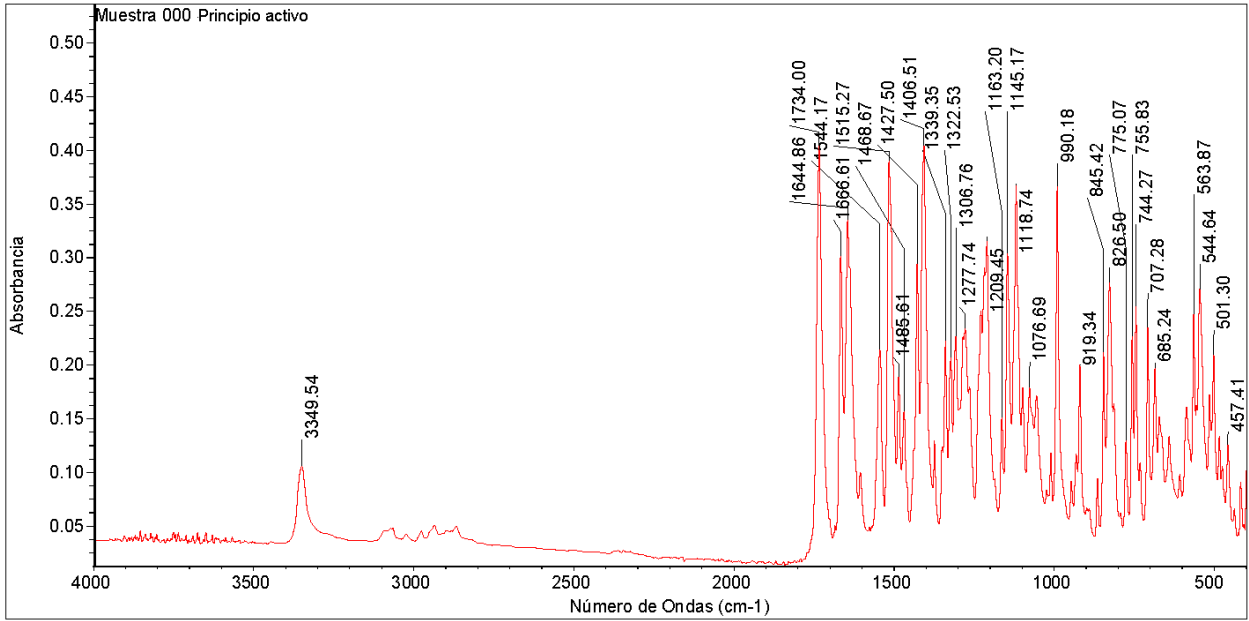


Figura 36B. Análisis de DSC de mezcla binaria inicial del principio activo con PEG 400 (C) y mezcla binaria del principio activo con PEG 400 EA (D).

A



B

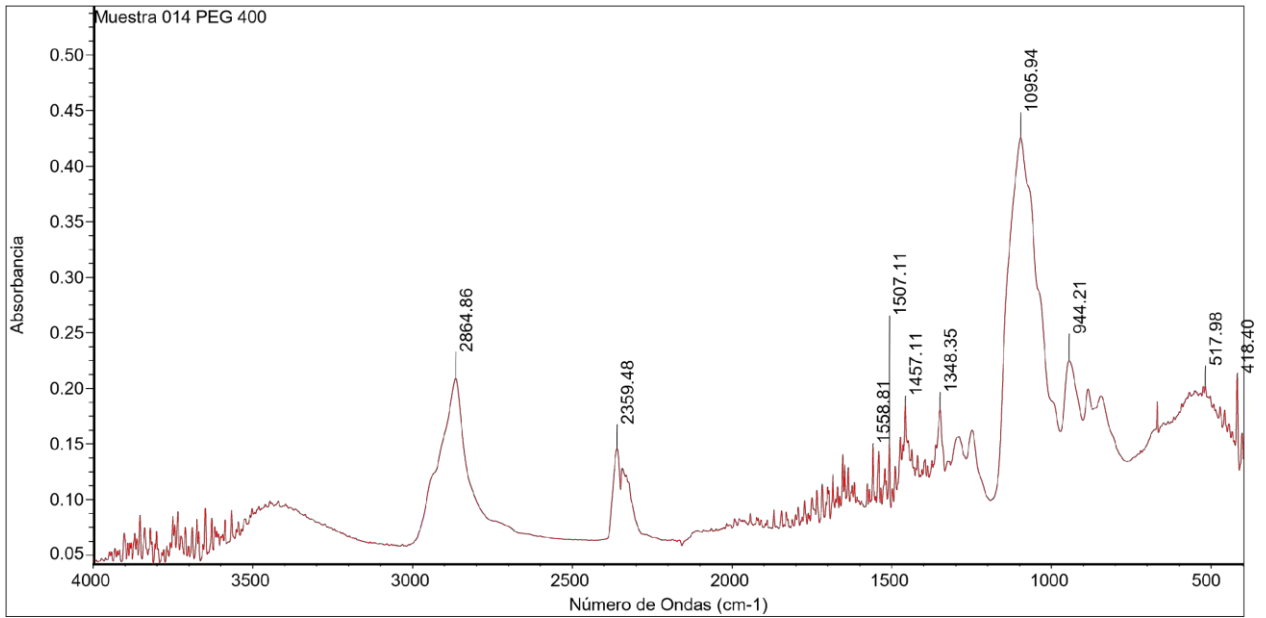


Figura 37A. Análisis de IR del principio activo (A) y PEG 400 (B).

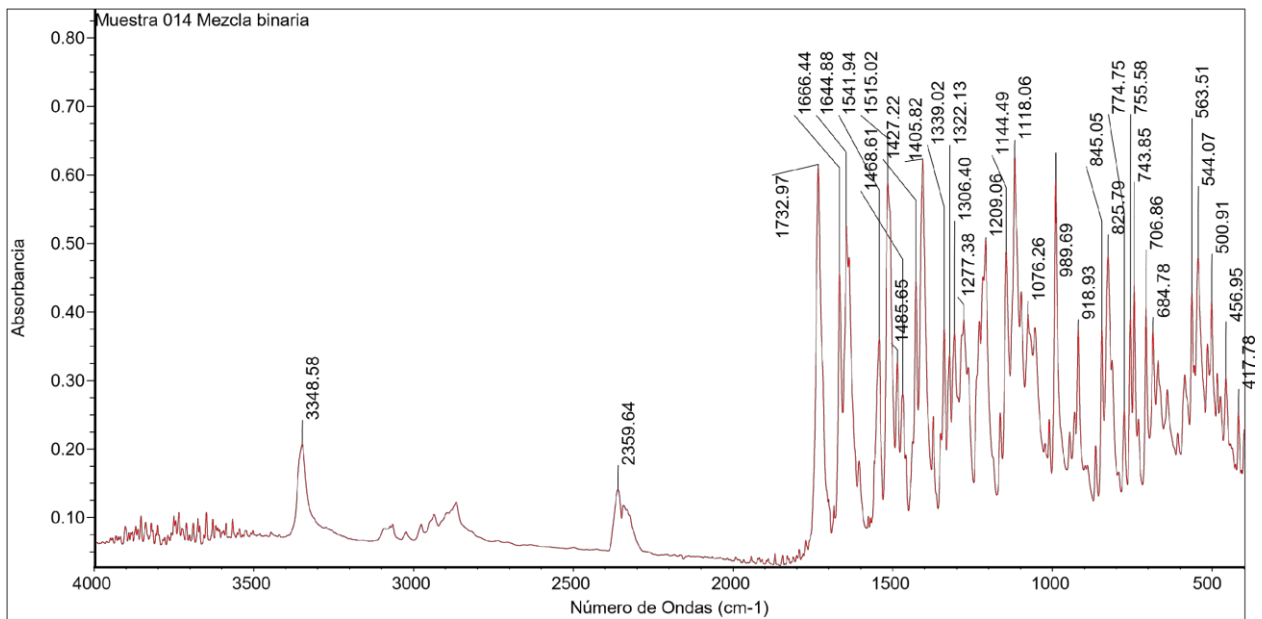
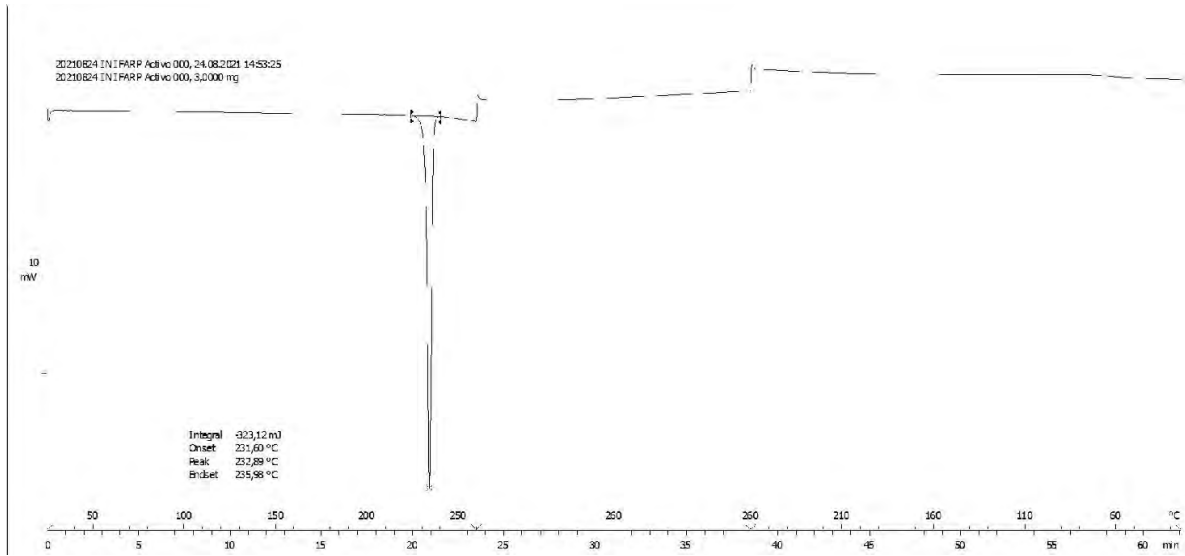


Figura 37B. Análisis de IR de mezcla binaria inicial del principio activo con PEG 400.

A



B

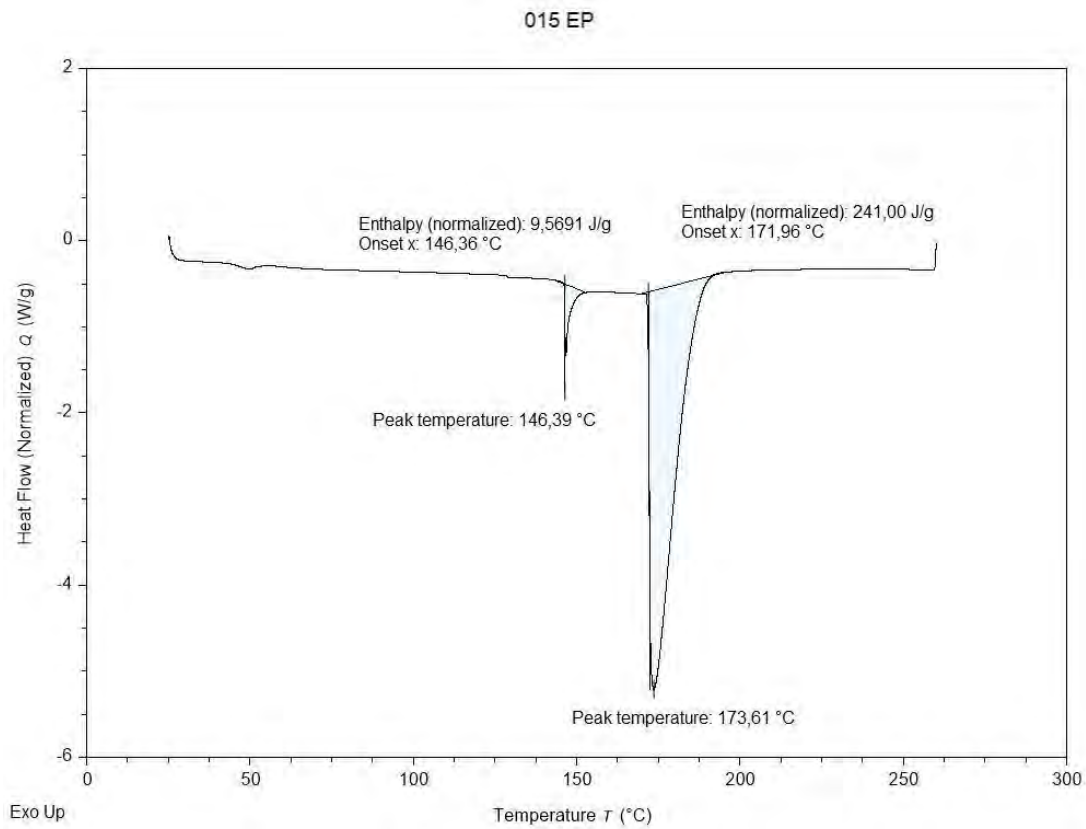
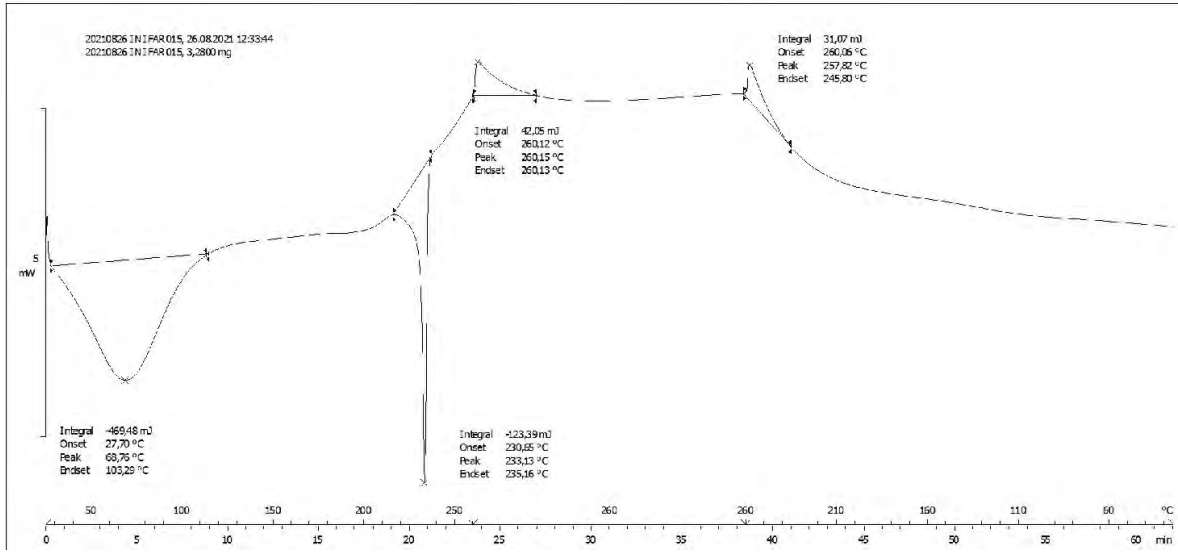


Figura 38A. Análisis de DSC del principio activo (A) y croscopidona (B).

C



D

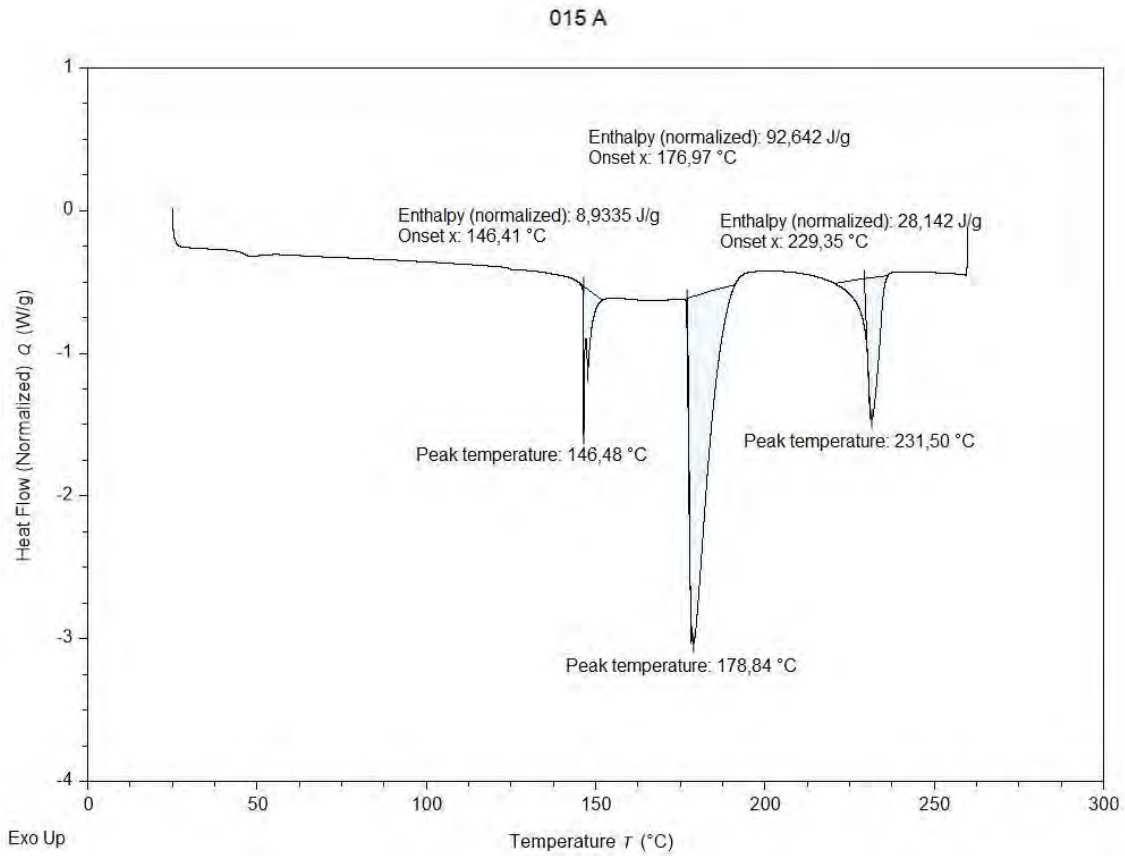
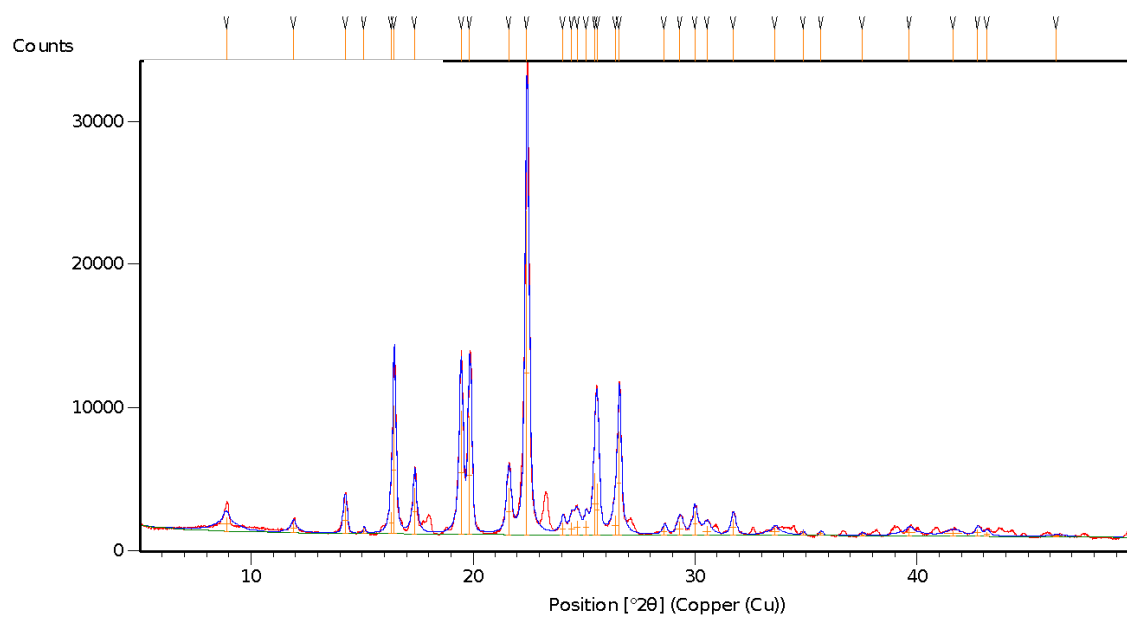


Figura 38B. Análisis de DSC de mezcla binaria inicial del principio activo con crospovidona (C) y mezcla binaria del principio activo con crospovidona EA (D).

A



B

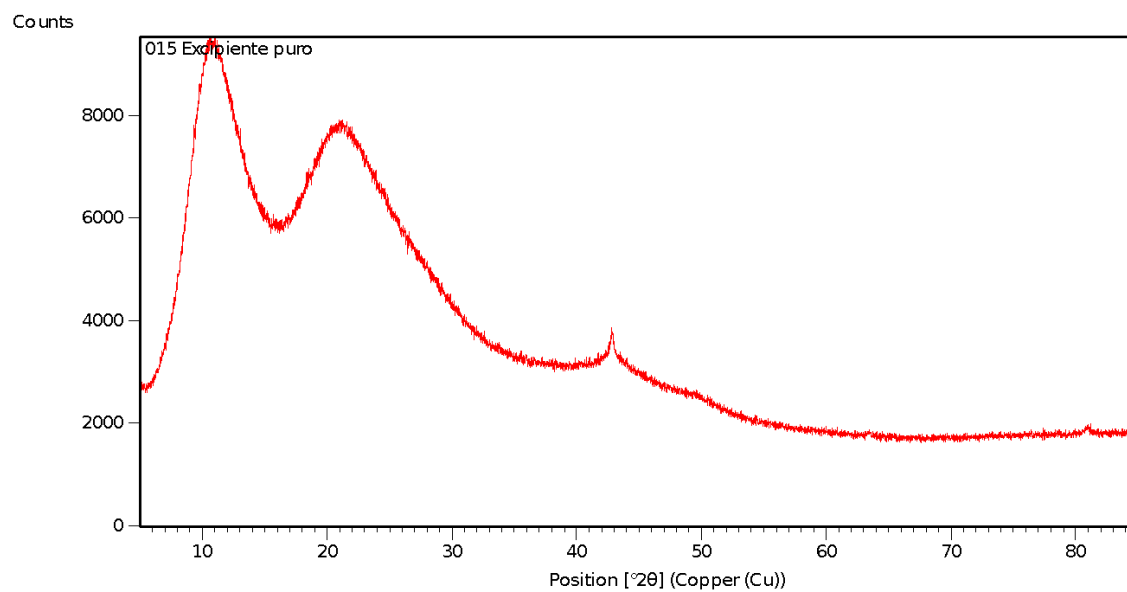
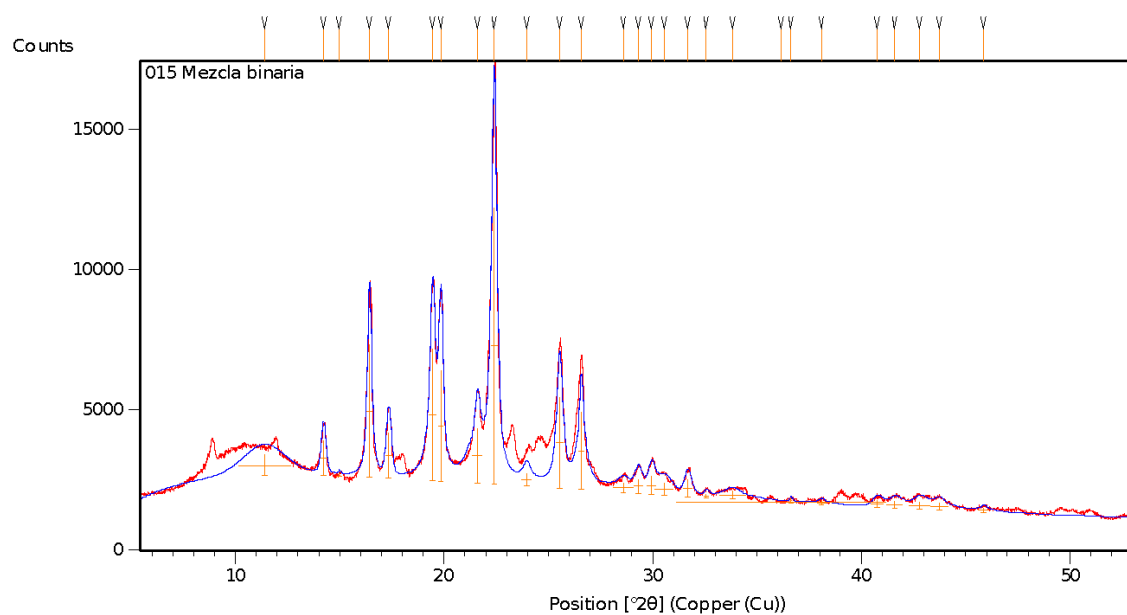


Figura 39A. Análisis de XRD del principio activo (A) y croscovidona (B).

C



D

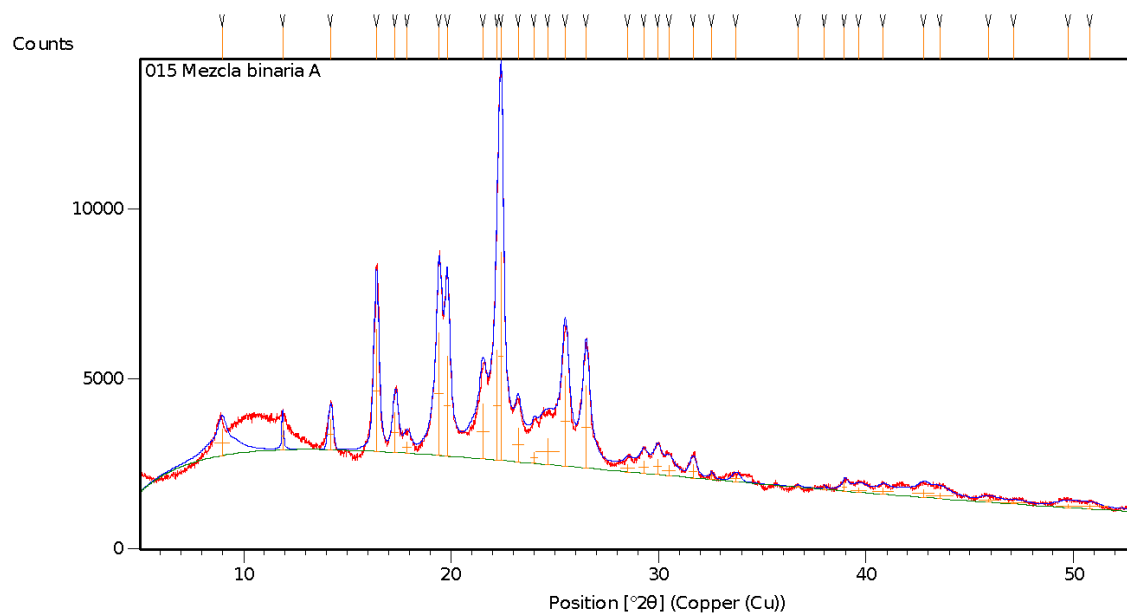
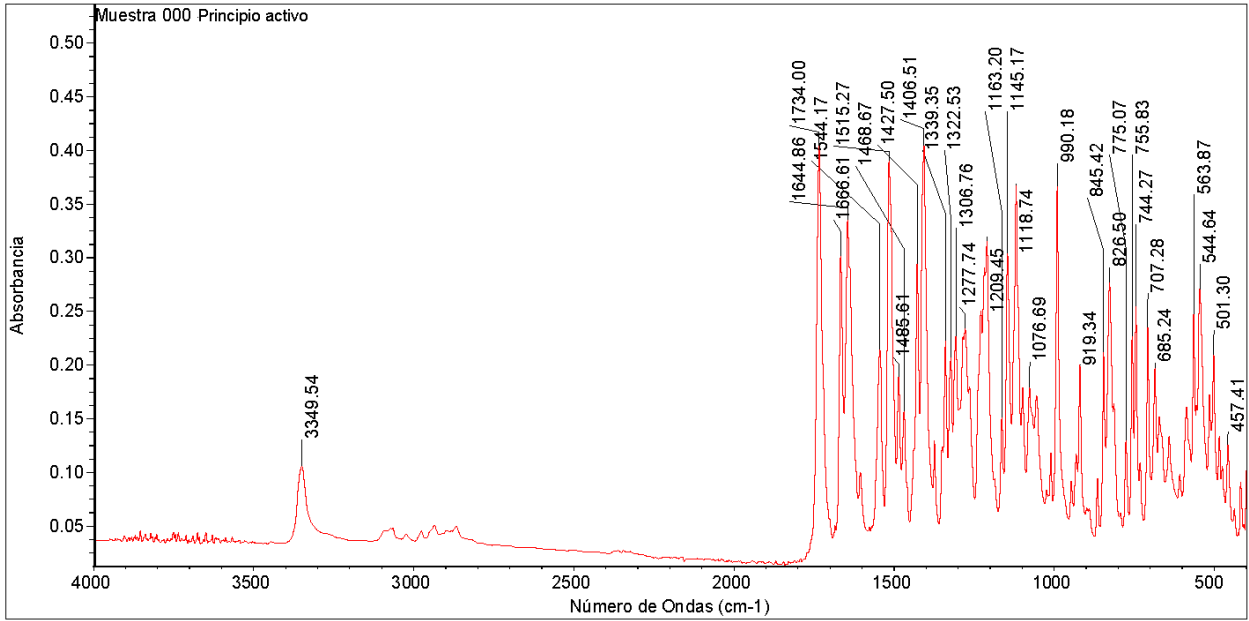


Figura 39B. Análisis de XRD de mezcla binaria inicial del principio activo con crospovidona (C) y mezcla binaria del principio activo con crospovidona EA (D).

