



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL ESTADO DE MÉXICO

FACULTAD DE QUÍMICA

IMPACTO DE LA VARIACIÓN DE LOTE DE PRINCIPIO ACTIVO EN
EL DESEMPEÑO TECNOLÓGICO Y BIOFARMACÉUTICO DE UNA
FORMA FARMACÉUTICA SÓLIDA ORAL

TESIS

QUE PARA OBTENER EL GRADO DE MAESTRA EN CIENCIAS Y
TECNOLOGÍA FARMACEUTICAS

PRESENTA

Q.F.B Edna Teresa Alcántara Fierro

DIRIGIDA POR:

Dra. Mariana Ortiz Reynoso

Dr. Enrique Morales Ávila

Dr. Efrén Hernández Baltazar



TOLUCA, MÉXICO

ENERO 2018



i. AGRADECIMIENTOS

Dios, GRACIAS, he aprendido que no siempre recibimos lo que queremos, pero sé que siempre recibimos lo que necesitamos. Gracias por enseñarme a valorar lo que tengo, creí que lo hacía, pero sólo en los momentos más oscuros es cuando podemos ver a los ángeles que has colocado en nuestro camino. Hoy más que nunca te agradezco infinitamente la vida y el amor que tengo en mi vida.

¡Gracias a mi maravillosa familia! Gracias Mami, porque si puedo decir que soy fuerte, es por ti, si puedo decir que me he levantado es por ti y si soy feliz es porque siempre estas a mi lado. ¡Te amo!

Mis hermanos Javier, Arturo e Itzel, porque aunque no lo parezca valoro y llevo en mi corazón todo lo que hacen

por mí. Gracias Javo por tu apoyo desinteresado. Gracias Tilo porque cuando más lo necesito me brindas palabras de aliento y lucha. Gracias Pic porque siempre estas pendiente de lo que necesitamos, de los que nos duele y nos da alegría. Y ti Papá que me cuidas desde el cielo, nunca dejes de cuidarme. Te amo.

Gracias Kary, por acompañarme en este camino llamado VIDA, porque con tu paciencia siempre me recuerdas el valor de las pequeñas cosas que nos hacen tan felices, como ver una película, tomar un café, leer un libro y todo aquello por lo que vale la pena vivir. Gracias por estar en mi camino.

A Itza y Chus, por ser mis amigos y mis cómplices, los quiero, lo logramos!!!!



i. AGRADECIMIENTOS

A mis tutores académicos, gracias por apoyo y paciencia para seguir este camino. Dr. Efrén gracias por brindarme su conocimiento y su apoyo.

Dr. Enrique gracias por tu apoyo, por estar siempre al pendiente y por brindarme tu amistad.

Miriam, amiga mía, sin ti no estaría aquí, gracias porque nuestra amistad es la prueba de que no importa la distancia ni el tiempo que podamos estar separadas la verdadera amistad está por encima de todo.

Amix Dey, gracias por tus enseñanzas, por tus regaños, por tu amistad a pesar del tiempo y los problemas de la vida.

Querida Mariana Ortiz, gracias por tenderme la mano cuando más lo necesité, por creer en mí, por apoyarme, por alentarme pero sobre todo por brindarme tu amistad y cariño sincero.

Agradezco al Centro Conjunto de Investigación en Química Sustentable y a la Mtra. Alejandra Núñez Pineda por el apoyo en la preparación