A



B

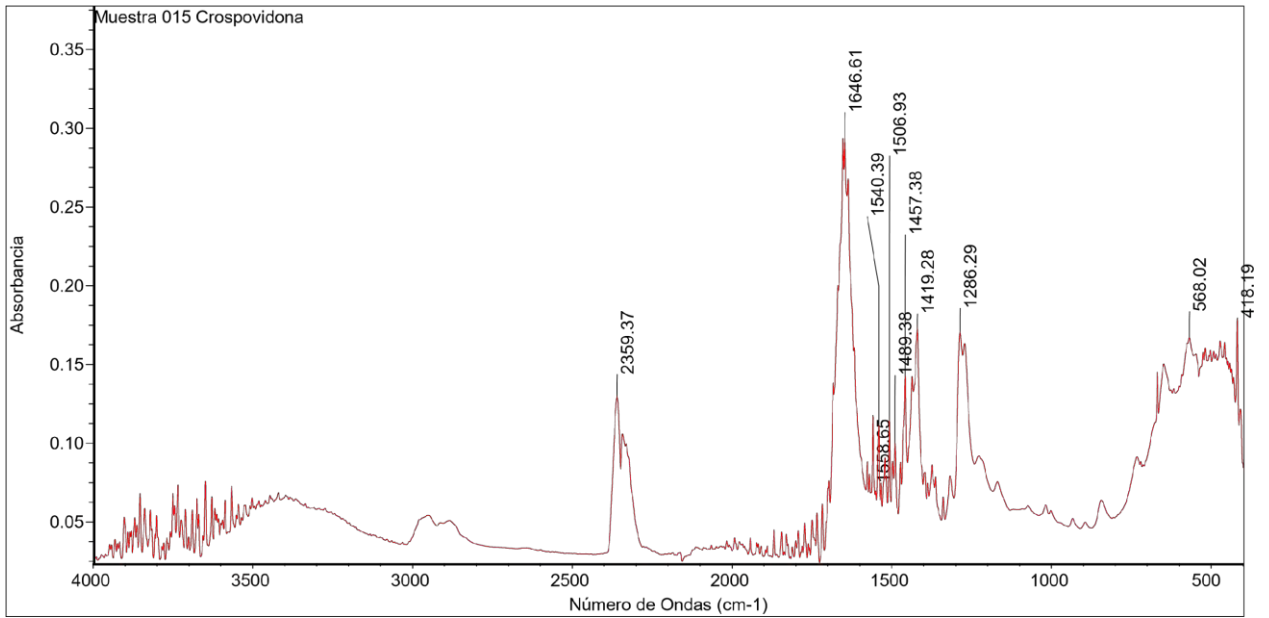


Figura 40A. Análisis de IR del principio activo (A) y crospovidona (B).

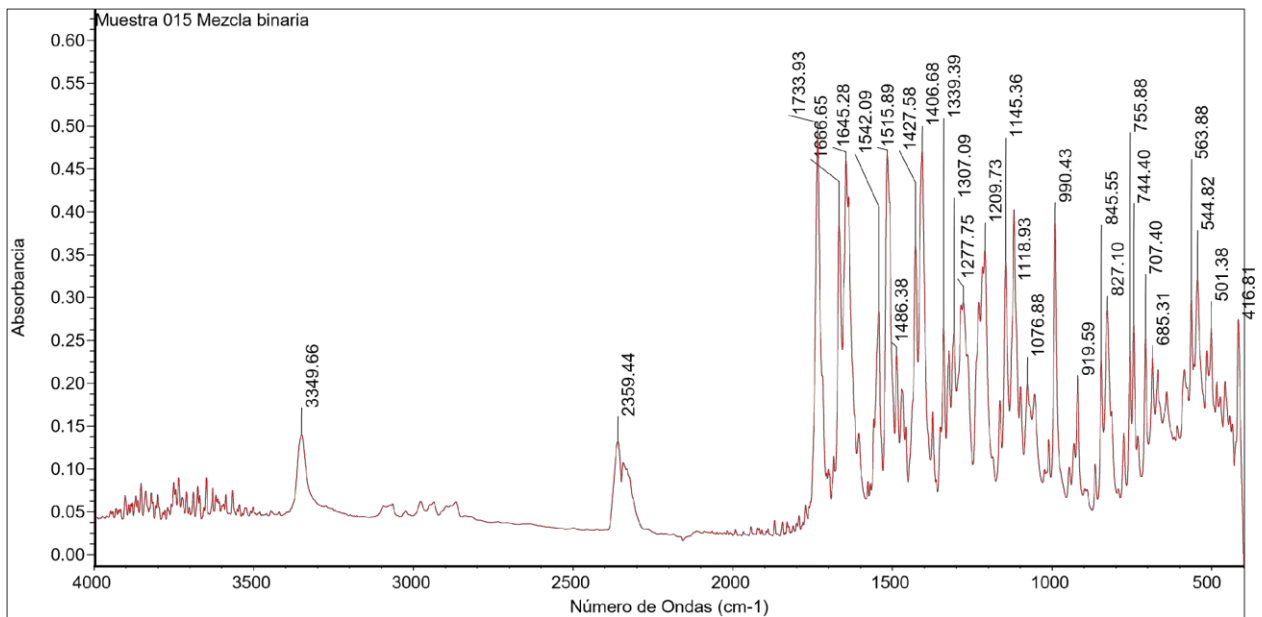
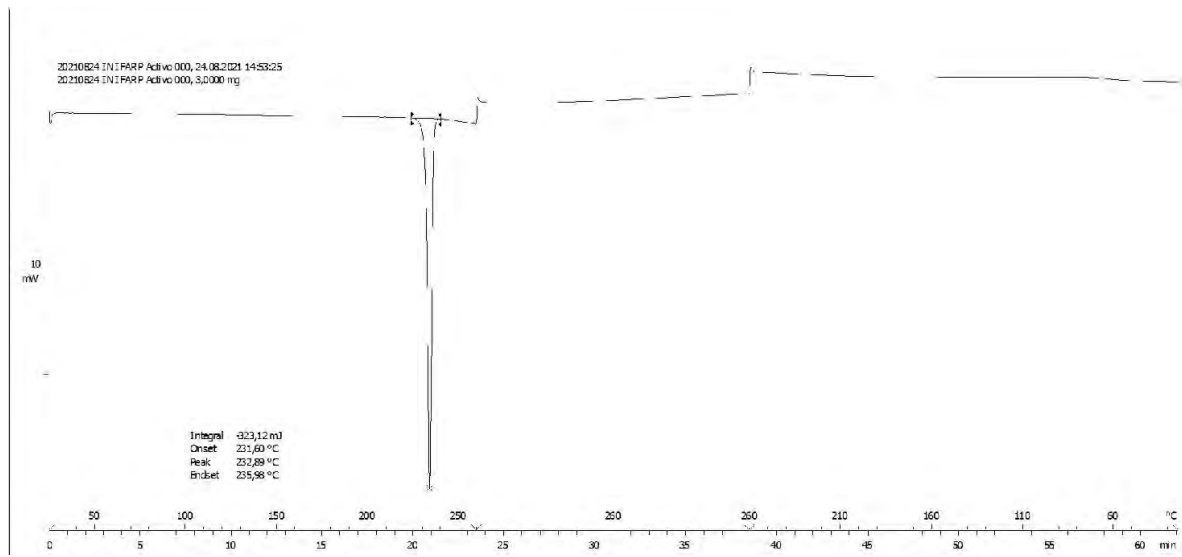


Figura 40B. Análisis de IR de mezcla binaria inicial del principio activo con crosprovidona.

A



B

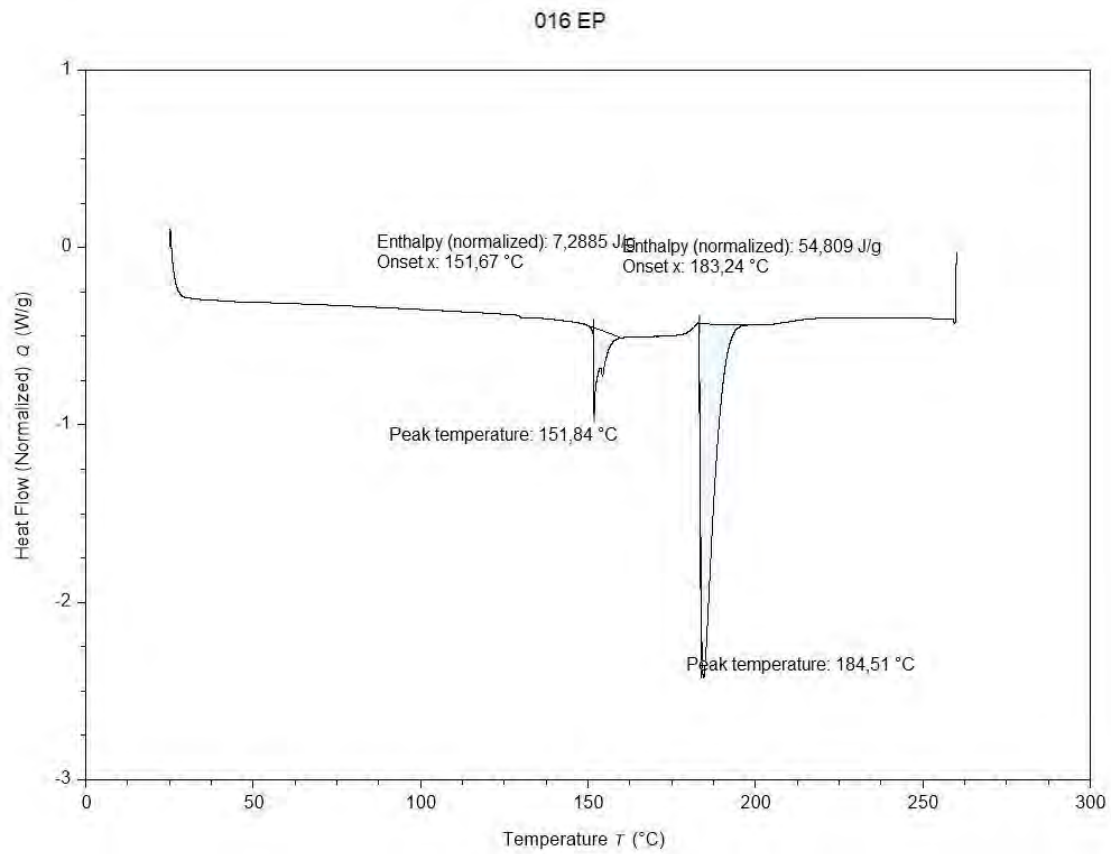
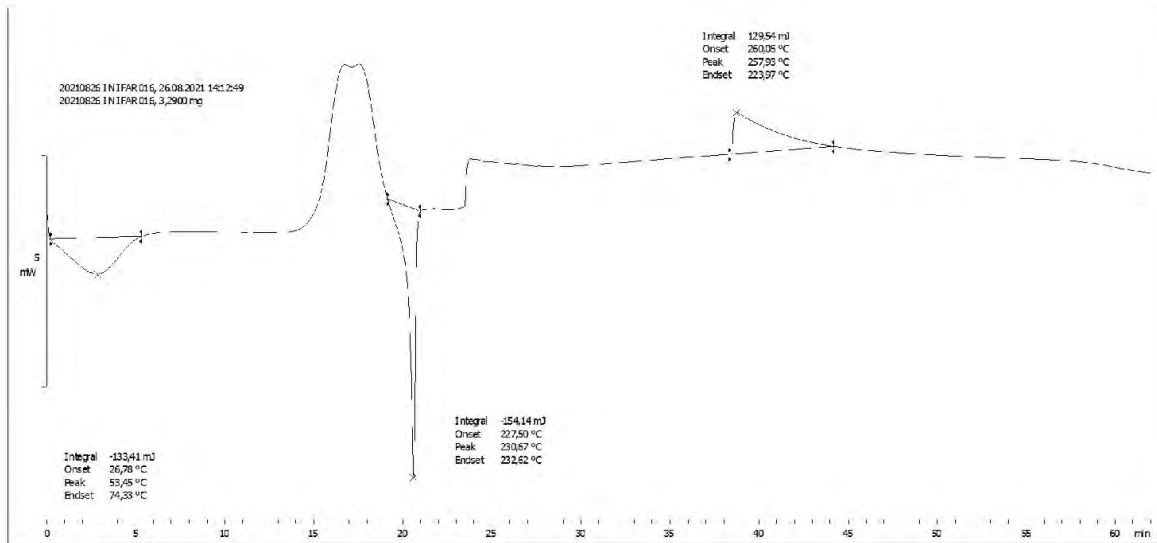


Figura 41A. Análisis de DSC del principio activo (A) y hidroxipropilcelulosa (B).

C



D

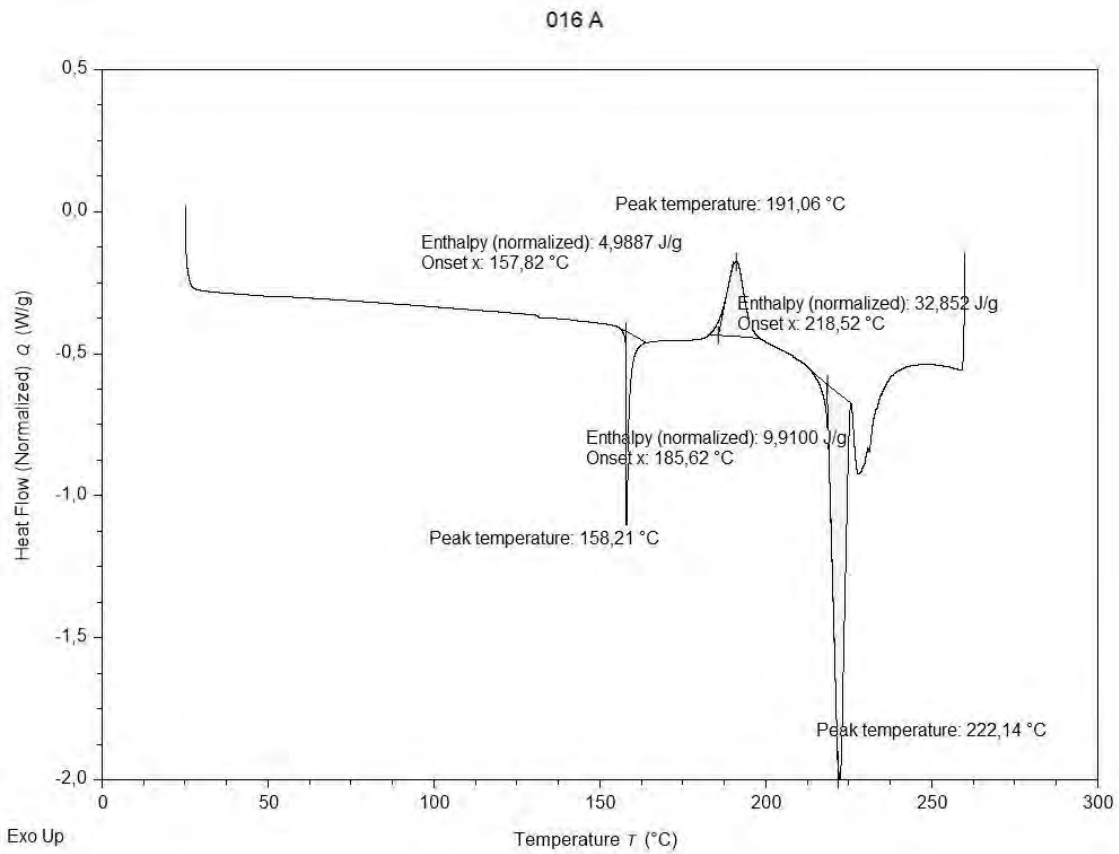
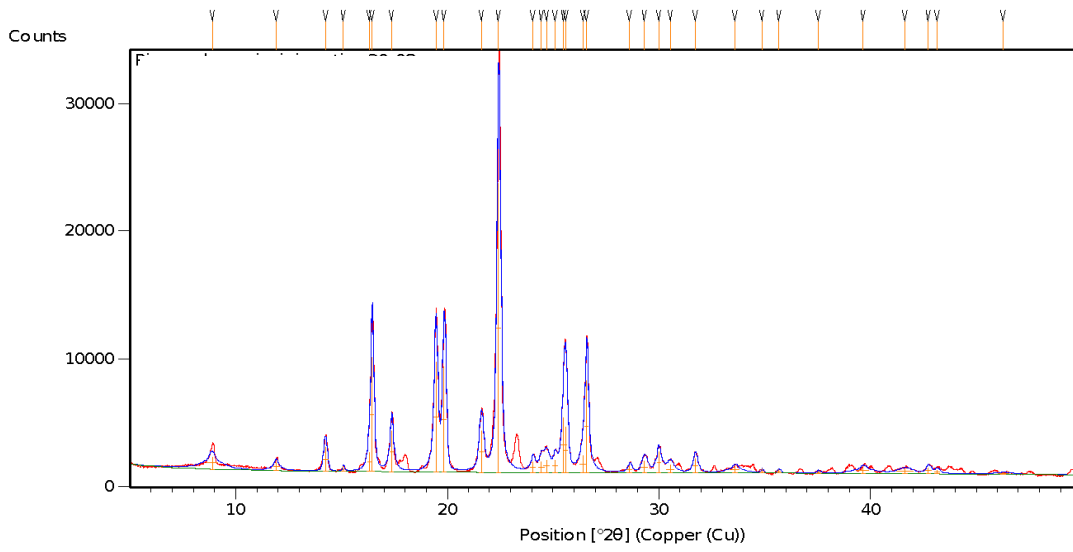


Figura 41B. Análisis de DSC de mezcla binaria inicial del principio activo con hidroxipropilcelulosa (C) y mezcla binaria del principio activo con hidroxipropilcelulosa EA (D).

A



B

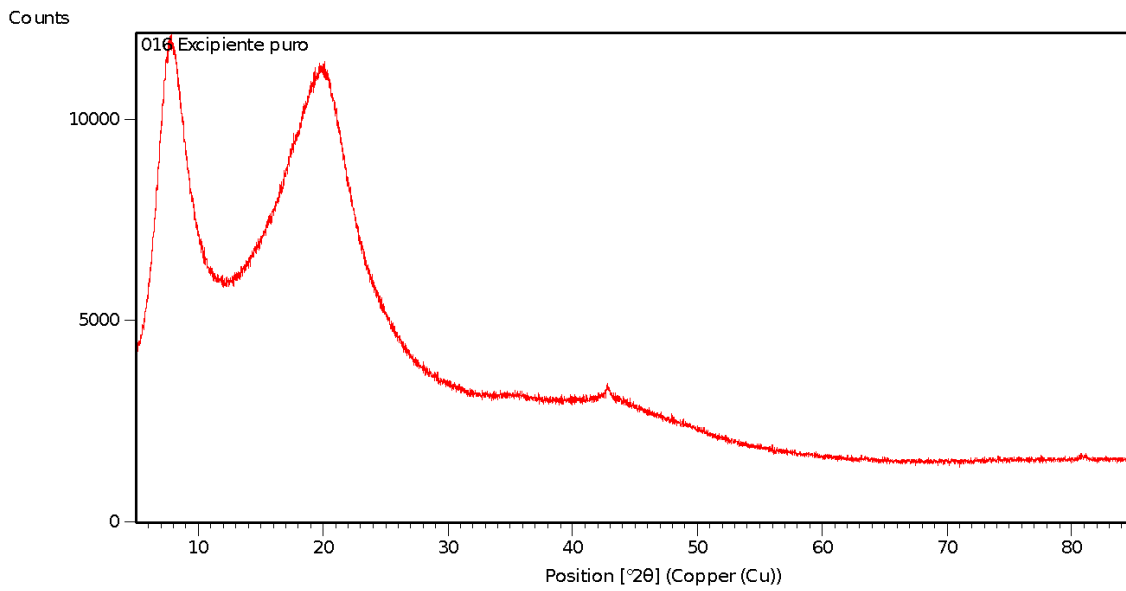
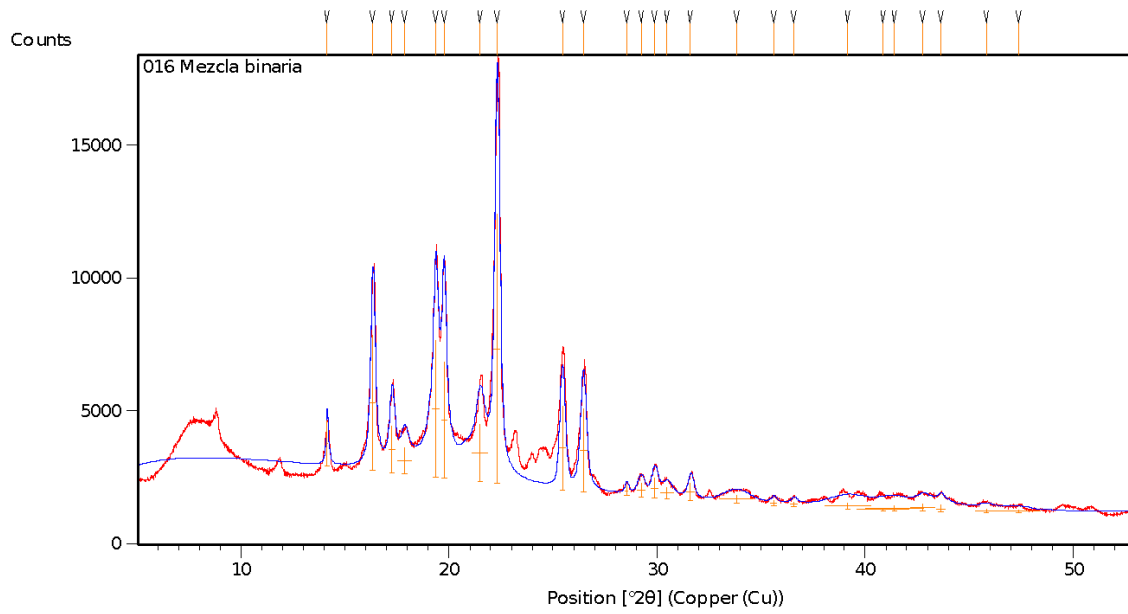


Figura 42A. Análisis de XRD del principio activo (A) y hidroxipropilcelulosa (B).

C



D

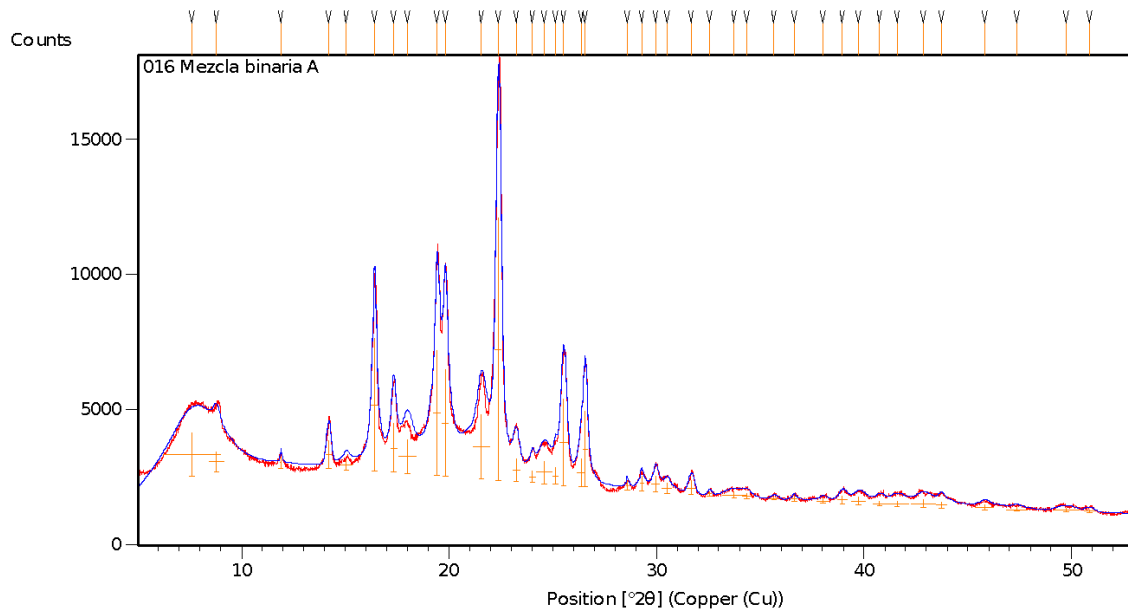
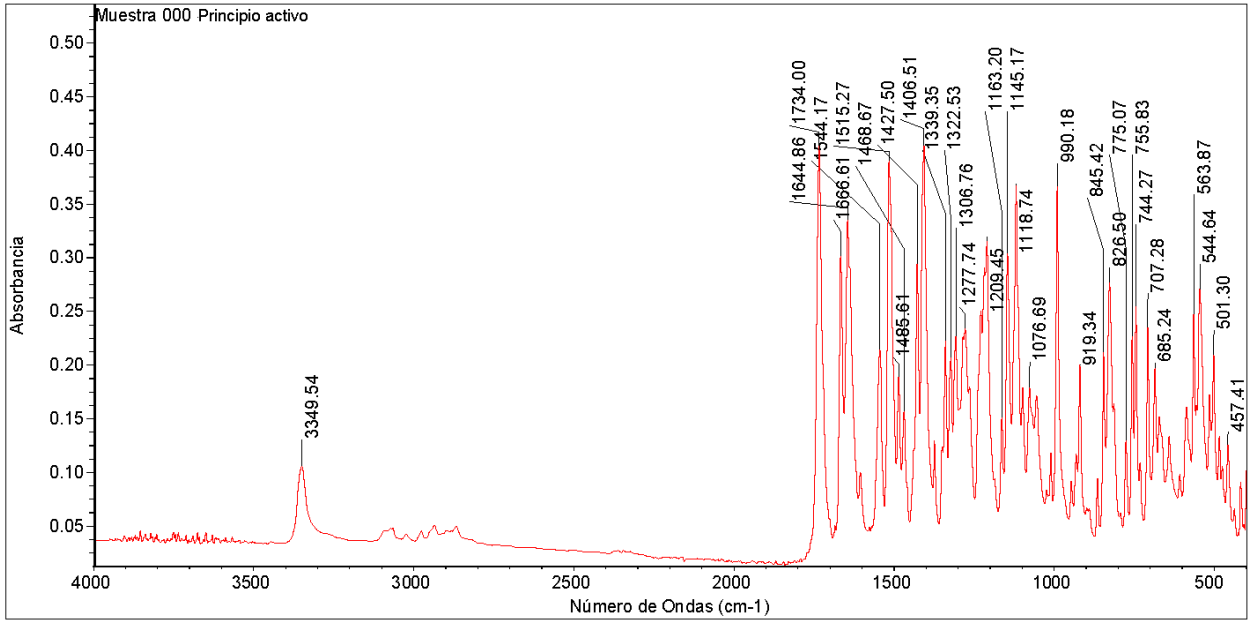


Figura 42B. Análisis de XRD de mezcla binaria inicial del principio activo con hidroxipropilcelulosa (C) y mezcla binaria del principio activo con hidroxipropilcelulosa EA (D).

A



B

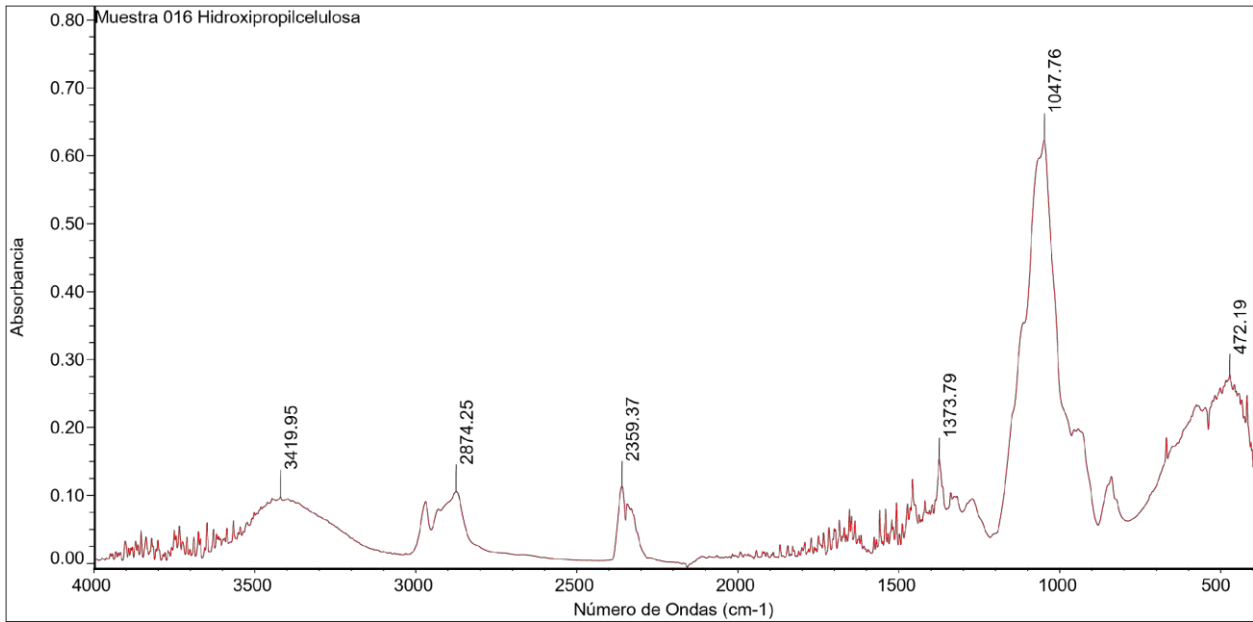


Figura 43A. Análisis de IR del principio activo (A) y hidroxipropilcelulosa (B).

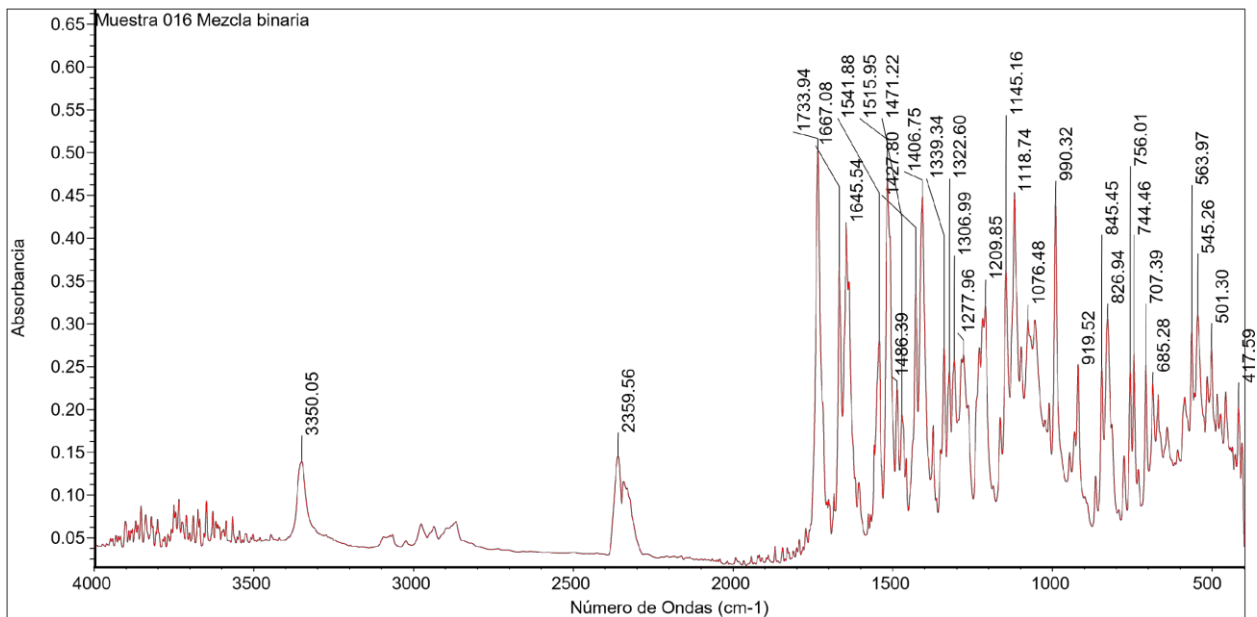
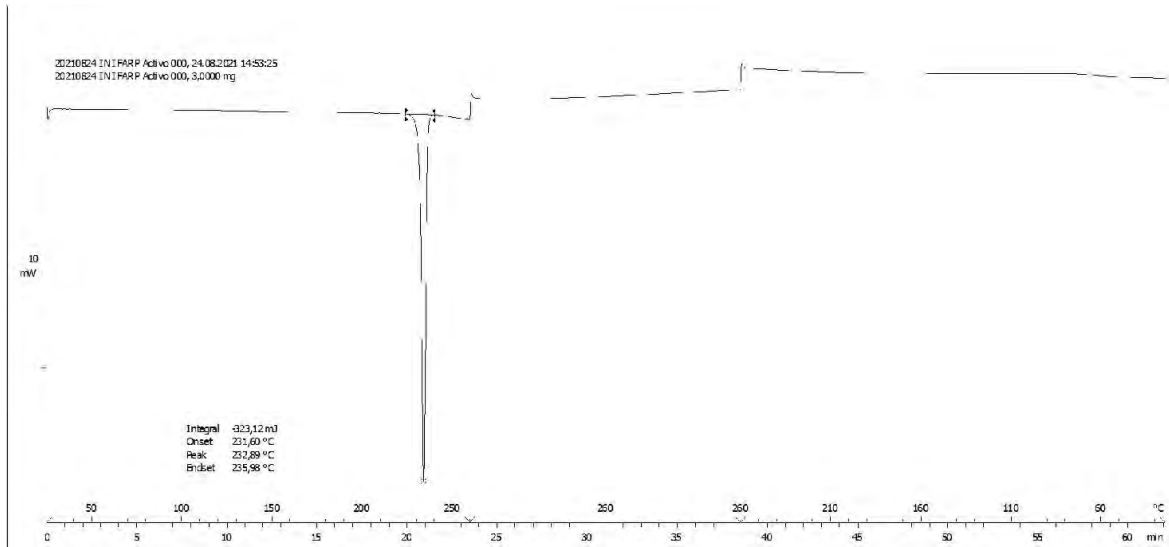


Figura 43B. Análisis de IR de mezcla binaria inicial del principio activo con hidroxipropilcelulosa.

A



B

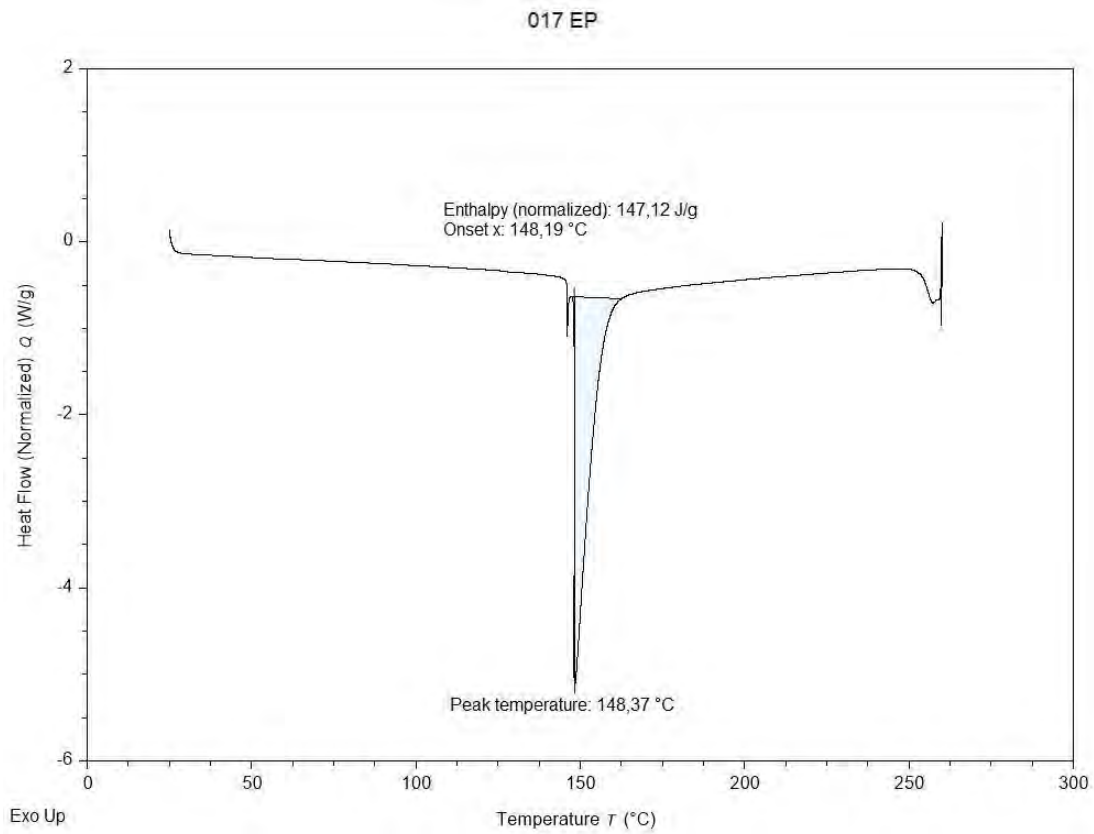
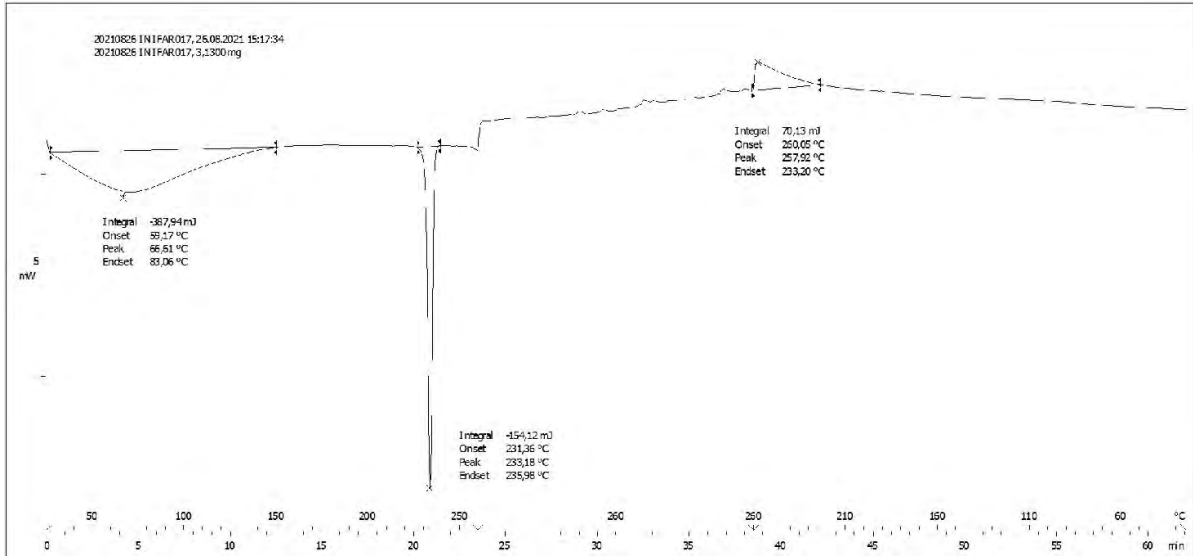


Figura 44A. Análisis de DSC del principio activo (A) y almidón de maíz (B).

C



D

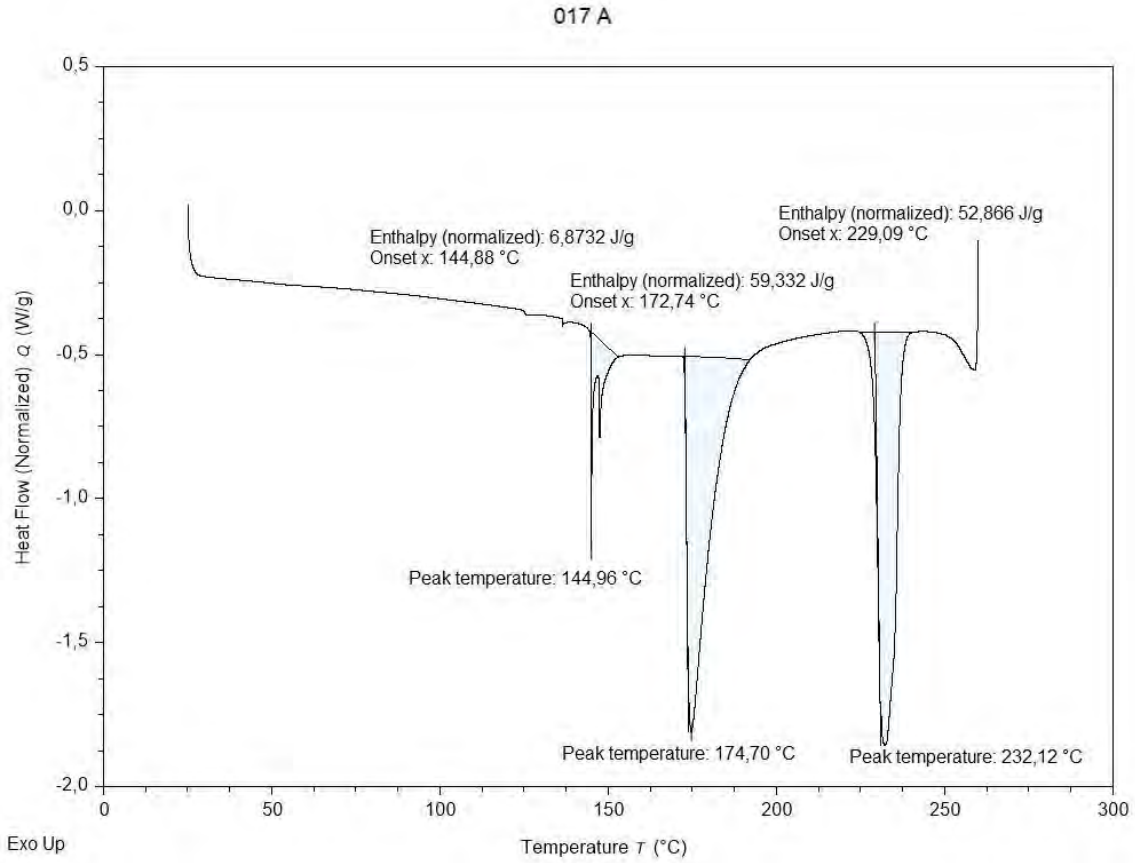
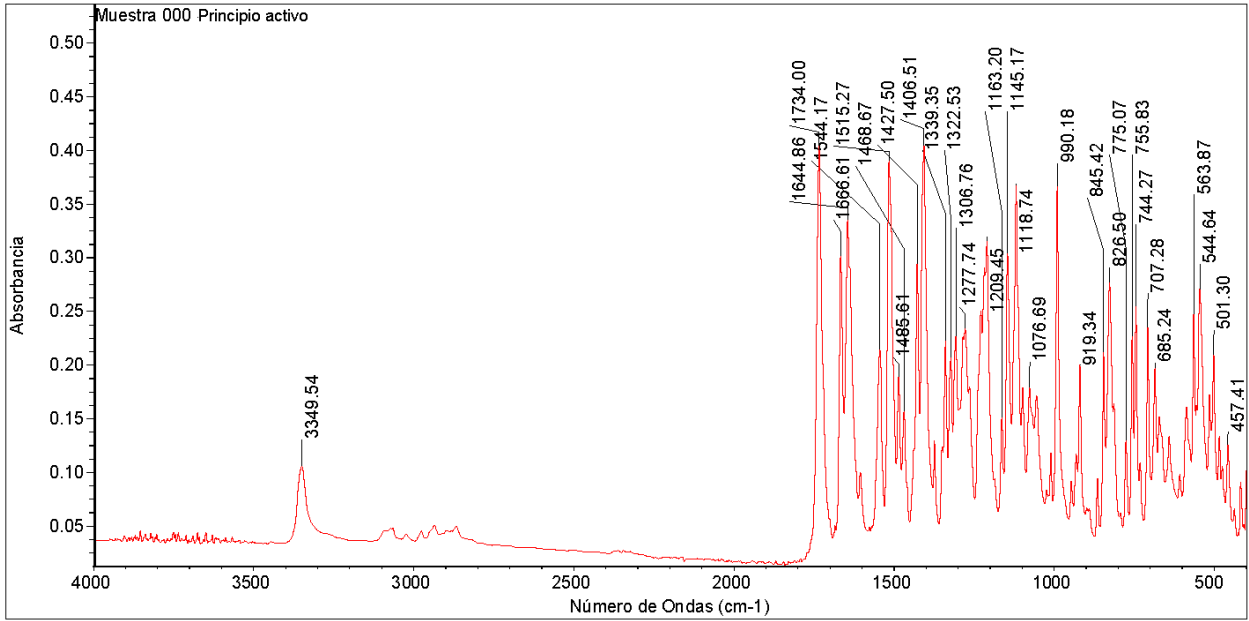


Figura 44B. Análisis de DSC de mezcla binaria inicial del principio activo con almidón de maíz (C) y mezcla binaria del principio activo con almidón de maíz EA (D).

A



B

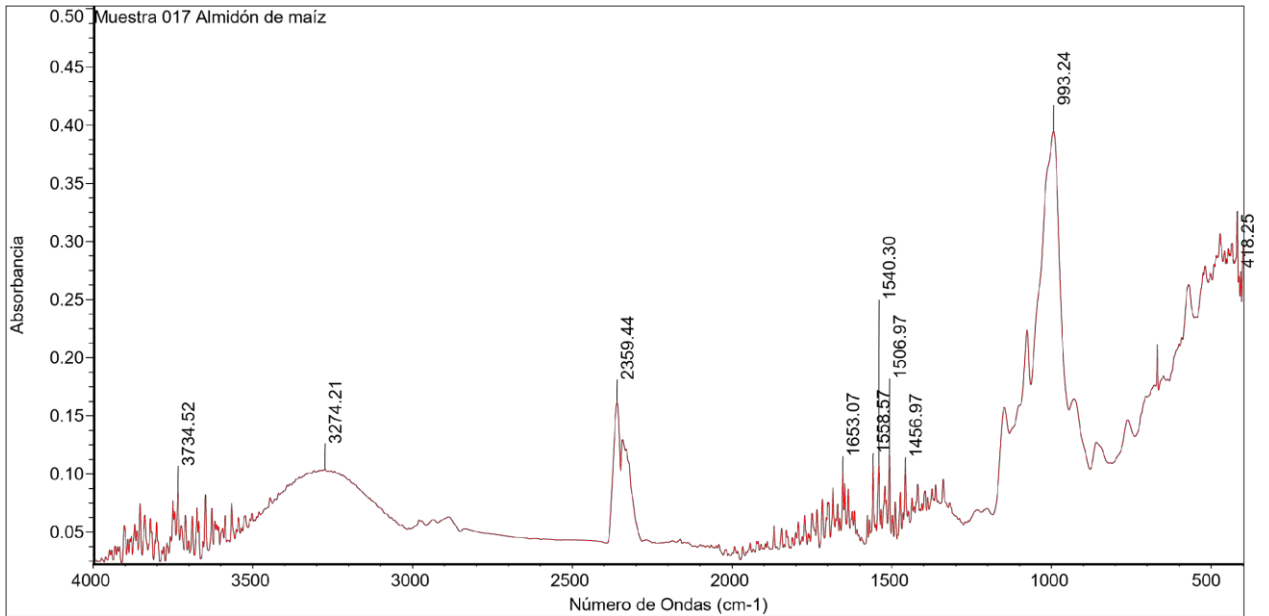


Figura 45A. Análisis de IR del principio activo (A) y almidón de maíz (B).

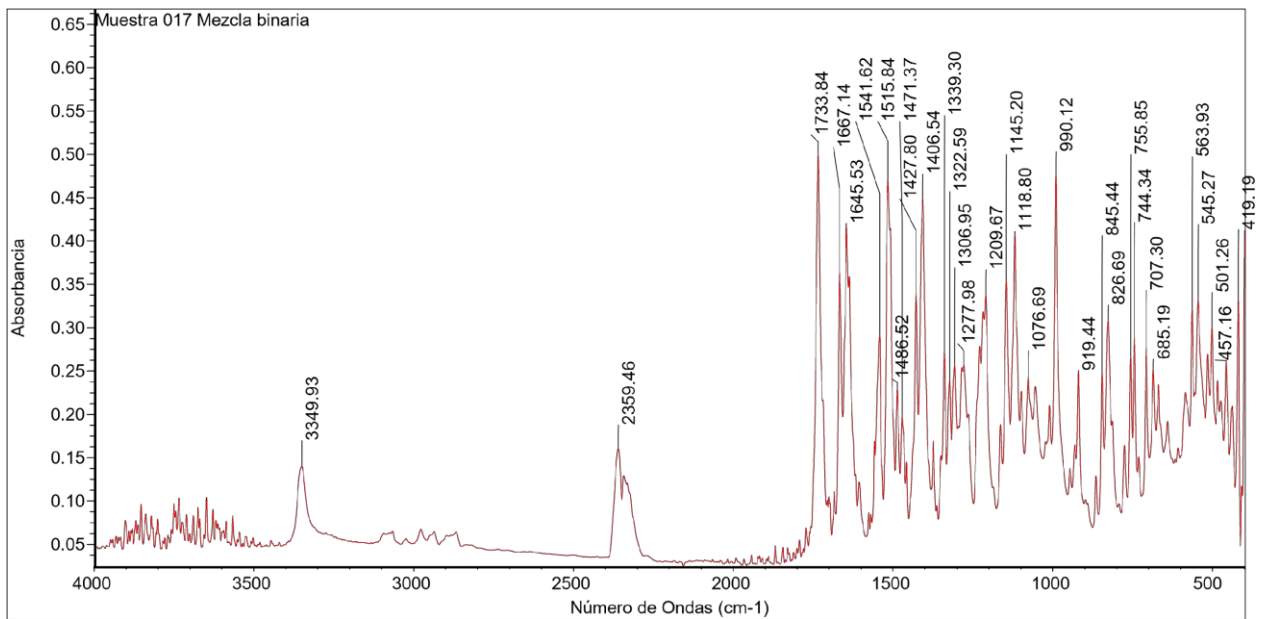
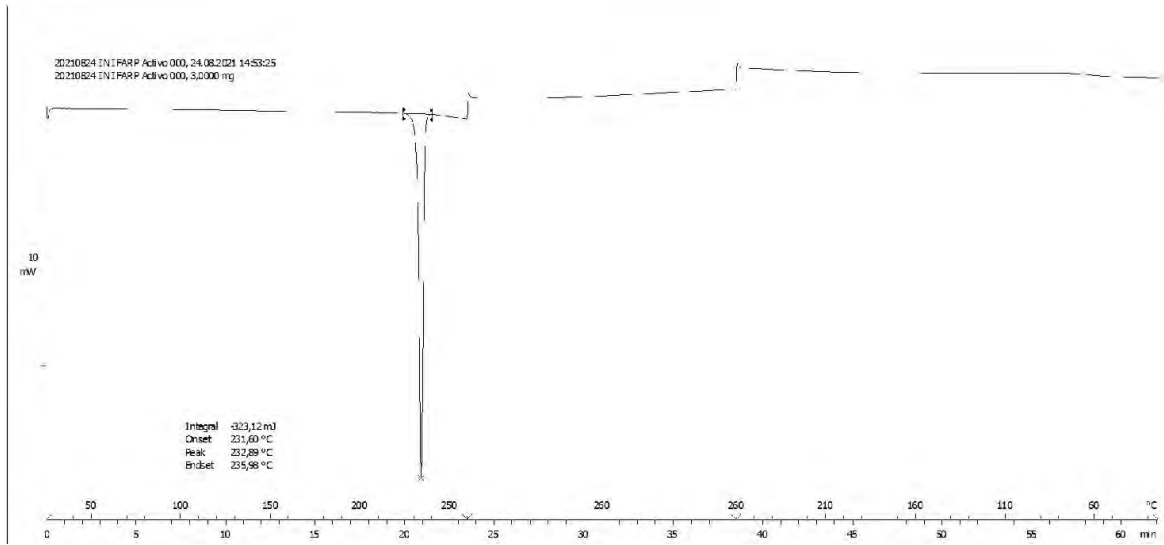


Figura 45B. Análisis de IR de mezcla binaria inicial del principio activo con almidón de maíz.

A



B

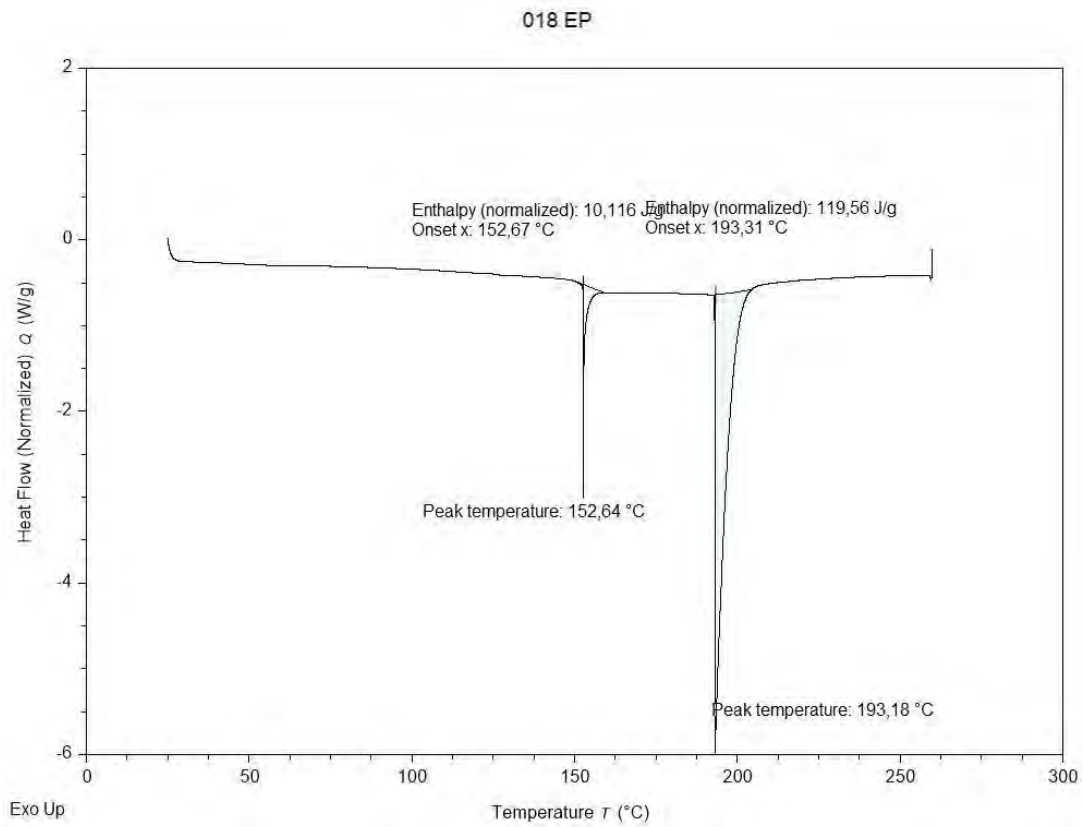
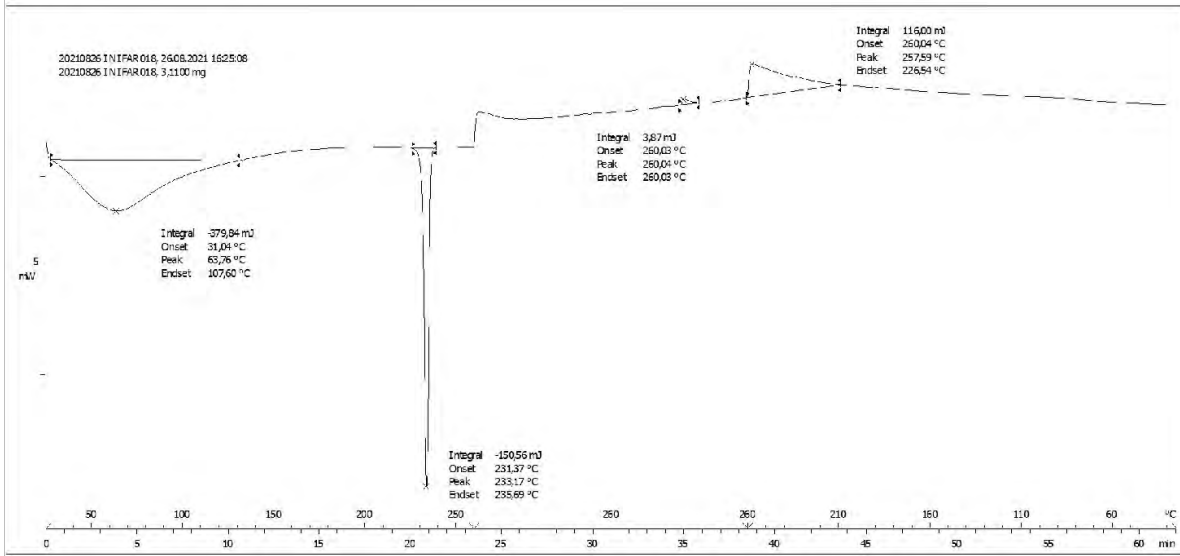


Figura 46A. Análisis de DSC del principio activo (A) y almidón pregelatinizado (B).

C



D

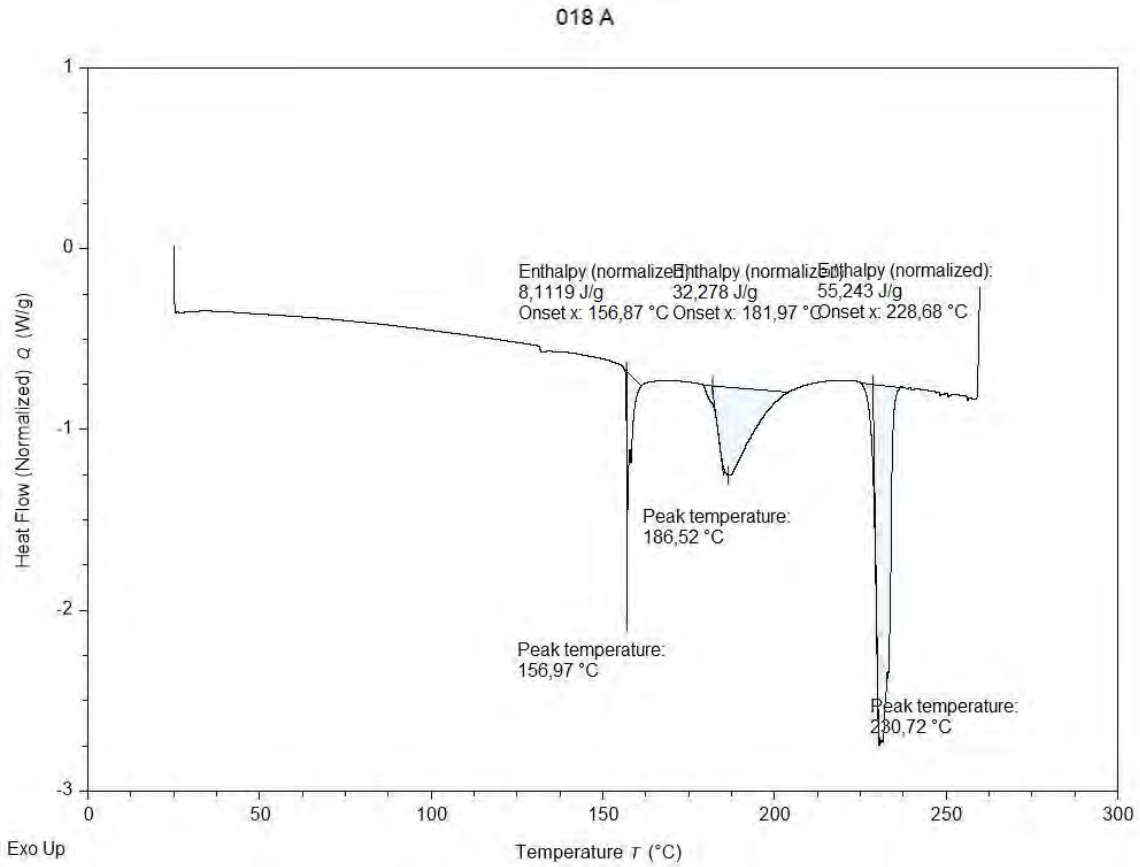
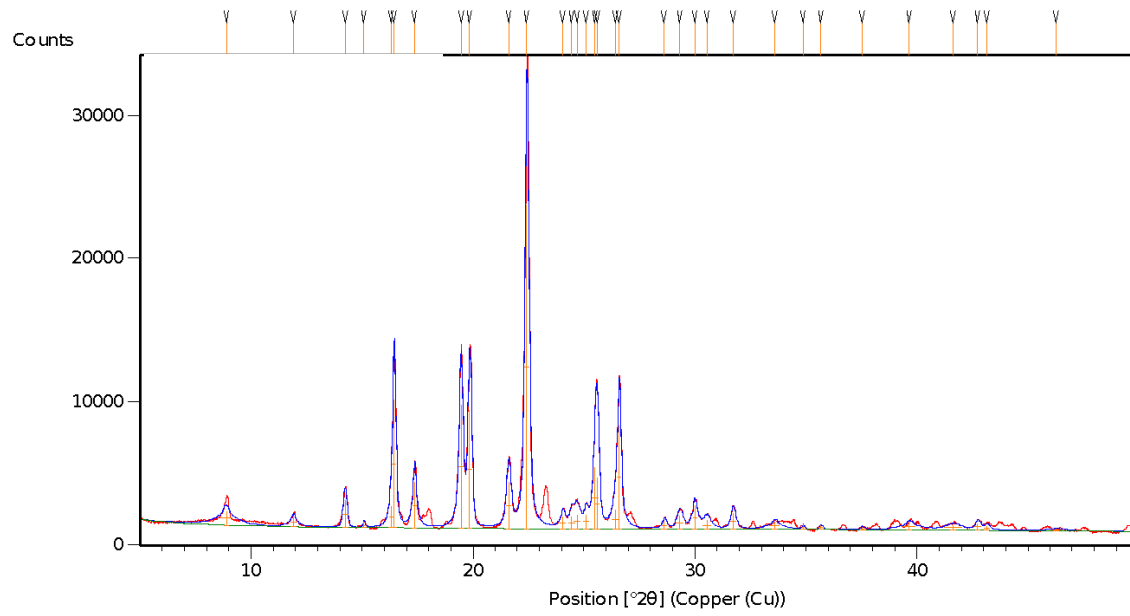


Figura 46B. Análisis de DSC de mezcla binaria inicial del principio activo con almidón pregelatinizado(C) y mezcla binaria del principio activo con almidón pregelatinizado EA (D).

A



B

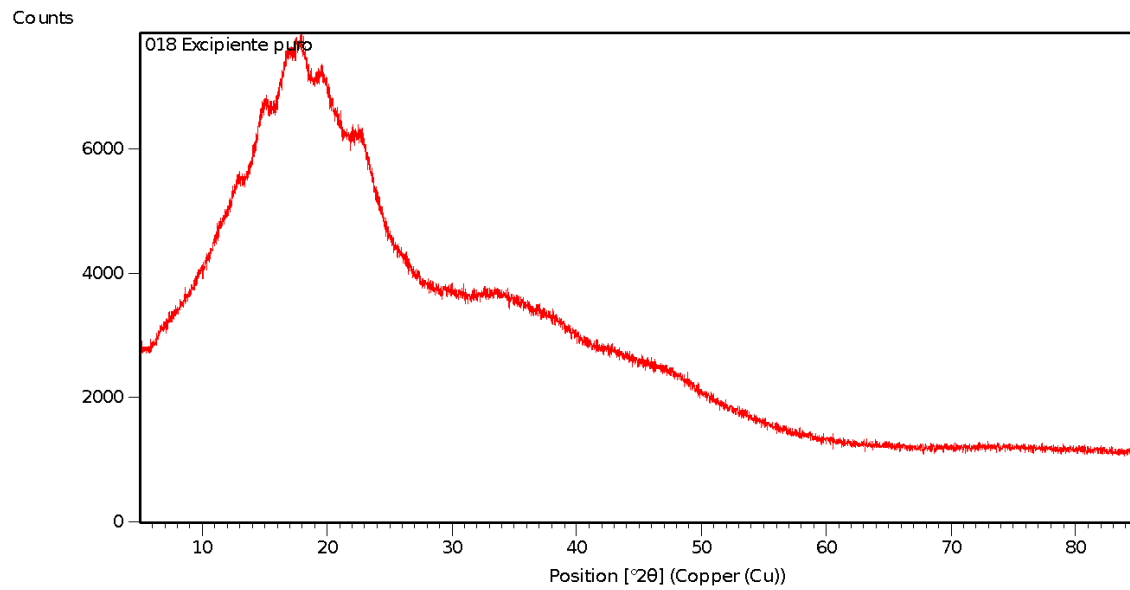
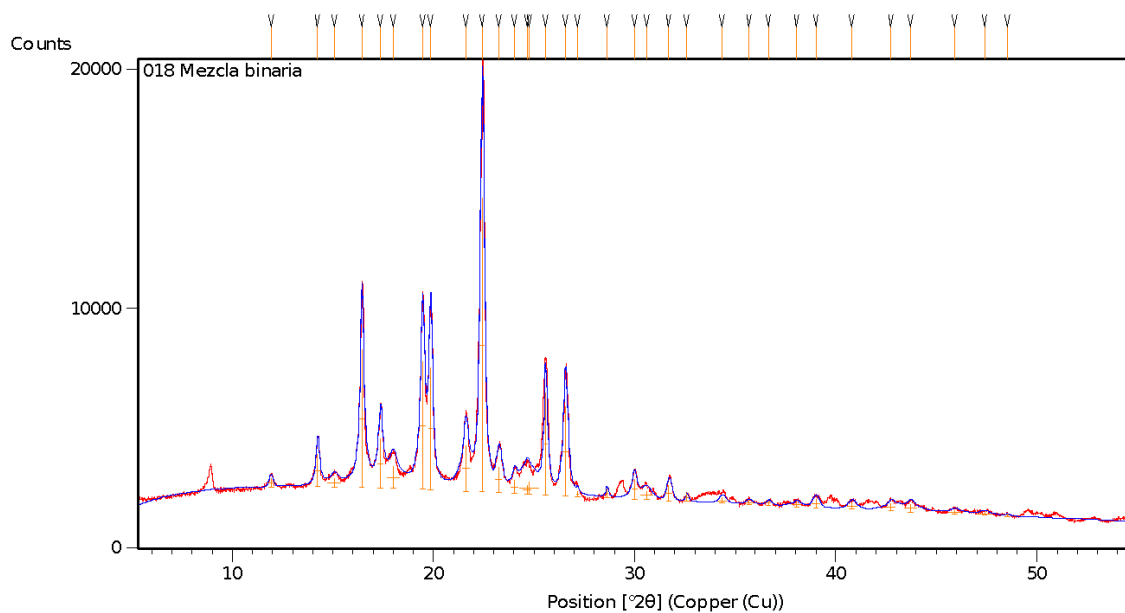


Figura 47A. Análisis de XRD del principio activo (A) y almidón pregelatinizado (B).

C



D

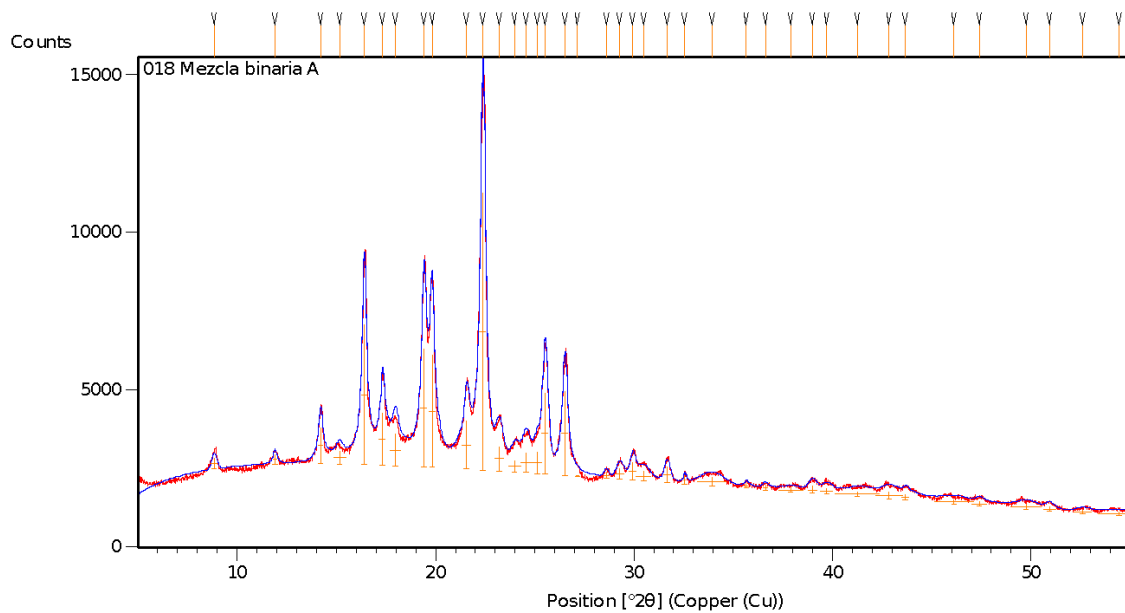
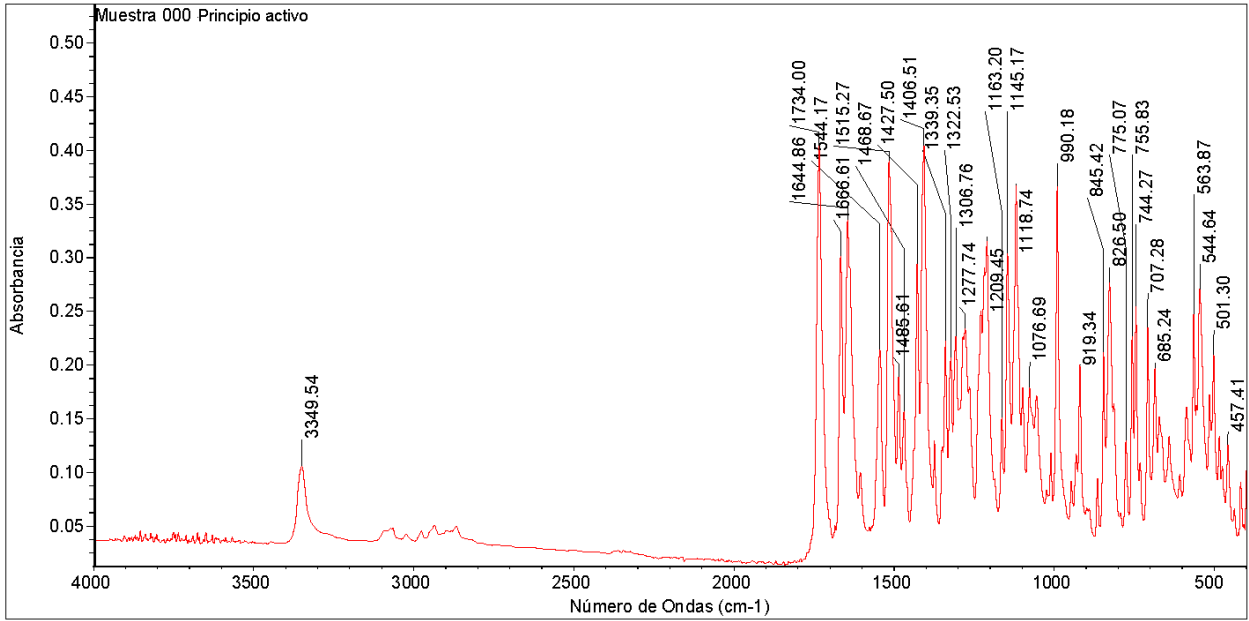


Figura 47B. Análisis de XRD de mezcla binaria inicial del principio activo con almidón pregelatinizado (C) y mezcla binaria del principio activo con almidón pregelatinizado EA (D).

A



B

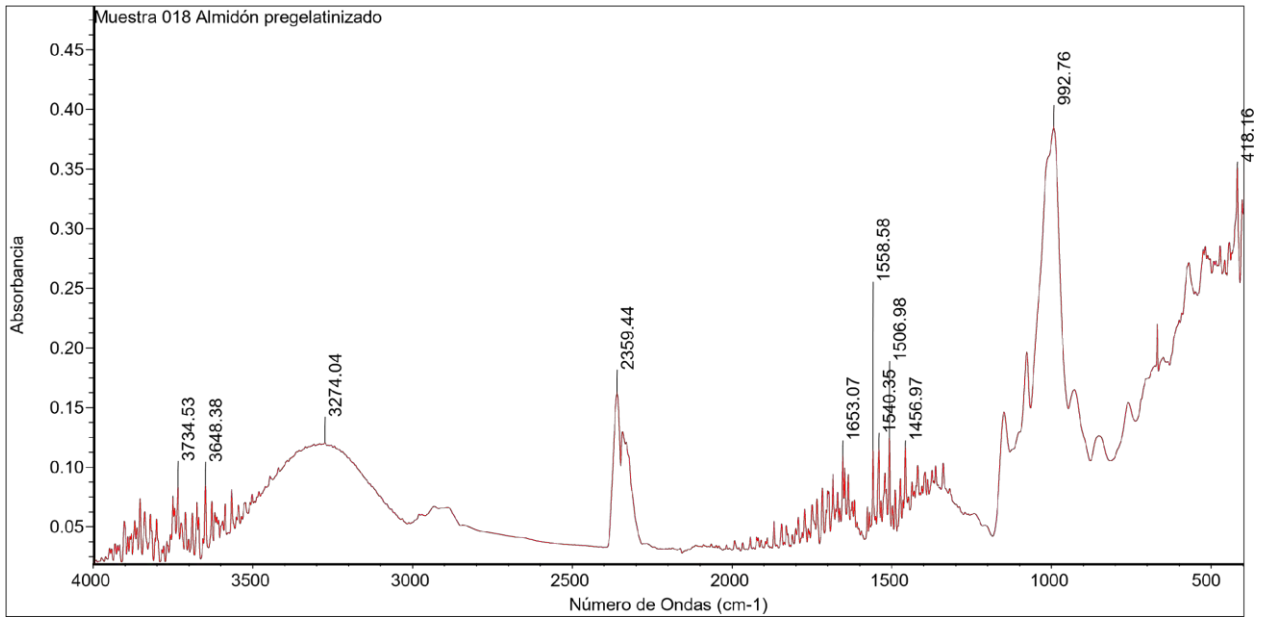


Figura 48A. Análisis de IR del principio activo (A) y almidón pregelatinizado (B).

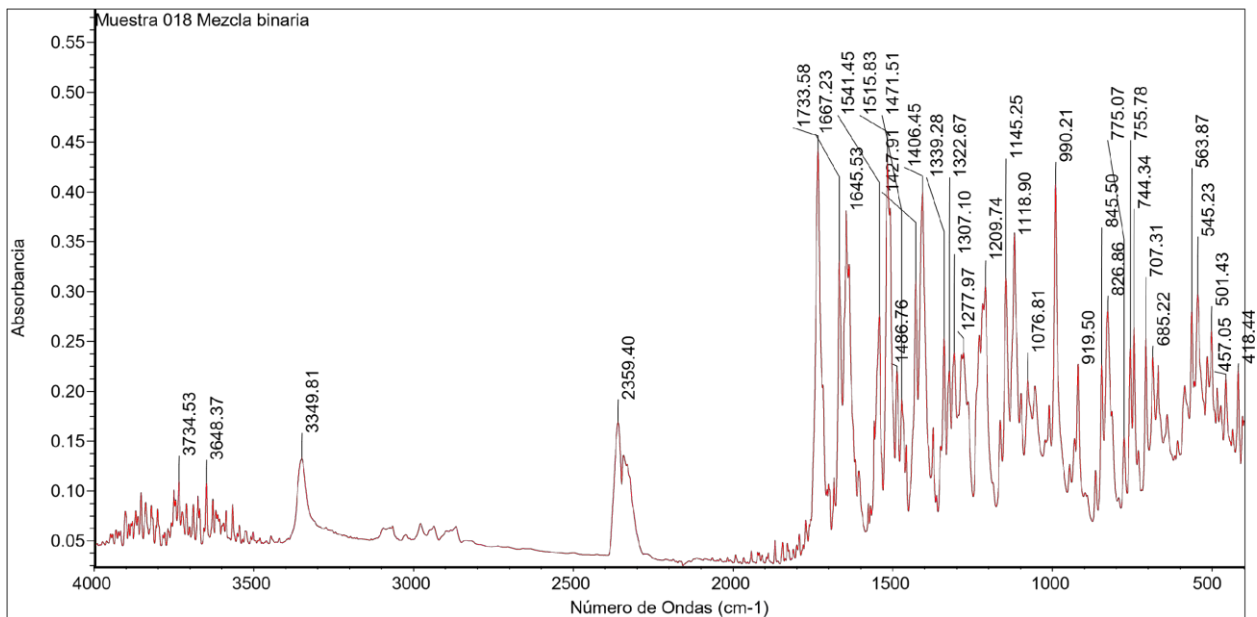
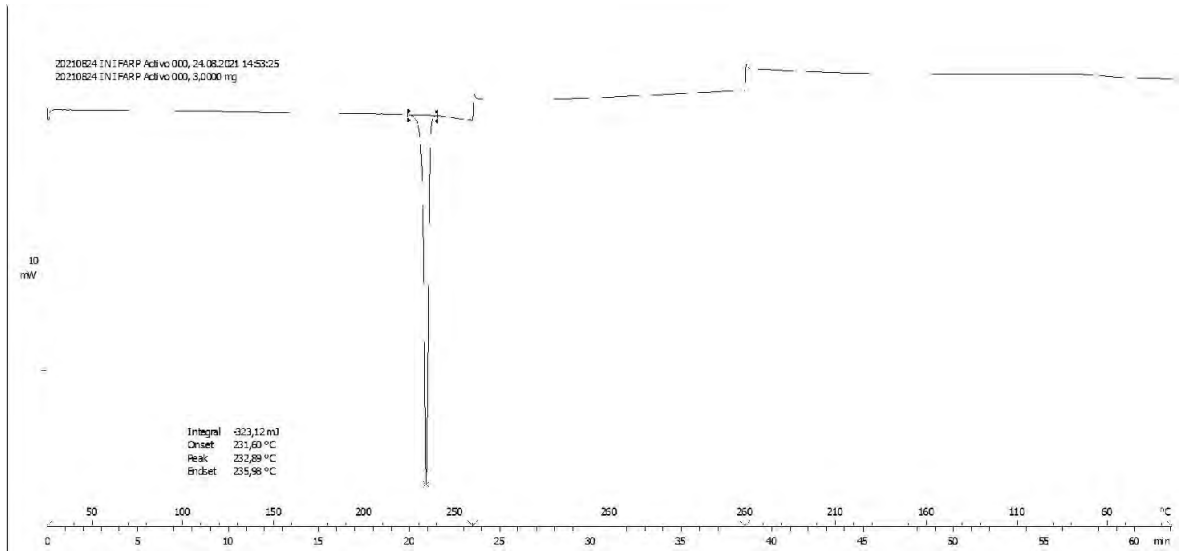


Figura 48B. Análisis de IR de mezcla binaria inicial del principio activo con almidón pregelatinizado.

A



B

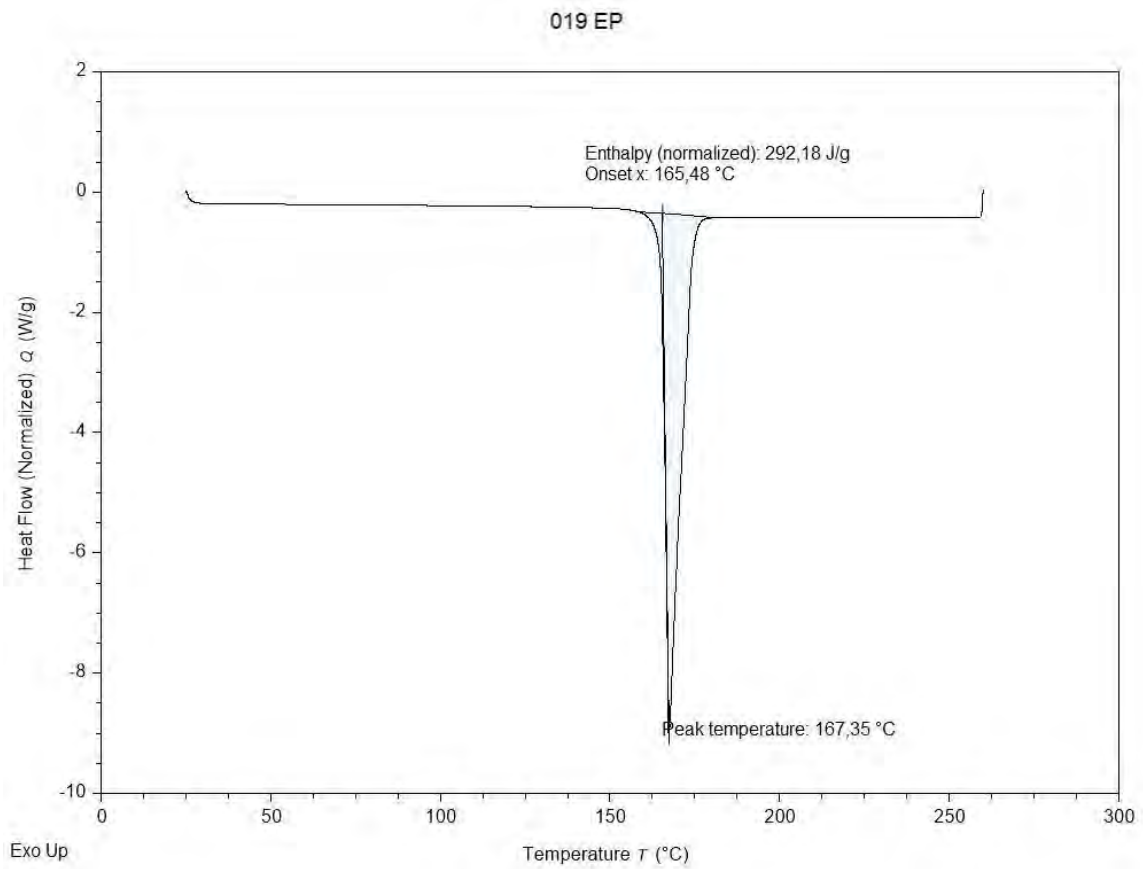
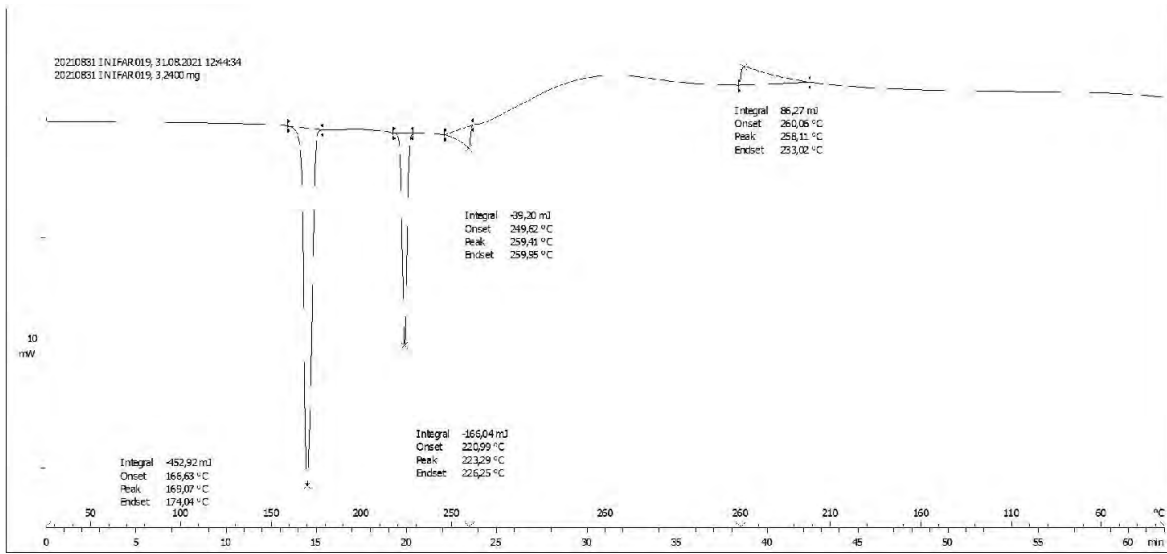


Figura 49A. Análisis de DSC del principio activo (A) y manitol (B).

C



D

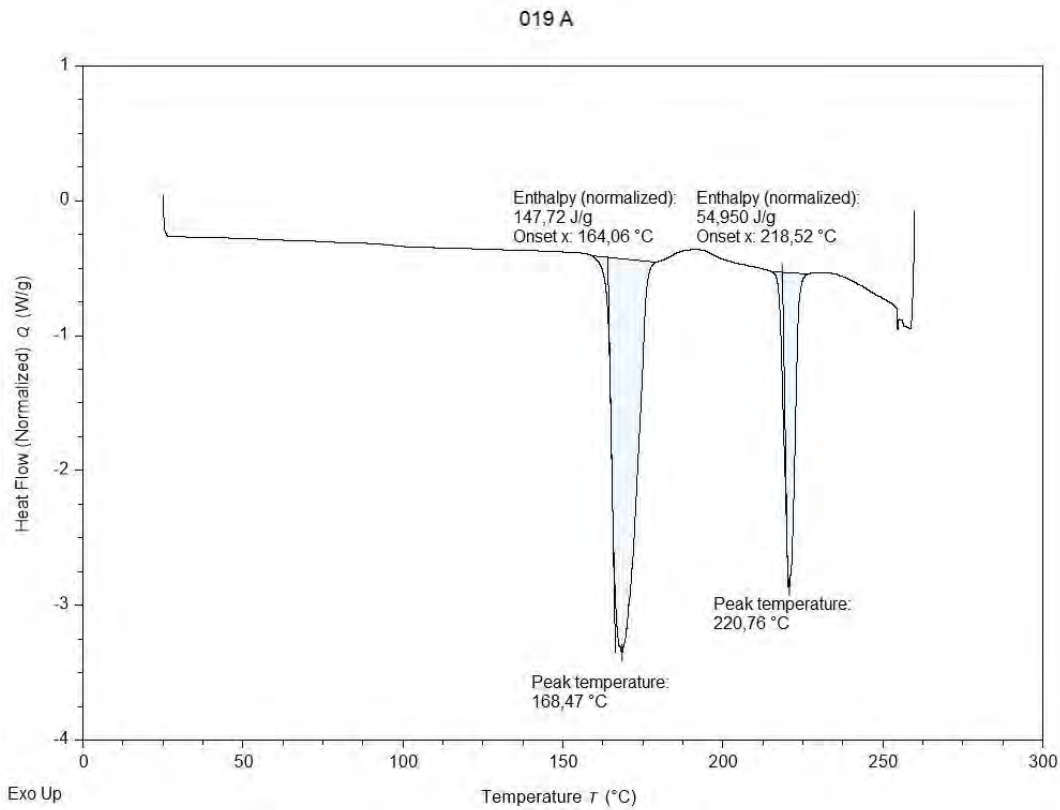
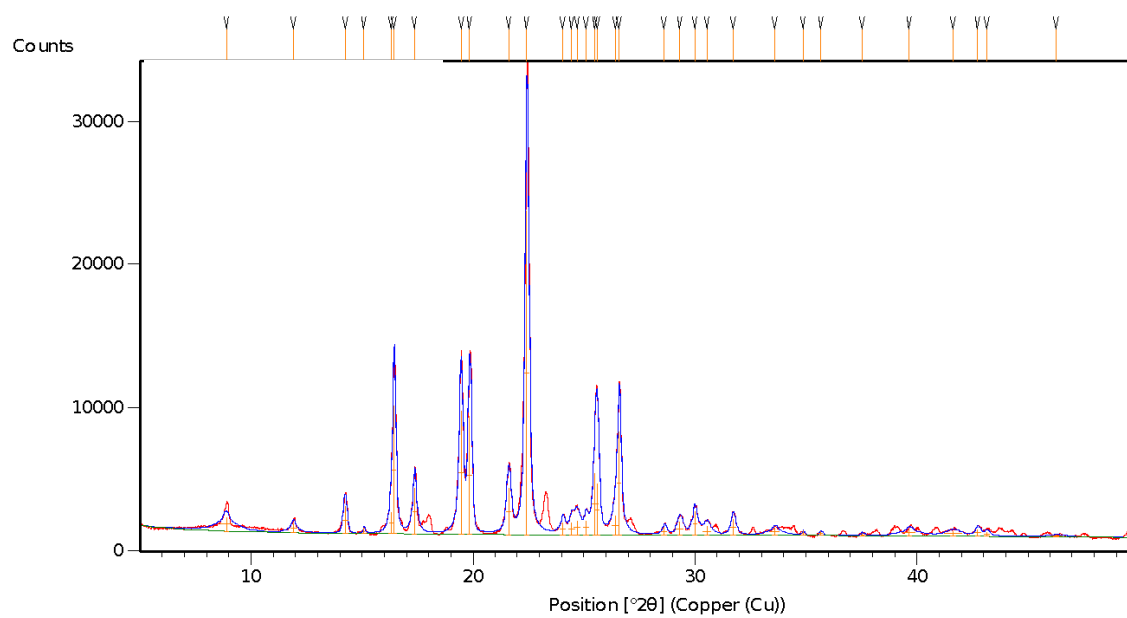


Figura 49B. Análisis de DSC de mezcla binaria inicial del principio activo con manitol (C) y mezcla binaria del principio activo con manitol EA (D).

A



B

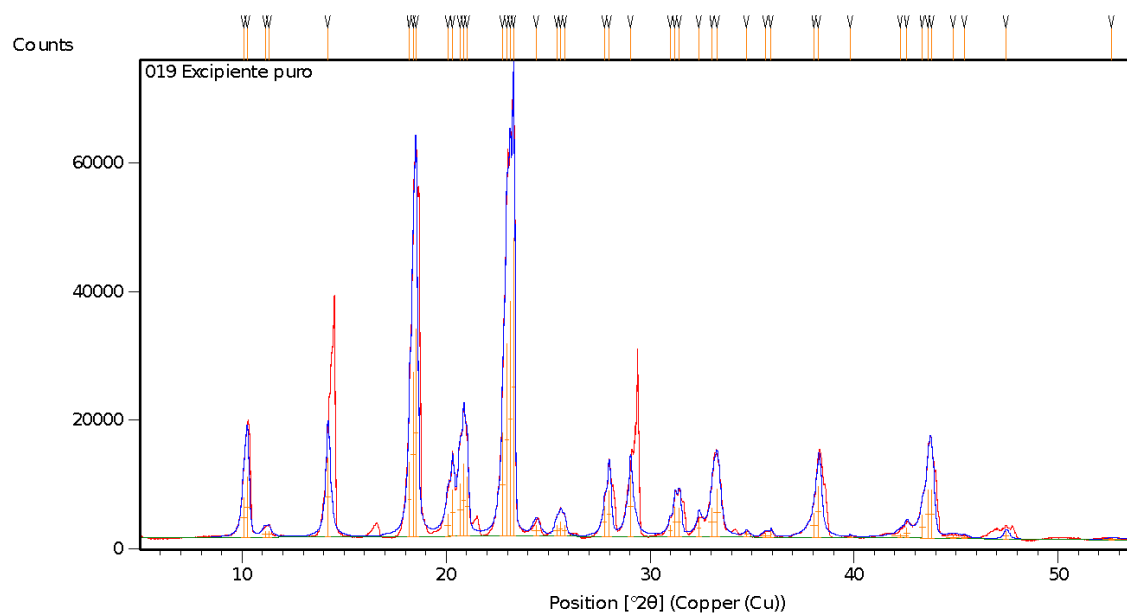
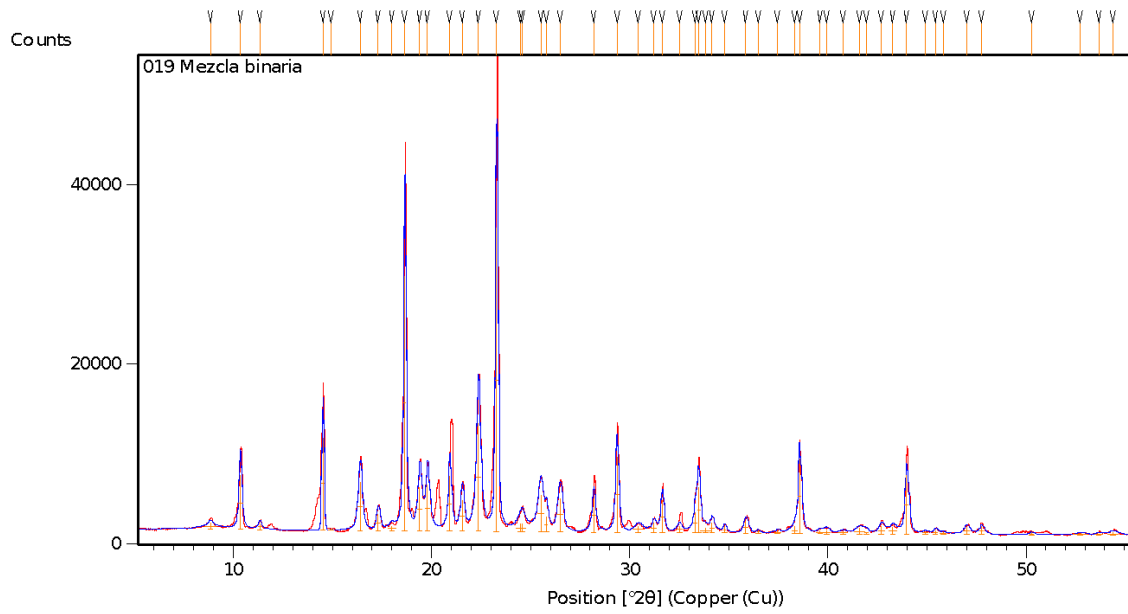


Figura 50A. Análisis de XRD del principio activo (A) y manitol (B).

C



D

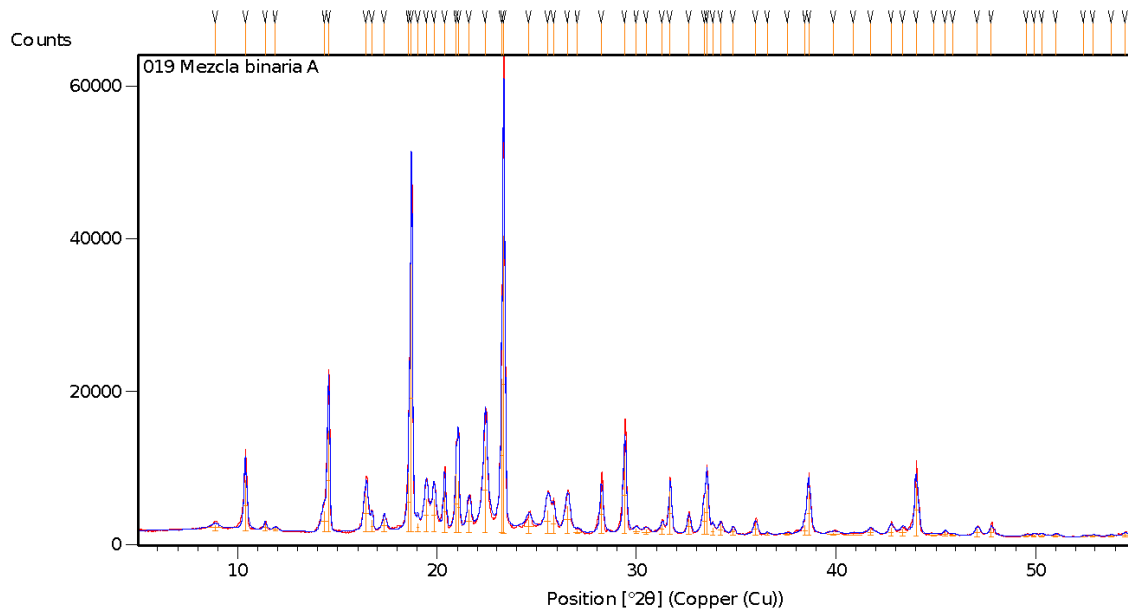
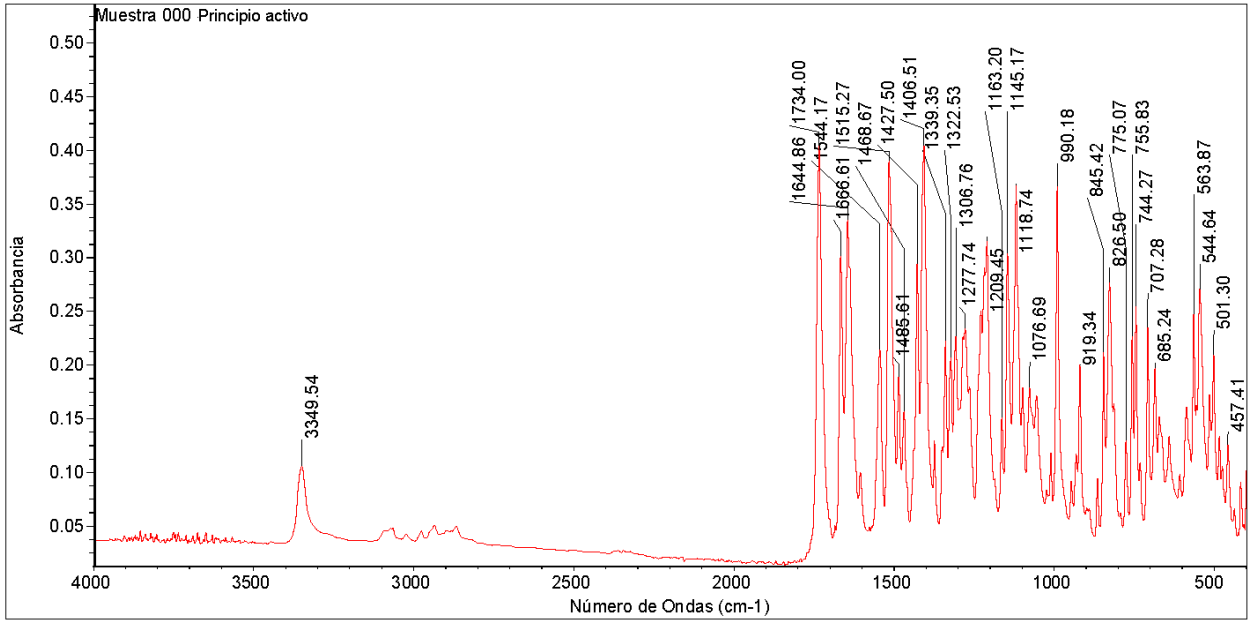


Figura 50B. Análisis de XRD de mezcla binaria inicial del principio activo con manitol (C) y mezcla binaria del principio activo con manitol EA (D).

A



B

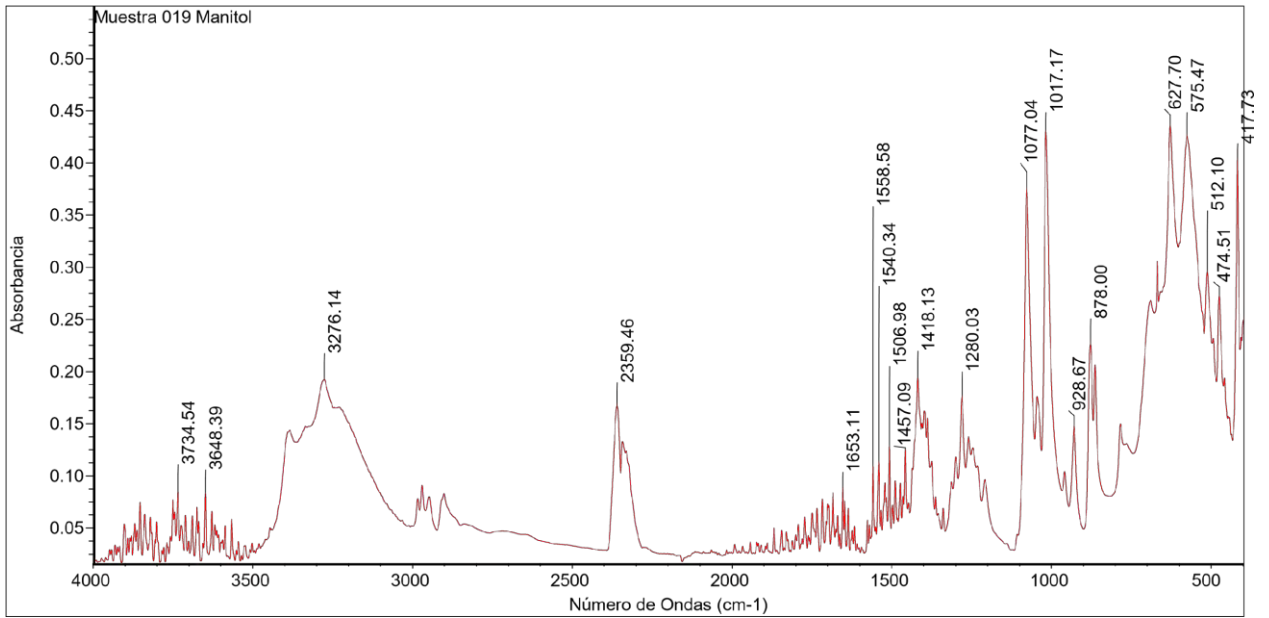


Figura 51A. Análisis de IR del principio activo (A) y manitol (B).

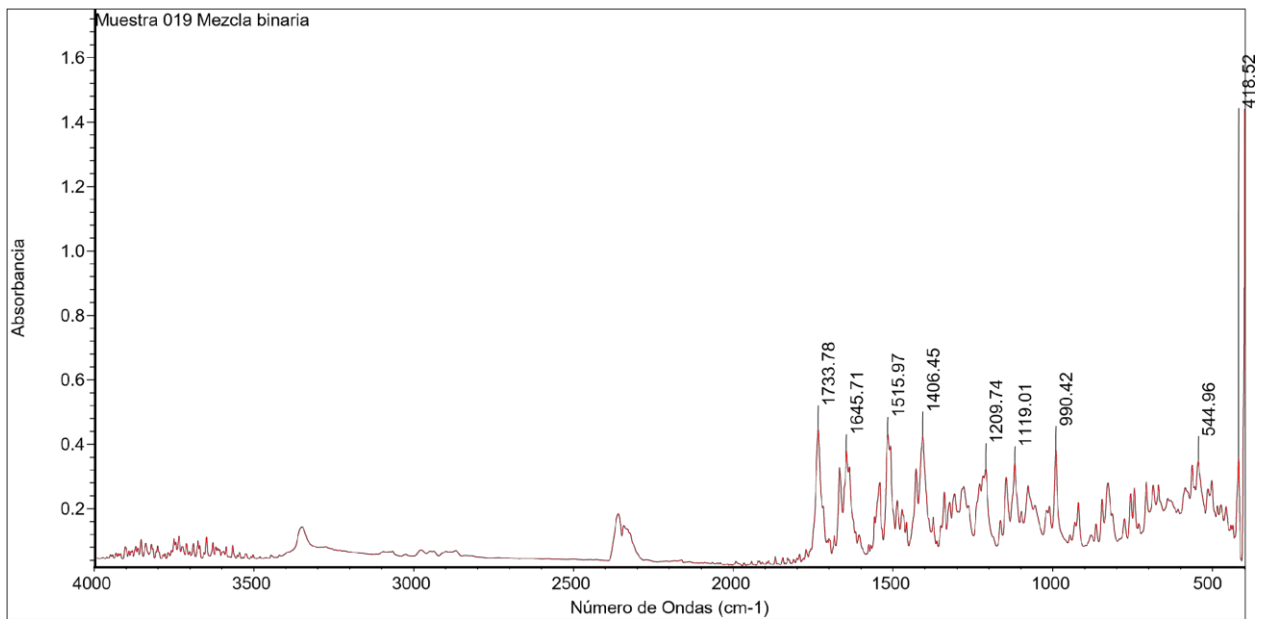
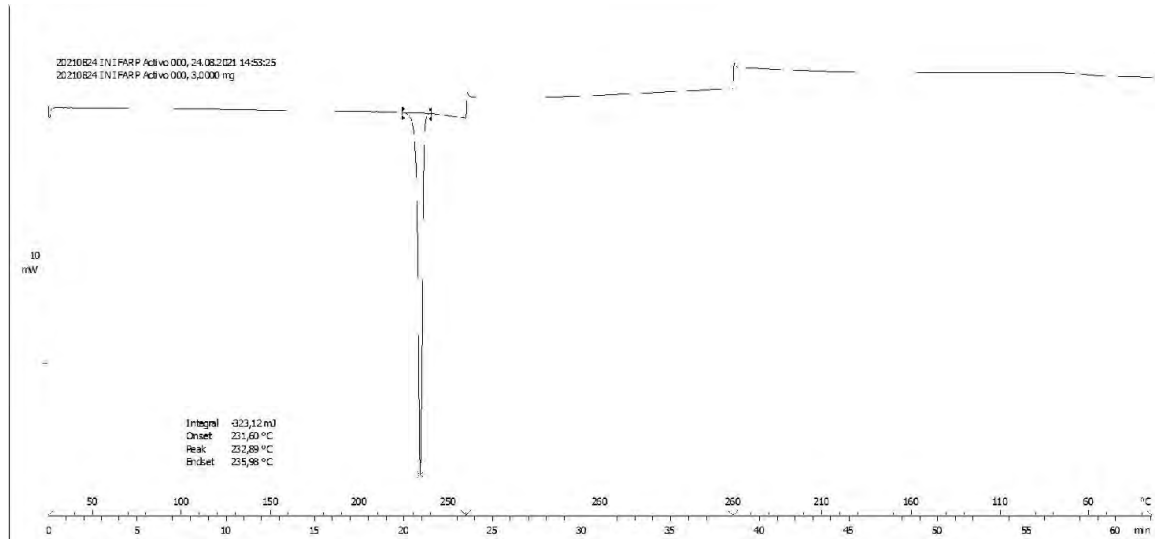


Figura 51B. Análisis de IR de mezcla binaria inicial del principio activo con manitol.

A



B

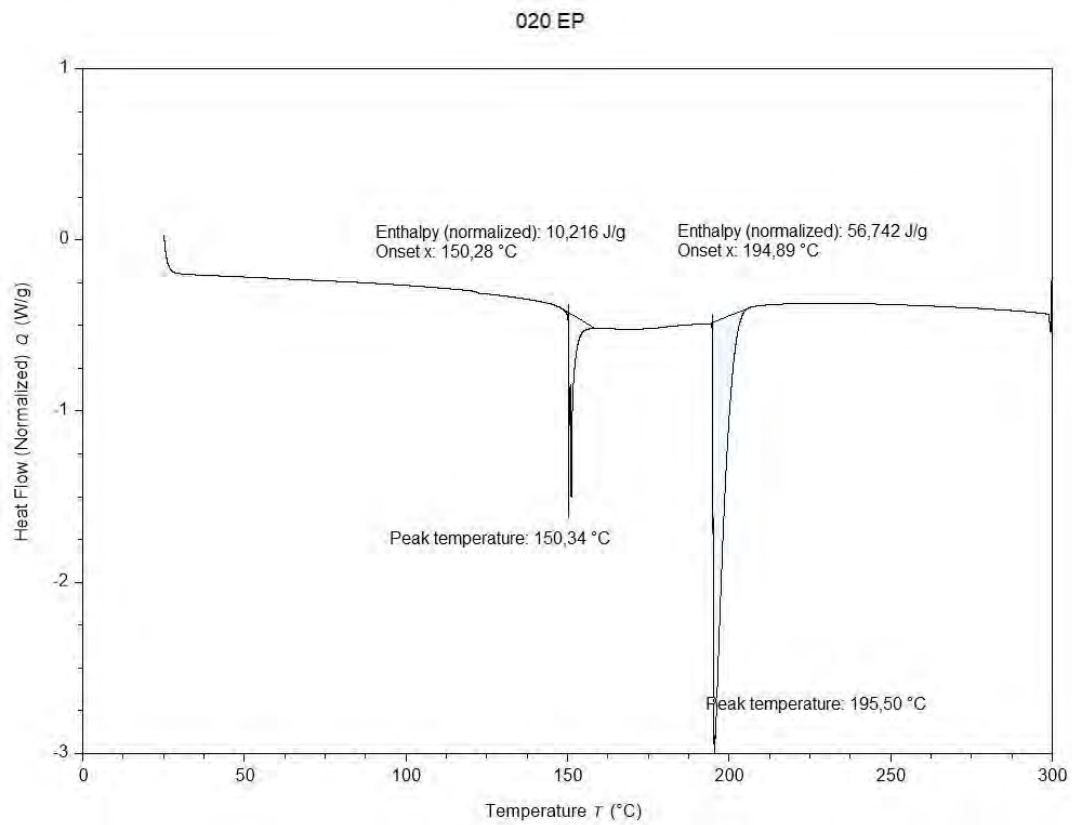
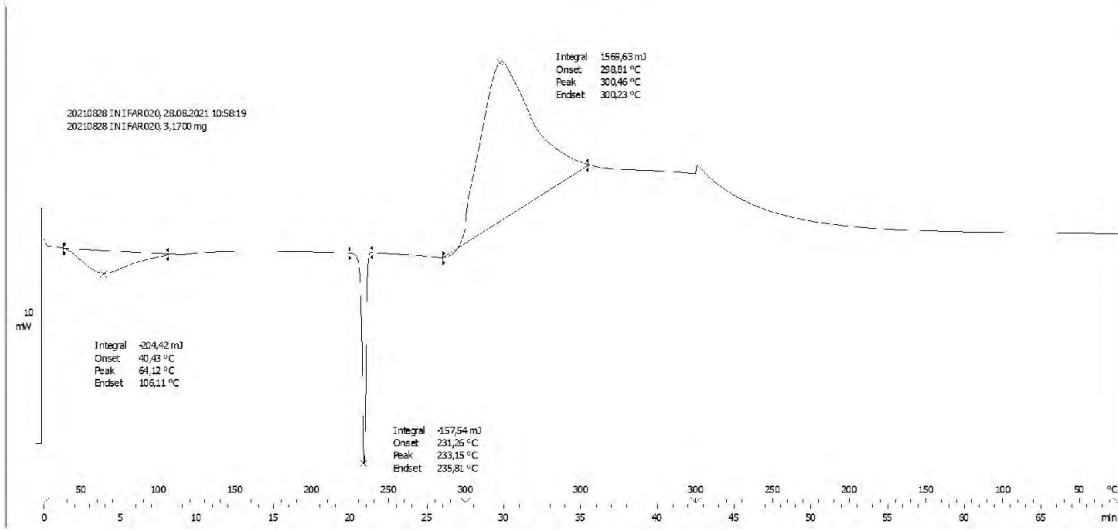


Figura 52A. Análisis de DSC del principio activo (A) y celulosa silicificada (B).

C



D

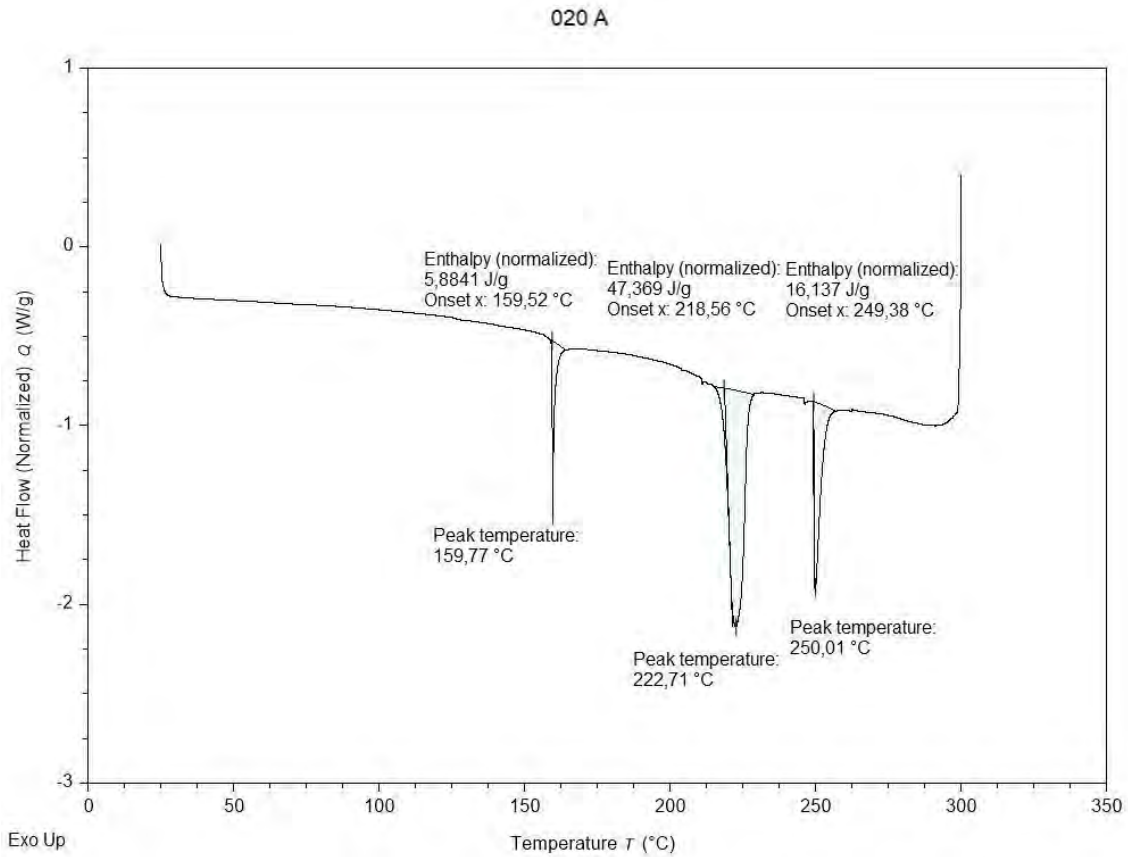
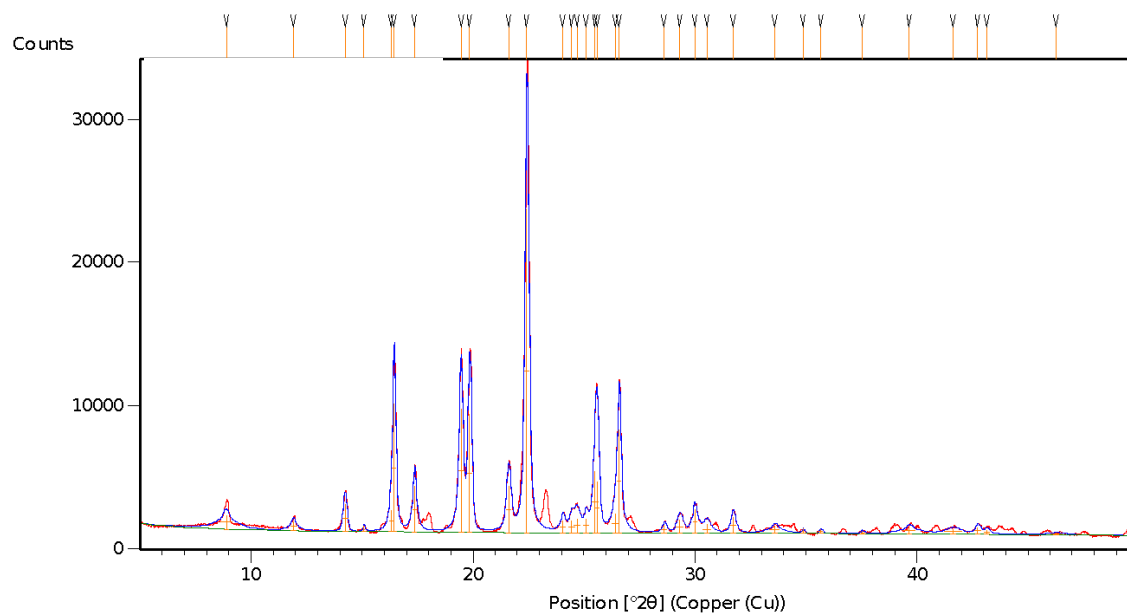


Figura 52B. Análisis de DSC de mezcla binaria inicial del principio activo con celulosa silicificada (C) y mezcla binaria del principio activo con celulosa silicificada EA (D).

A



B

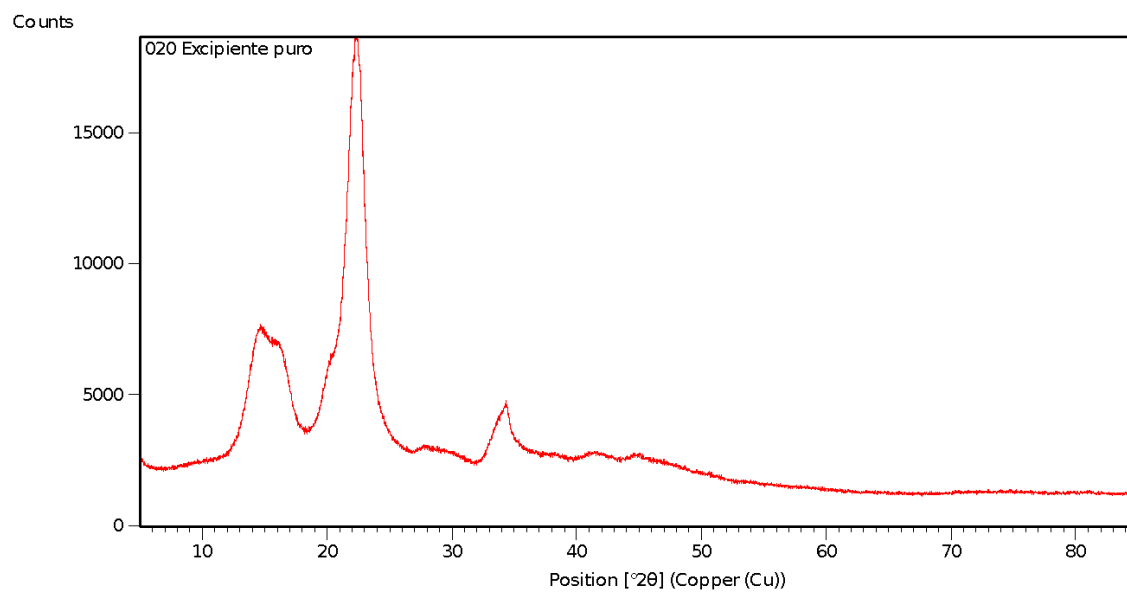
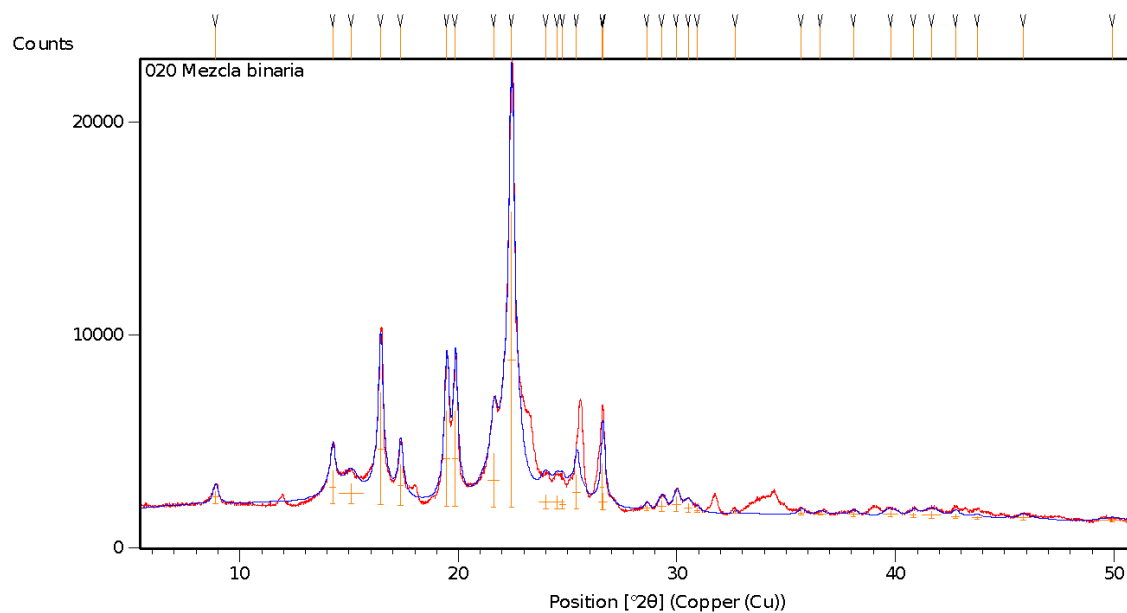


Figura 53A. Análisis de XRD del principio activo (A) y celulosa silicificada (B).

C



D

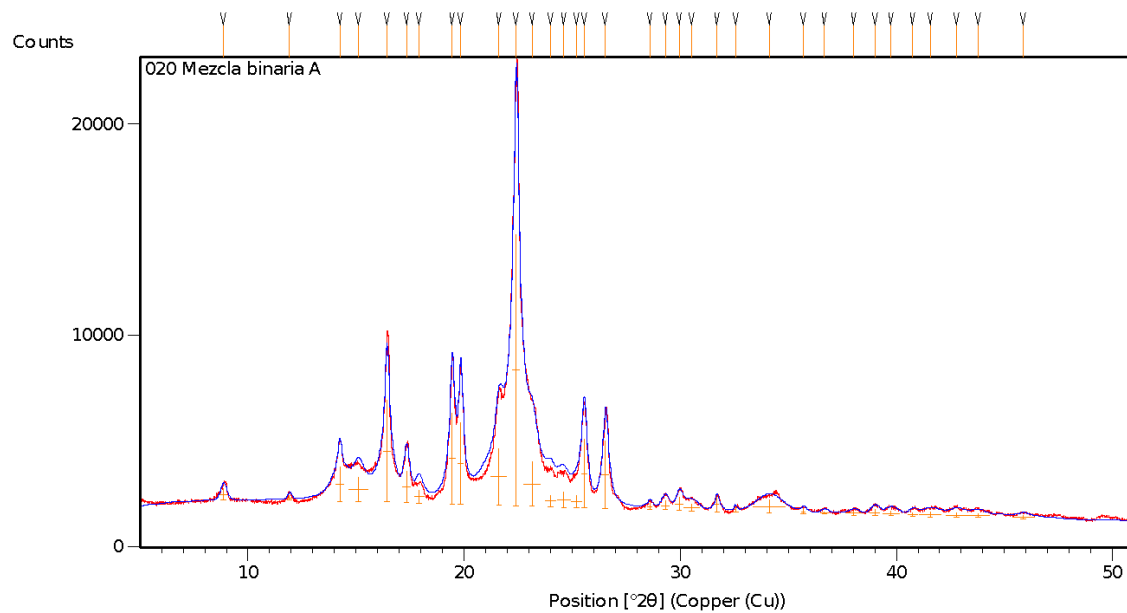
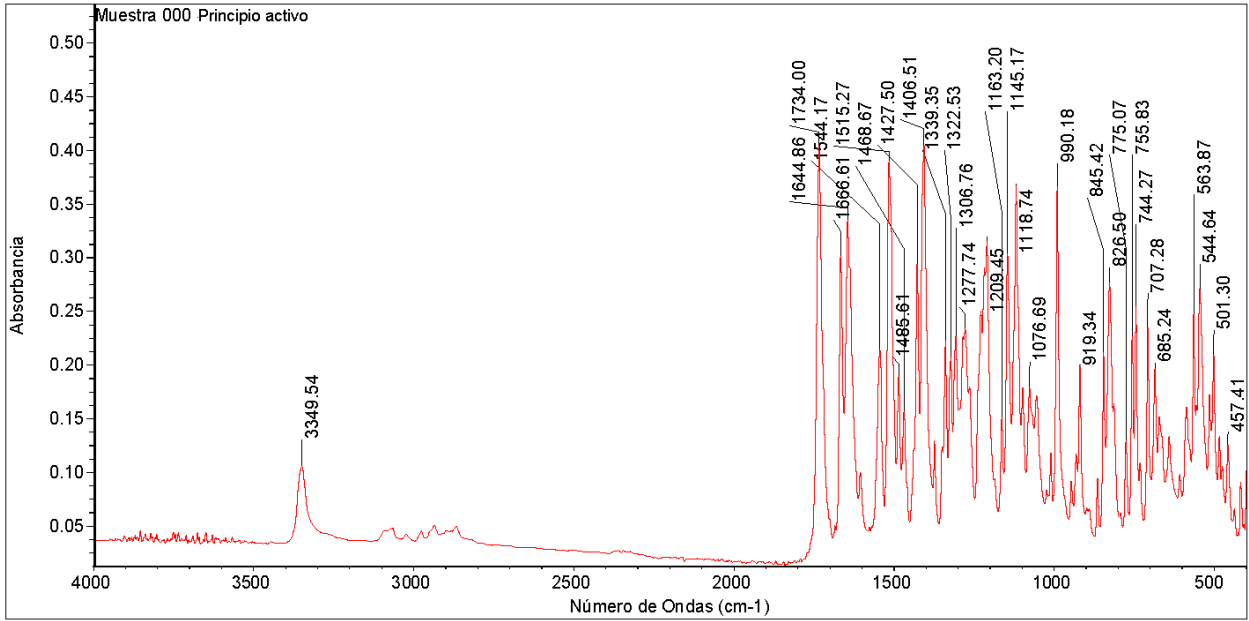


Figura 53B. Análisis de XRD de mezcla binaria inicial del principio activo con celulosa silicificada (C) y mezcla binaria del principio activo con celulosa silicificada EA (D).

A



B

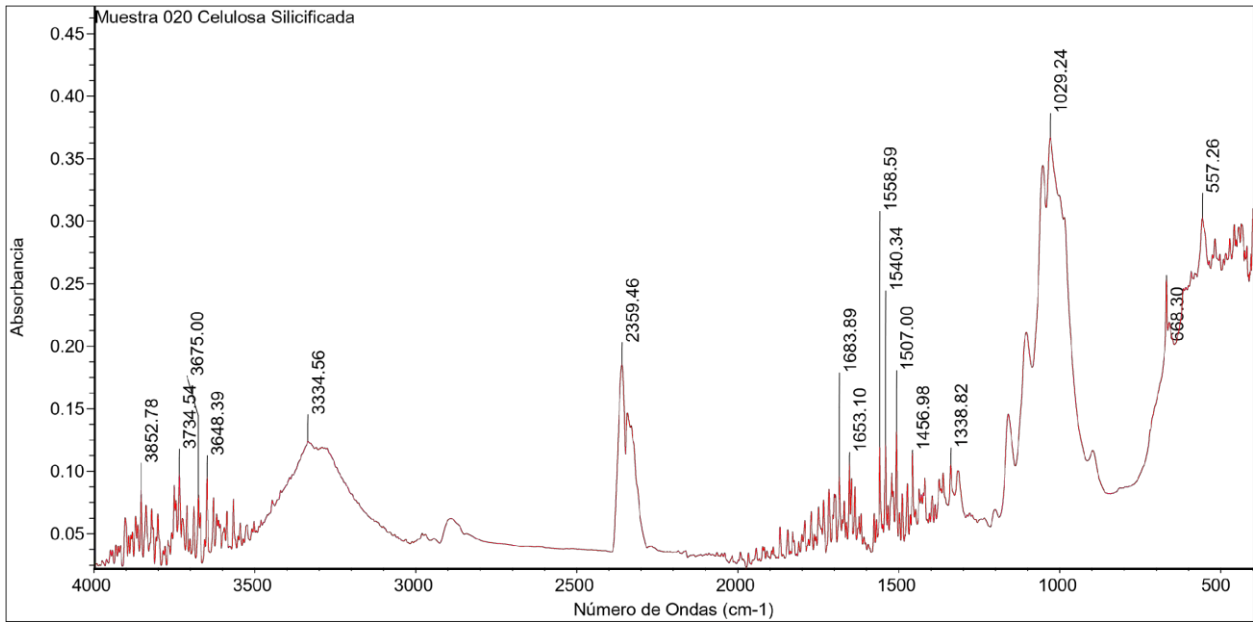


Figura 54A. Análisis de IR del principio activo (A) y celulosa silicificada (B).

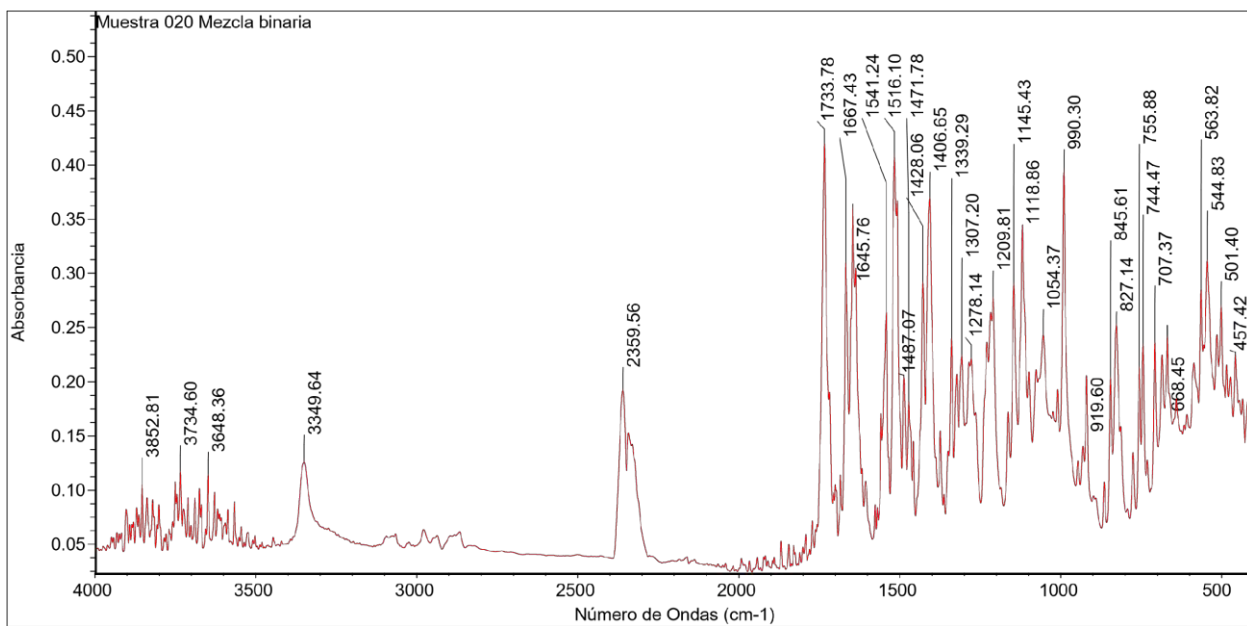
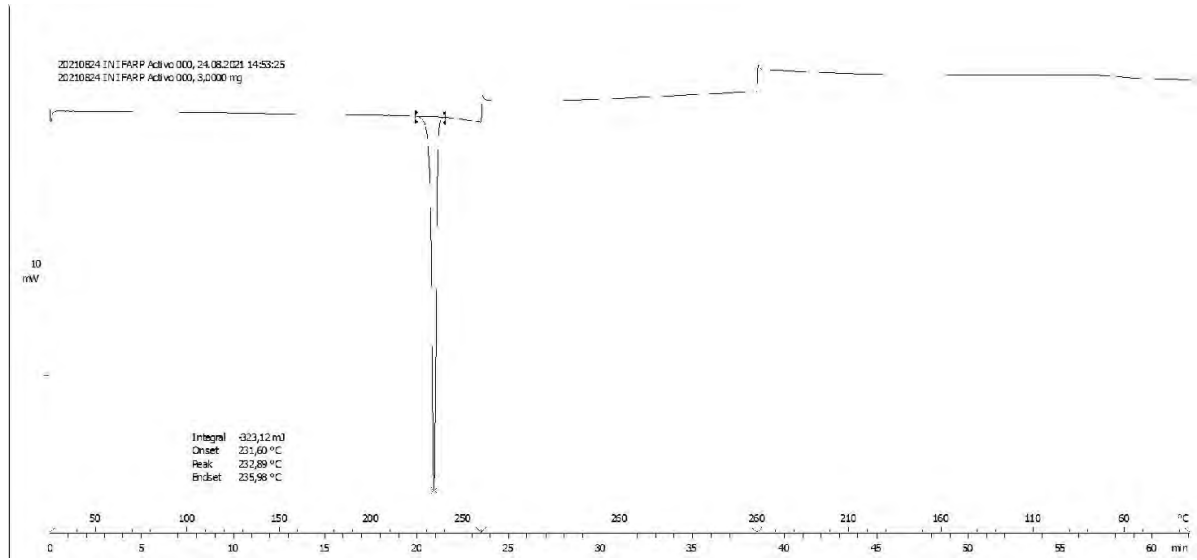


Figura 54B. Análisis de IR de mezcla binaria inicial del principio activo con celulosa silicificada.

A



B

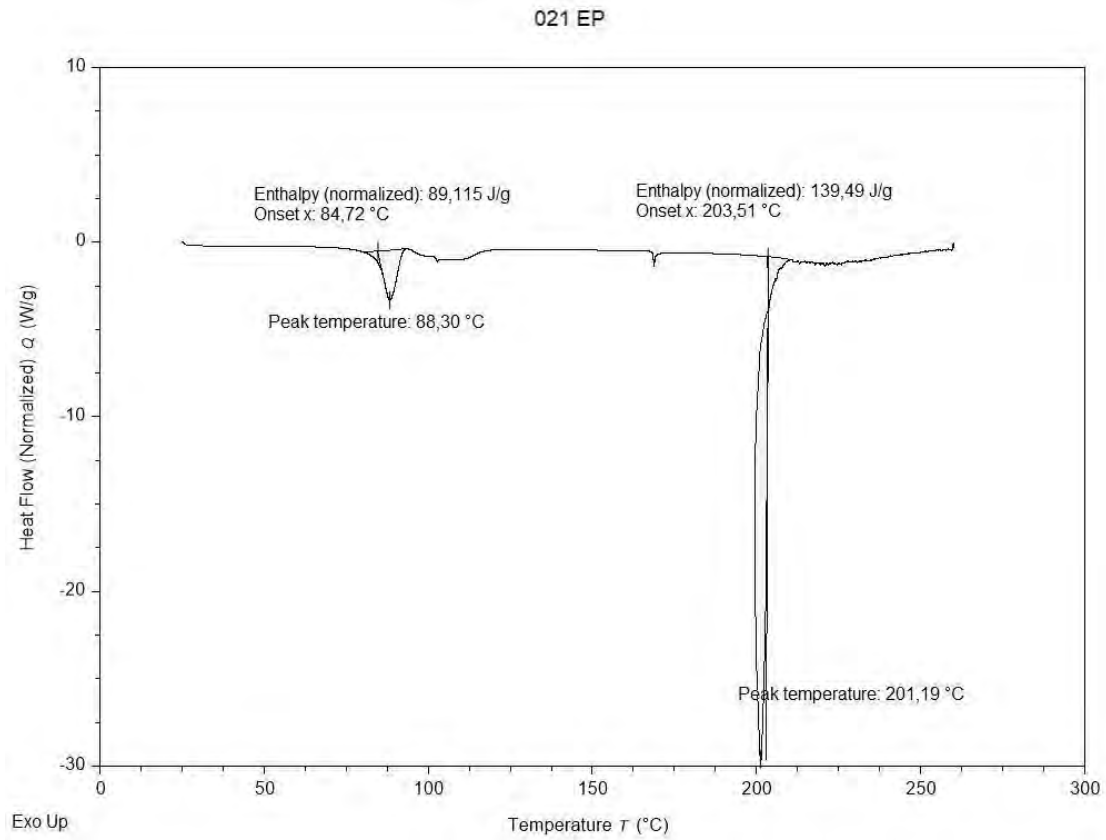
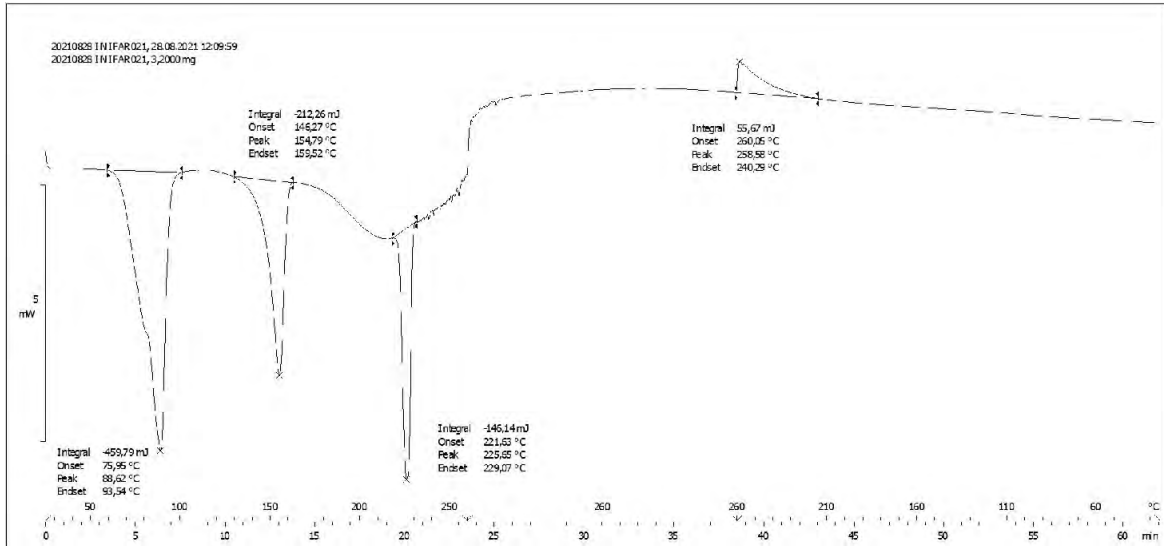


Figura 55A. Análisis de DSC del principio activo (A) y dextratos (B).

C



D

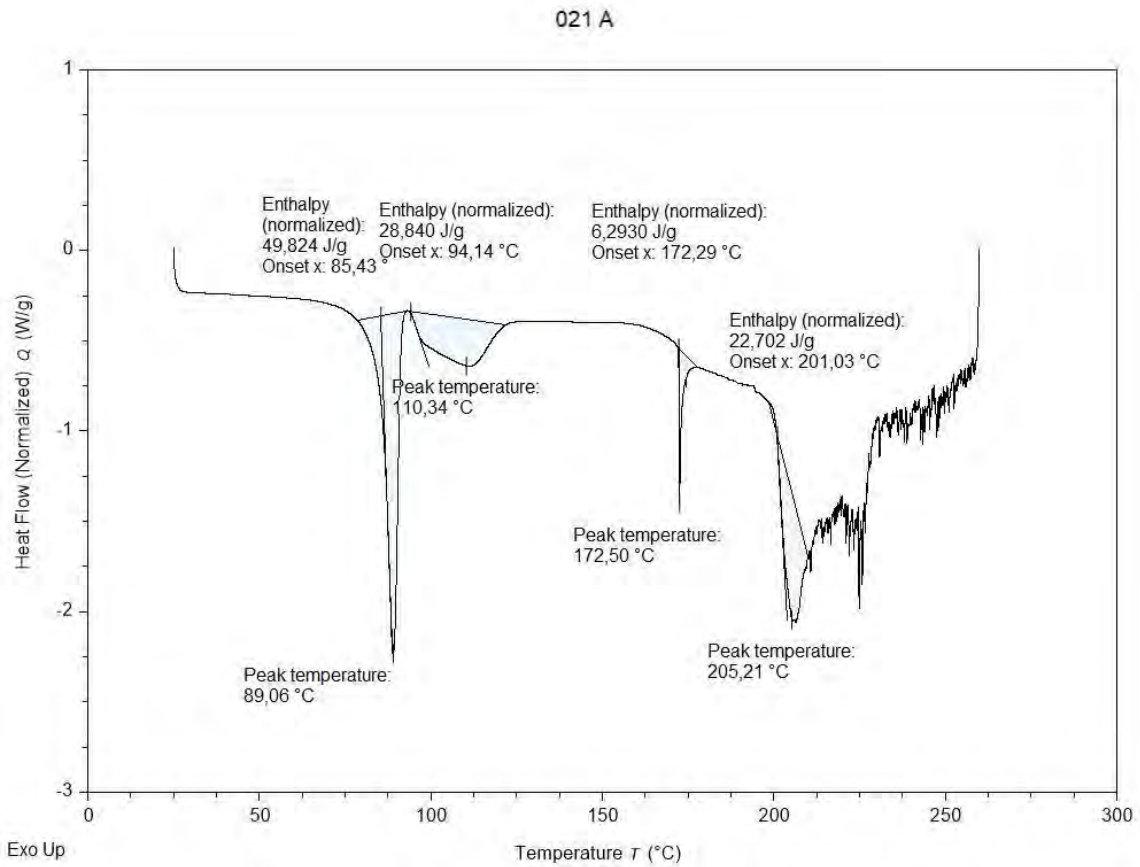
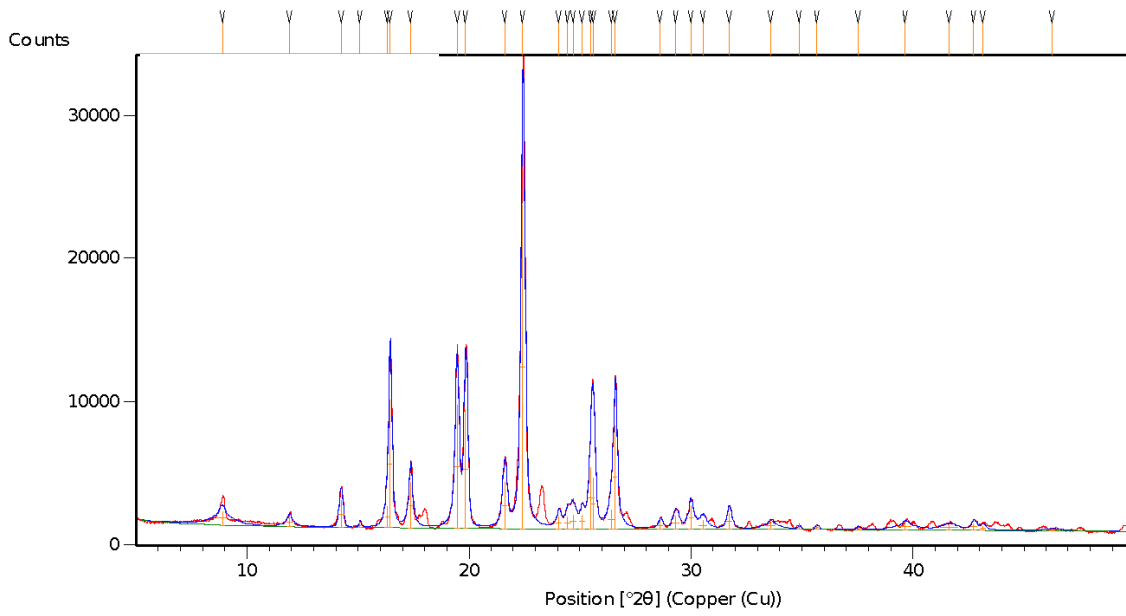


Figura 55B. Análisis de DSC de mezcla binaria inicial del principio activo con dextratos (C) y mezcla binaria del principio activo con dextratos EA (D).

A



B

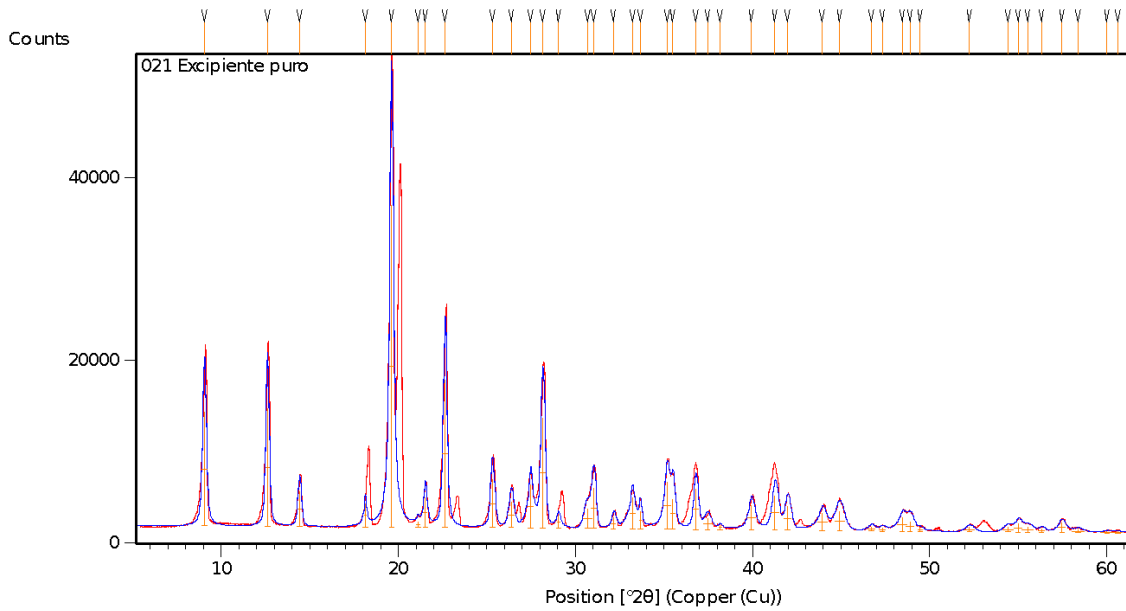
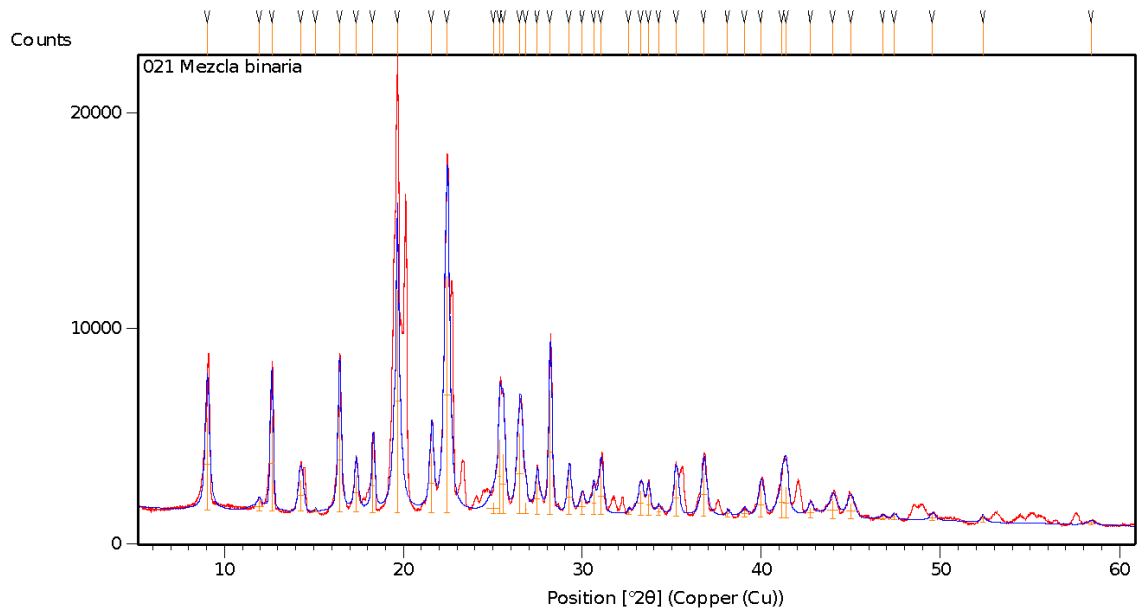


Figura 56A. Análisis de XRD del principio activo (A) y dextratos (B).

C



D

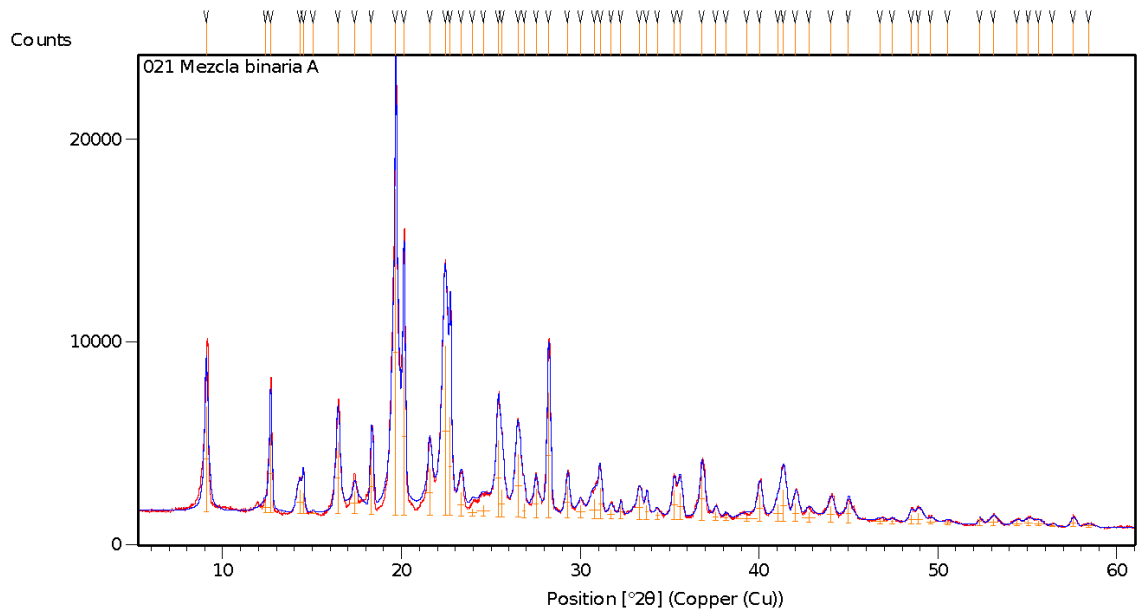
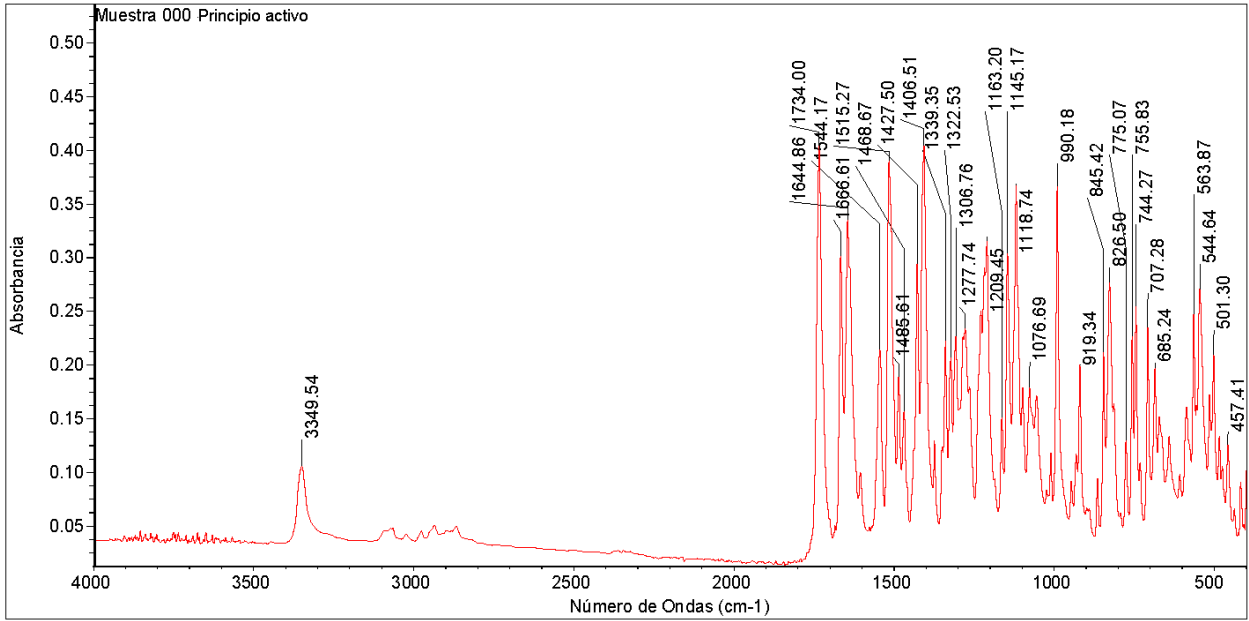


Figura 56B. Análisis de XRD de mezcla binaria inicial del principio activo con dextratos (C) y mezcla binaria del principio activo con dextratos EA (D).

A



B

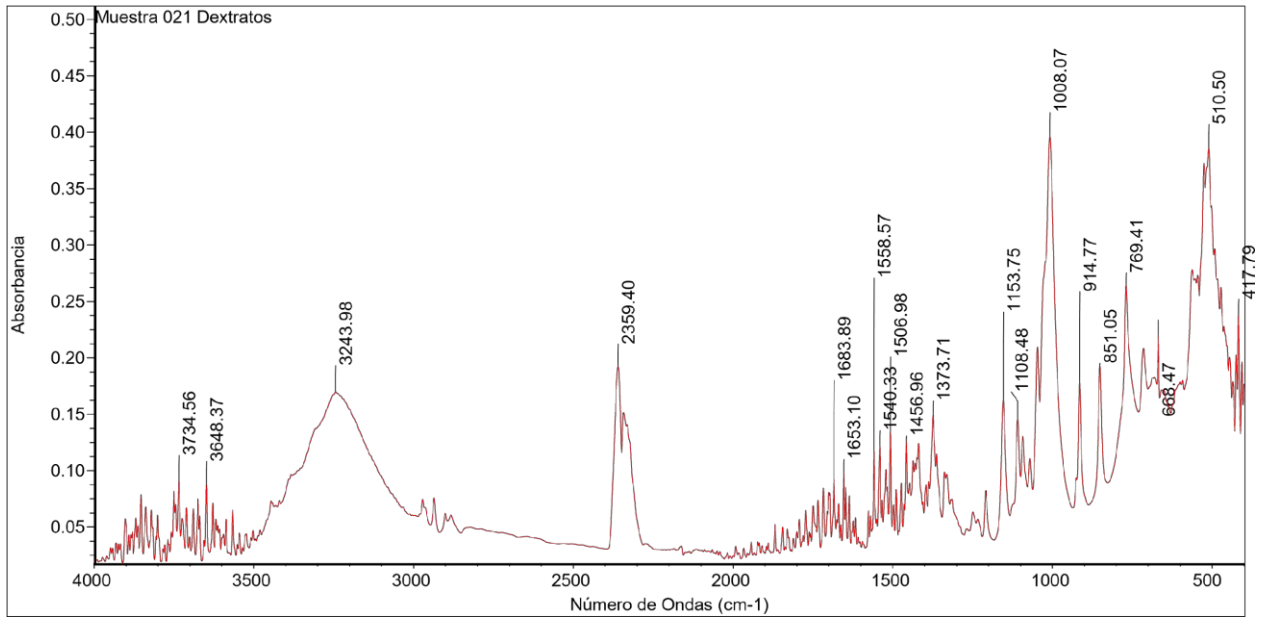


Figura 57A. Análisis de IR del principio activo (A) y dextratos (B).

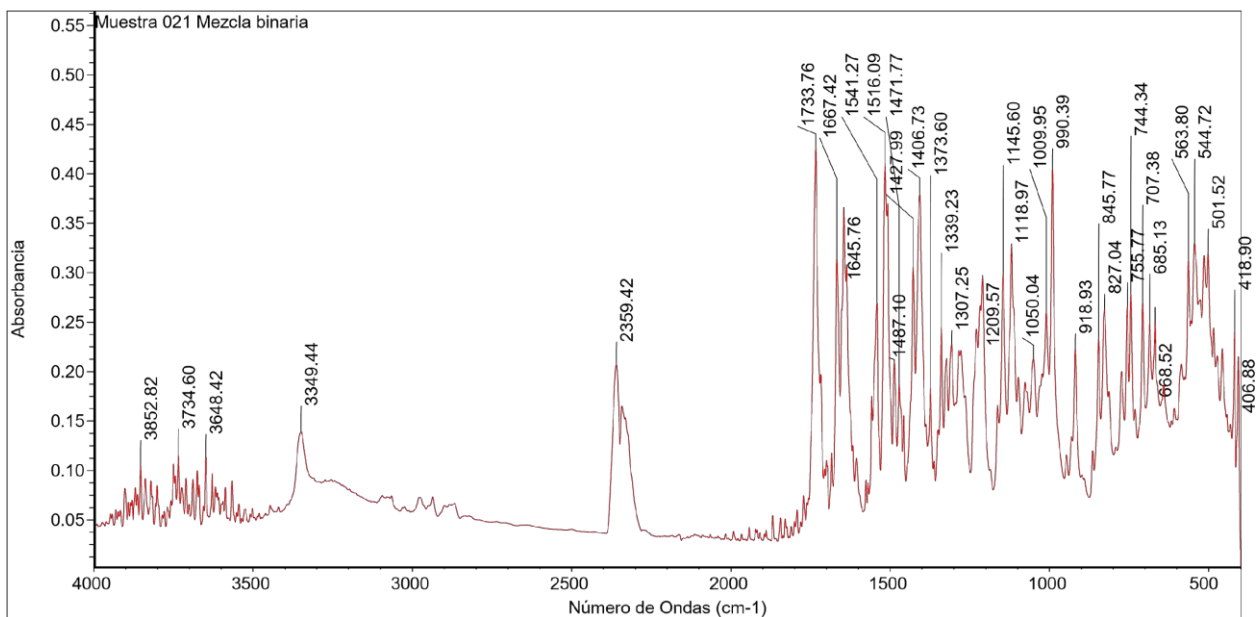
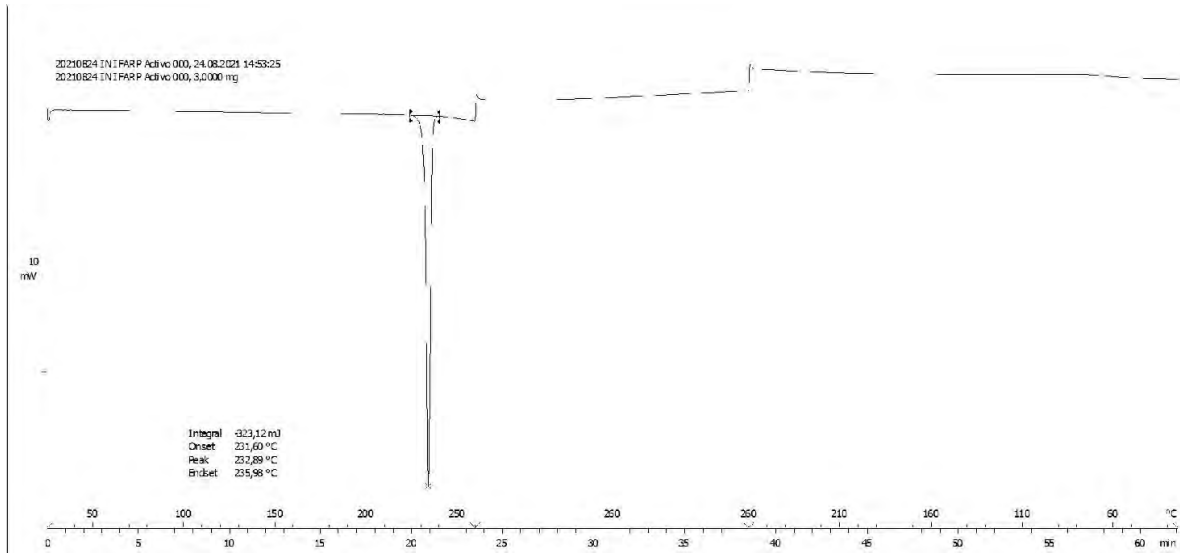


Figura 57B. Análisis de IR de mezcla binaria inicial del principio activo con dextratos.

A



B

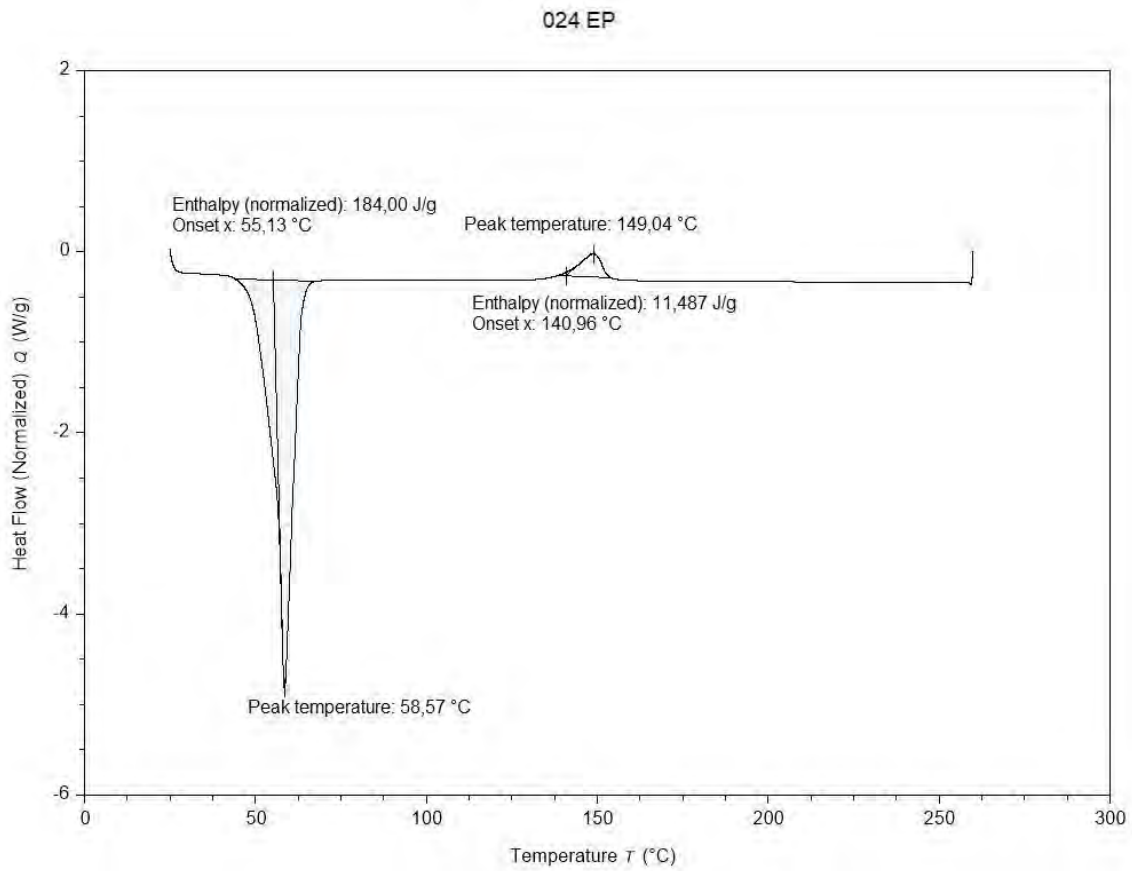
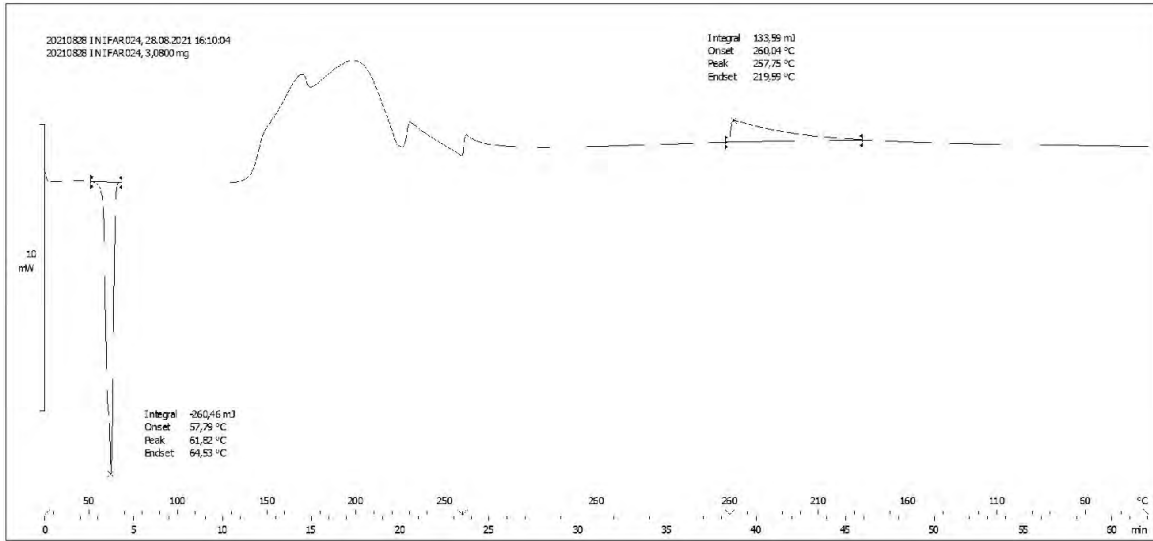


Figura 58A. Análisis de DSC del principio activo (A) y PEG 6000 (B).

C



D

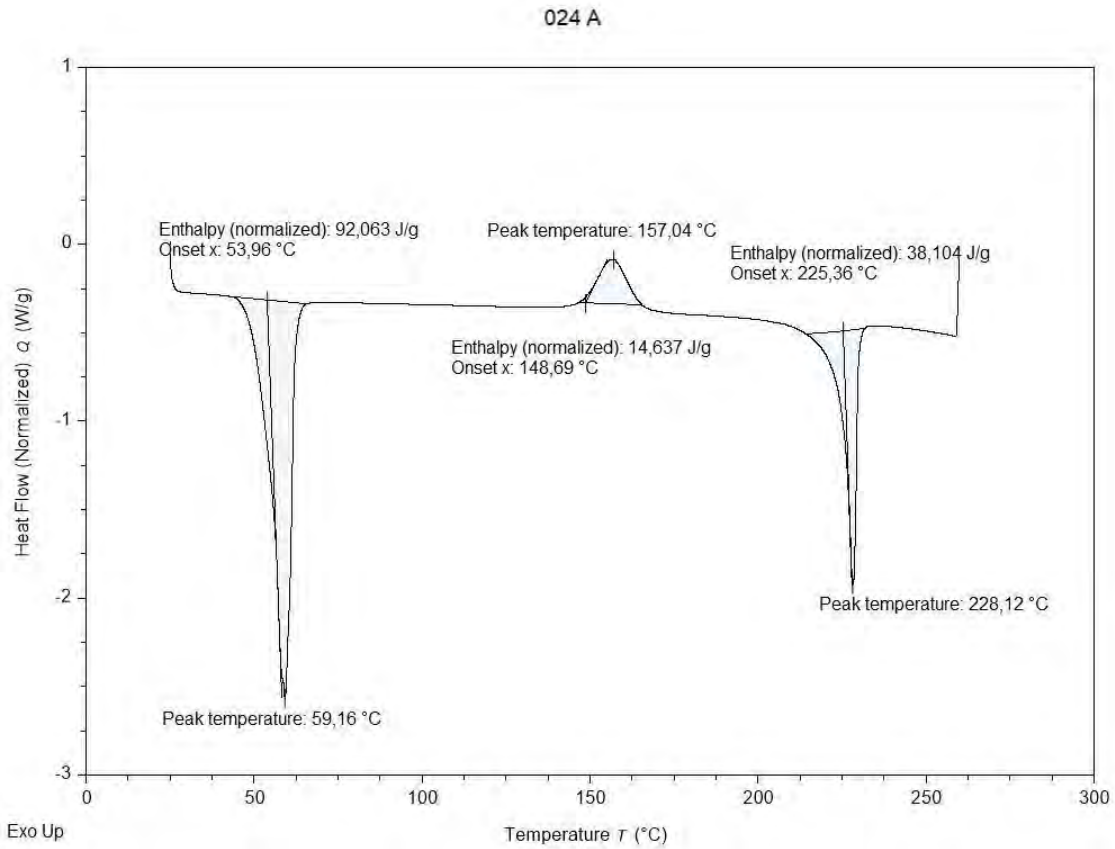
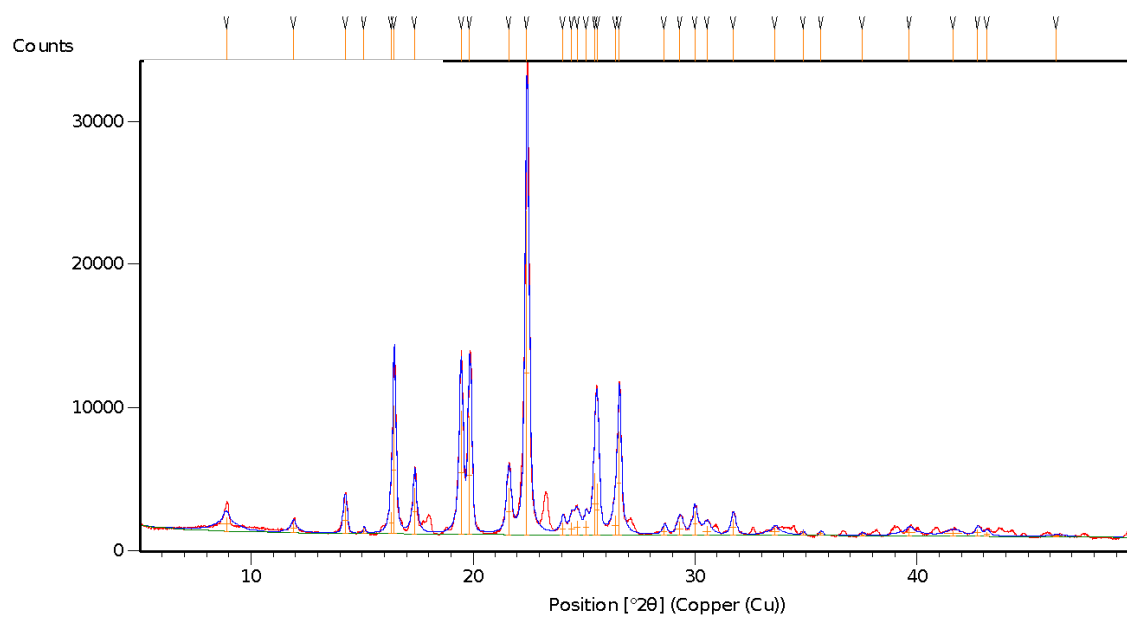


Figura 58B. Análisis de DSC de mezcla binaria inicial del principio activo con PEG 6000 (C) y mezcla binaria del principio activo con PEG 6000 EA (D).

A



B

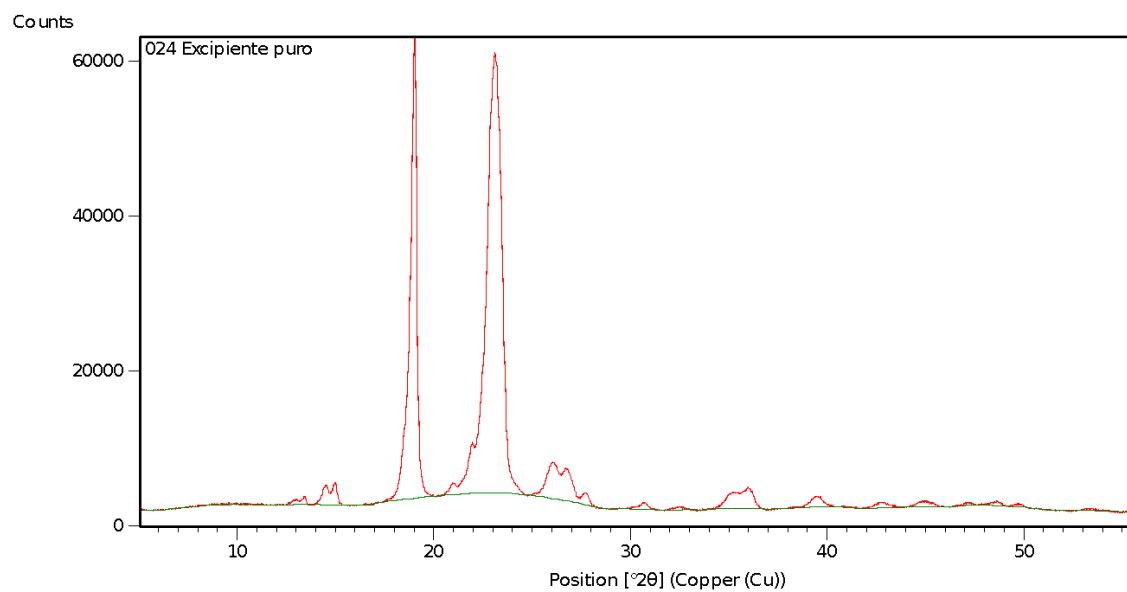
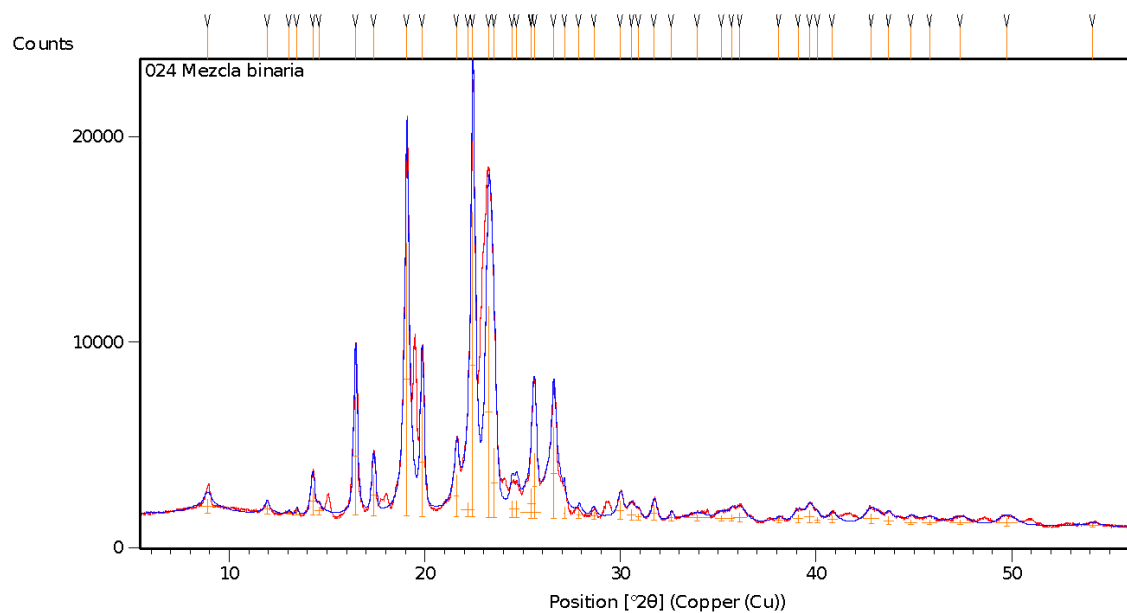


Figura 59A. Análisis de XRD del principio activo (A) y PEG 6000 (B).

C



D

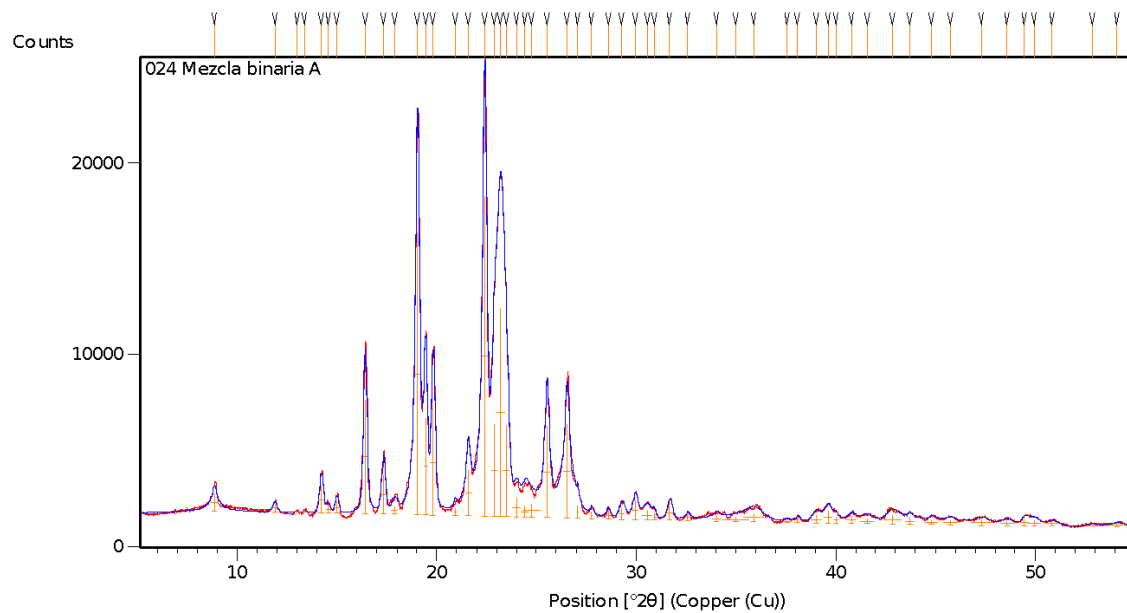
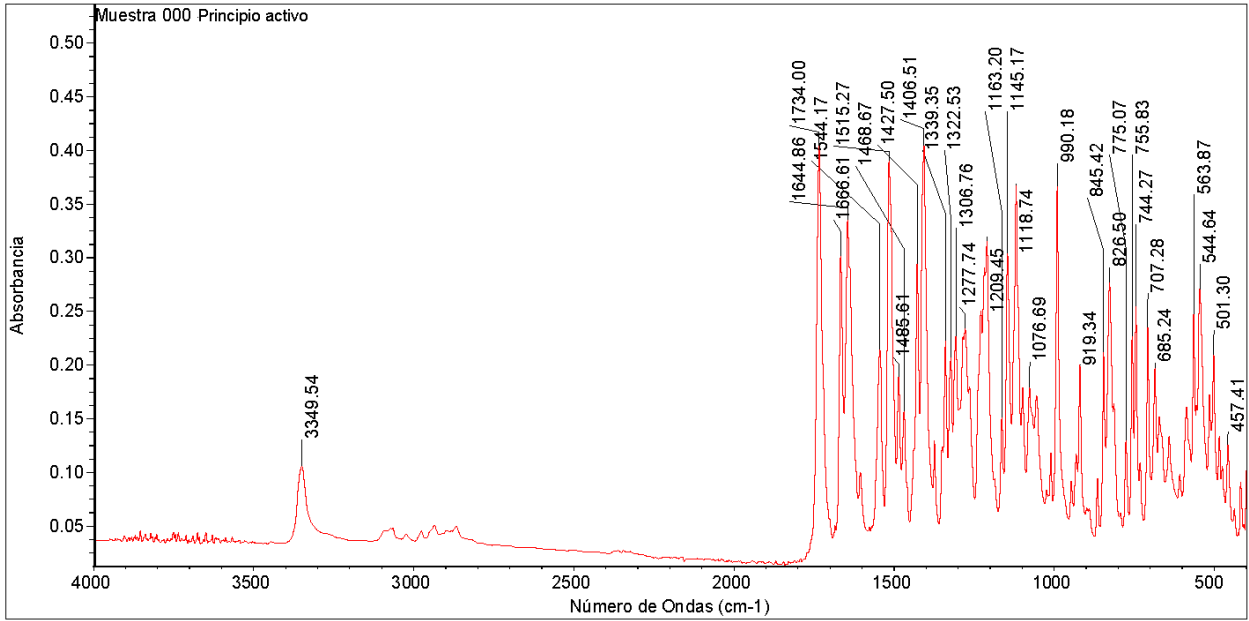


Figura 59B. Análisis de XRD de mezcla binaria inicial del principio activo con PEG 6000 (C) y mezcla binaria del principio activo con PEG 6000 EA (D).

A



B

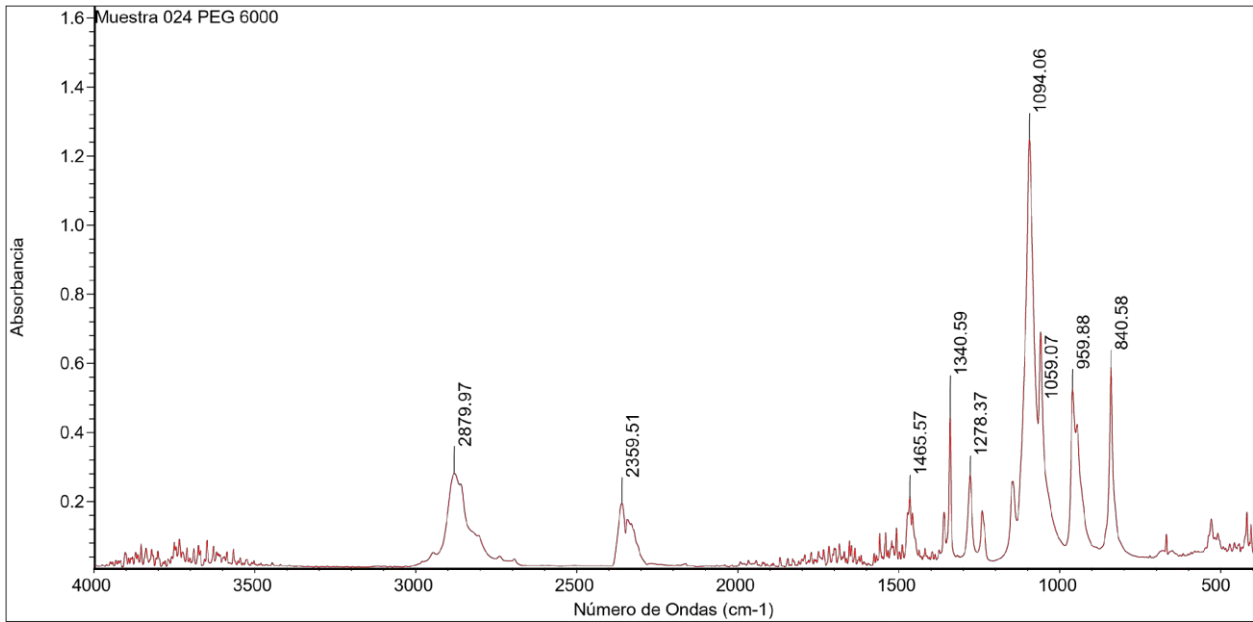


Figura 60A. Análisis de IR del principio activo (A) y PEG 6000 (B).

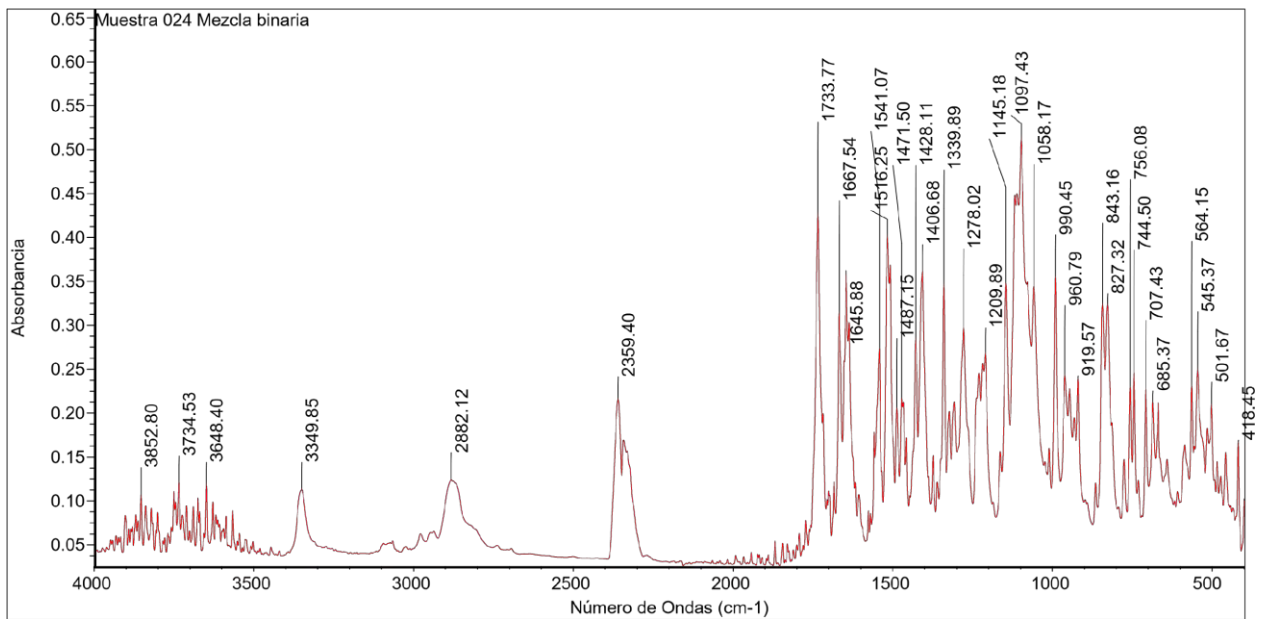


Figura 60B. Análisis de IR de mezcla binaria inicial del principio activo con PEG 6000.

Anexo 2. Puntos de fusión y descomposición de los excipientes utilizados en el análisis de compatibilidad con el principio activo.

Excipiente	Punto de Fusión (°C)	Punto de Descomposición (°C)	Referencia
Celulosa microcristalina	-	260–270	(1)
Estearato de magnesio	126–130	-	(1)
Calcio fosfato dibásico	-	-425	(1)
Polosorbato 80	-21	-	(2)
Lactosa monohidrato	219 (para la beta-lactosa monohidratada)	-	(3)
	201–202 (para la alfa-lactosa monohidratada)	-	(1)
Sodio lauril sulfato	204–207	-	(1)
Copovidona S630	140	-	(1)
Dióxido de sílicio coloidal	1710	-	(4)
Polivinilpirrolidona K30	150	-	(1)
Croscarmelosa sódica	NA	>205	-
Almidón glicolato sódico	-	200	(1)
Sodio esteril Fumarato	196	-	(5)
	-	224–245	(1)
Hidroxipropilmetilcelulosa E5	170–180	225–230	(1)
PEG 400	4–8	-	(1)
Crospovidona	130	-	(6)
Hidroxipropilcelulosa	130	260–275	(1)
Almidón de maíz	256-258	-	(7)
Almidón pregelatinizado	-	-	
Manitol	166–168	-	(1)
Celulosa silicificada	-	260–270	(1)
Dextratos	Glucosa monohidrato (83)	-	(1)
	Oligosacáridos de almidón	-	-
PEG 6000	55–63	-	(1)

Referencias del Anexo 2

1. Rowe R, Sheskey P, Owen S. Handbook of Pharmaceutical Excipients [Internet]. 5th ed. Great Britain: Butler & Tanner, Frome; 2006 [Accesado el 19 Noviembre 2021]. Disponible en: <https://gmpua.com/RD/RD/HandbookPharmaceutical%20Excipients.pdf>
2. Tween 80 [Internet]. Chemsr.com. 2021 [Accesado el 19 Noviembre 2021]. Disponible en: https://www.chemsrc.com/en/cas/9005-65-6_260438.html
3. [Internet]. Insumos-labcentral.unlu.edu.ar. 2021 [Accesado el 19 Noviembre 2021]. Disponible en: <http://www.insumos-labcentral.unlu.edu.ar/sites/www.insumos-labcentral.unlu.edu.ar/files/site/Lactosa%201%20H2O.pdf>
4. Silicon Dioxide - Colloidal Silicon Dioxide Powder Wholesale Trader from Ahmedabad [Internet]. IndiaMART.com. 2021 [Accesado el 19 Noviembre 2021]. Disponible en: <https://www.indiamart.com/sunchemicals-ahmedabad/silicon-dioxide.html>
5. 4070-80-8 | Sodium Stearyl Fumarate | (2E) [Internet]. <https://www.trc-canada.com>. 2021 [Accesado el 19 Noviembre 2021]. Disponible en: <https://www.trc-canada.com/product-detail/?S670950>
6. Crospovidone [Internet]. Chembk.com. 2021 [Accesado el 19 Noviembre 2021]. Disponible en: <https://www.chembk.com/en/chem/Crospovidone>.
7. Corn Starch Properties, Molecular Formula, Applications - WorldOfChemicals [Internet]. Worldofchemicals.com. 2021 [Accesado el 19 Noviembre 2021]. Disponible en: <https://www.worldofchemicals.com/chemicals/chemical-properties/corn-starch.html>

Anexo 3. Datos para el análisis de distribución de tamaño de partículas de los lotes realizados

Número de Mesh	Abertura a malla (μm)	Lote 1				Lote 2				Lote 3				Lote 4			
		Masa retenida (g)	Fración retenida	Fración retenida acumulada	Fración pasante acumulada	Masa retenida (g)	Fración retenida f(x)	Fración retenida acumulada f(x)	Fración pasante acumulada	Masa retenida (g)	Fración retenida f(x)	Fración retenida acumulada f(x)	Fración pasante acumulada	Masa retenida (g)	Fración retenida f(x)	Fración retenida acumulada f(x)	Fración pasante acumulada
20	850	0,2	0,00	0,00	1,00	0,2	0,00	0,00	1,00	0,00	0,00	1,00	0,00	0,00	0,00	1,00	0,00
30	600	0,6	0,01	0,01	0,99	0,6	0,01	0,01	0,99	0,01	0,01	0,99	0,01	0,01	0,01	0,99	0,01
40	425	2,2	0,04	0,05	0,95	3,2	0,06	0,07	0,93	0,03	0,04	0,96	0,03	0,02	0,03	0,97	0,02
60	250	7	0,13	0,18	0,82	9,2	0,17	0,24	0,76	0,11	0,15	0,85	0,11	0,07	0,10	0,90	0,07
80	180	6,6	0,12	0,30	0,70	6,8	0,12	0,37	0,63	0,11	0,26	0,74	0,11	0,08	0,18	0,82	0,08
120	125	8,2	0,15	0,45	0,55	8,4	0,15	0,52	0,48	0,16	0,42	0,58	0,16	0,14	0,32	0,68	0,14
140	106	5,4	0,10	0,55	0,45	5	0,09	0,61	0,39	0,11	0,53	0,47	0,11	0,11	0,43	0,57	0,11
170	90	4,6	0,08	0,64	0,36	4	0,07	0,68	0,32	0,09	0,62	0,38	0,09	0,09	0,52	0,48	0,09
200	75	4,6	0,08	0,72	0,28	4,2	0,08	0,76	0,24	0,09	0,72	0,28	0,09	0,10	0,63	0,37	0,10
Colector	-	15,4	0,28	1,00	0,00	13	0,24	1,00	0,00	0,28	1,00	0,00	0,28	0,00	0,00	1,00	0,00

Anexo 4. Resultados de espesor, diámetro y dureza de los lotes 1, 2, 3 y 4.

Muestra	Peso (mg)	Espesor (mm)	Dureza (kp)	Diámetro (mm)
1	147	3,45	9,30	6,94
2	147	3,49	9,70	6,95
3	153	3,52	11,20	6,95
4	147	3,47	9,80	6,95
5	153	3,52	10,70	6,95
6	153	3,52	11,40	6,95
7	152	3,51	10,20	6,95
8	152	3,53	10,80	6,95
9	150	3,48	9,70	6,95
10	148	3,48	10,80	6,95
11	153	3,53	12,00	6,95
12	150	3,51	10,20	6,94
13	150	3,49	10,50	6,95
14	153	3,53	11,10	6,95
15	149	3,49	10,90	6,94
16	152	3,52	11,10	6,95
17	147	3,50	9,60	6,94
18	151	3,51	10,10	6,95
19	153	3,52	10,90	6,95
20	155	3,56	11,20	6,95
Promedio	151	3,51	10,56	6,95
Máximo	155	3,56	12,00	6,95
Mínimo	147	3,45	9,30	6,95
RSD (%)	1,68	0,72	6,73	0,05

Anexo 5. Pruebas de calidad y desempeño realizadas a los lotes 1, 2, 3 y 4.

Tabla 1. Pruebas de calidad y desempeño realizadas al lote 1

Determinación	Especificaciones	Resultado																																			
Identificación	El tiempo de retención del pico principal en el cromatograma de la muestra corresponde al del estándar en la preparación de la Valoración.	Conforme																																			
Valoración	<table border="0"> <tr> <td>13,5</td> <td>a</td> <td>16,5</td> <td>mg/ tableta</td> <td>14,9</td> </tr> <tr> <td></td> <td></td> <td></td> <td>Desv est=</td> <td>0,0</td> </tr> <tr> <td></td> <td></td> <td></td> <td>DSR=</td> <td>0,2</td> </tr> <tr> <td colspan="5">Especificación (%):</td> </tr> <tr> <td>90,0</td> <td>a</td> <td>110,0</td> <td>% Etiquetado</td> <td>99,1</td> </tr> <tr> <td></td> <td></td> <td></td> <td>Desv esta=</td> <td>0,2</td> </tr> <tr> <td></td> <td></td> <td></td> <td>DSR=</td> <td>0,2</td> </tr> </table>	13,5	a	16,5	mg/ tableta	14,9				Desv est=	0,0				DSR=	0,2	Especificación (%):					90,0	a	110,0	% Etiquetado	99,1				Desv esta=	0,2				DSR=	0,2	
13,5	a	16,5	mg/ tableta	14,9																																	
			Desv est=	0,0																																	
			DSR=	0,2																																	
Especificación (%):																																					
90,0	a	110,0	% Etiquetado	99,1																																	
			Desv esta=	0,2																																	
			DSR=	0,2																																	
Disolución	Q (%) = 75	Nivel: S1	N°	%																																	
	Nivel	Nº muestras	Criterio de aceptación																																		
	S1	6	Cada Tableta no es menor que Q+5%																																		
			1.	98																																	
			2.	92																																	
			3.	94																																	
		4.	95																																		
		5.	93																																		
	S2	6	El promedio de las 12 Tabletas (S1+S2) es igual o mayor que "Q" y ninguna Tableta es menor a "Q" -15																																		
		Promedio		95																																	
		Máximo		98																																	
		Mínimo		92																																	
Uniformidad de Contenido	<table border="0"> <tr> <td></td> <td>Promedio</td> <td>99,3</td> </tr> <tr> <td>AV≤15</td> <td>DSR=</td> <td>1,2</td> </tr> <tr> <td></td> <td>AV</td> <td>4,6</td> </tr> </table>		Promedio	99,3	AV≤15	DSR=	1,2		AV	4,6																											
	Promedio	99,3																																			
AV≤15	DSR=	1,2																																			
	AV	4,6																																			

Tabla 2. Pruebas de calidad y desempeño realizadas al lote 2

Determinación	Especificaciones	Resultado
Identificación	El tiempo de retención del pico principal en el cromatograma de la muestra corresponde al del estándar en la preparación de la Valoración.	Conforme
Valoración	<p>13,5 a 16,5 mg/ tableta</p> <p>Desv esta= 0,1</p> <p>Especificación (%): DSR= 0,3</p> <p>90,0 a 110,0</p> <p>% Etiquetado 97,9</p> <p>Desv esta= 0,3</p> <p>DSR= 0,3</p>	
Disolución	<p>Q (%) = 75</p> <p>Nivel N° muestras Criterio de aceptación</p> <p>S1 6 Cada Tableta no es menor que Q+5%</p> <p>S2 6 El promedio de las 12 Tabletas (S1+S2) es igual o mayor que "Q" y ninguna Tableta es menor a "Q" -15</p>	<p>Nivel: S1 N° %</p> <p>1. 95</p> <p>2. 92</p> <p>3. 93</p> <p>4. 92</p> <p>5. 93</p> <p>6. 94</p> <p>Promedio 93</p> <p>Máximo 95</p> <p>Mínimo 92</p>
Uniformidad de Contenido	<p>Promedio</p> <p>AV≤15 DSR=</p> <p>AV</p>	<p>98,2</p> <p>2,1</p> <p>4,5</p>

Tabla 3. Pruebas de calidad y desempeño realizadas al lote 3

Determinación	Especificaciones			Resultado		
Identificación	El tiempo de retención del pico principal en el cromatograma de la muestra corresponde al del estándar en la preparación de la Valoración.			Conforme		
Valoración	13,5	a	16,5	mg/ tableta	15,1	
	Especificación (%):			Desv esta=	0,1	
	90,0	a	110,0	DSR=	0,9	
				% Etiquetado	100,8	
				Desv Estan=	0,9	
			DSR=	0,9		
Disolución	Q (%) = 75			Nivel: S1	N°	%
	Nivel	Nº muestras	Criterio de aceptación			
	S1	6	Cada Tableta no es menor que Q+5%			1. 95
						2. 95
						3. 97
						4. 96
						5. 95
S2	6	El promedio de las 12 Tabletas (S1+S2) es igual o mayor que "Q" y ninguna Tableta es menor a "Q" -15			6. 96	
			Promedio		96	
			Máximo		97	
			Mínimo		95	
Uniformidad de Contenido				Promedio	100,8	
	AV≤15			DSR=	1,6	
				AV	4,4	

Tabla 4. Pruebas de calidad y desempeño realizadas al lote 4

Determinación	Especificaciones	Resultado																																																																		
Identificación	El tiempo de retención del pico principal en el cromatograma de la muestra corresponde al del estándar en la preparación de la Valoración.	Conforme																																																																		
Valoración	<table border="0"> <tr> <td>13,5</td> <td>a</td> <td>16,5</td> <td>mg/ tableta</td> <td>14,9</td> </tr> <tr> <td></td> <td></td> <td></td> <td>Desv esta=</td> <td>0,1</td> </tr> <tr> <td></td> <td></td> <td></td> <td>DSR=</td> <td>0,6</td> </tr> <tr> <td>Especificación (%):</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>90,0</td> <td>a</td> <td>110,0</td> <td>% Etiquetado</td> <td>99,4</td> </tr> <tr> <td></td> <td></td> <td></td> <td>Desv Estan=</td> <td>0,6</td> </tr> <tr> <td></td> <td></td> <td></td> <td>DSR=</td> <td>0,6</td> </tr> </table>	13,5	a	16,5	mg/ tableta	14,9				Desv esta=	0,1				DSR=	0,6	Especificación (%):					90,0	a	110,0	% Etiquetado	99,4				Desv Estan=	0,6				DSR=	0,6																																
13,5	a	16,5	mg/ tableta	14,9																																																																
			Desv esta=	0,1																																																																
			DSR=	0,6																																																																
Especificación (%):																																																																				
90,0	a	110,0	% Etiquetado	99,4																																																																
			Desv Estan=	0,6																																																																
			DSR=	0,6																																																																
Disolución	<table border="0"> <tr> <td colspan="3">Q (%) = 75</td> <td>Nivel: S1</td> <td>N°</td> <td>%</td> </tr> <tr> <td>Nivel</td> <td>Nº muestras</td> <td>Criterio de aceptación</td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>S1</td> <td>6</td> <td>Cada Tableta no es menor que Q+5%</td> <td></td> <td></td> <td>1. 93</td> </tr> <tr> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td>2. 96</td> </tr> <tr> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td>3. 95</td> </tr> <tr> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td>4. 95</td> </tr> <tr> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td>5. 96</td> </tr> <tr> <td>S2</td> <td>6</td> <td>El promedio de las 12 Tabletas (S1+S2) es igual o mayor que "Q" y ninguna Tableta es menor a "Q" -15</td> <td>Promedio</td> <td></td> <td>6. 97</td> </tr> <tr> <td></td> <td></td> <td></td> <td>Máximo</td> <td></td> <td>95</td> </tr> <tr> <td></td> <td></td> <td></td> <td>Mínimo</td> <td></td> <td>97</td> </tr> <tr> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td>93</td> </tr> </table>	Q (%) = 75			Nivel: S1	N°	%	Nivel	Nº muestras	Criterio de aceptación				S1	6	Cada Tableta no es menor que Q+5%			1. 93						2. 96						3. 95						4. 95						5. 96	S2	6	El promedio de las 12 Tabletas (S1+S2) es igual o mayor que "Q" y ninguna Tableta es menor a "Q" -15	Promedio		6. 97				Máximo		95				Mínimo		97						93	
Q (%) = 75			Nivel: S1	N°	%																																																															
Nivel	Nº muestras	Criterio de aceptación																																																																		
S1	6	Cada Tableta no es menor que Q+5%			1. 93																																																															
					2. 96																																																															
					3. 95																																																															
					4. 95																																																															
					5. 96																																																															
S2	6	El promedio de las 12 Tabletas (S1+S2) es igual o mayor que "Q" y ninguna Tableta es menor a "Q" -15	Promedio		6. 97																																																															
			Máximo		95																																																															
			Mínimo		97																																																															
					93																																																															
Uniformidad de Contenido	<table border="0"> <tr> <td></td> <td>Promedio</td> <td>100,2</td> </tr> <tr> <td>AV≤15</td> <td>DSR=</td> <td>0,4</td> </tr> <tr> <td></td> <td>AV</td> <td>1,6</td> </tr> </table>		Promedio	100,2	AV≤15	DSR=	0,4		AV	1,6																																																										
	Promedio	100,2																																																																		
AV≤15	DSR=	0,4																																																																		
	AV	1,6																																																																		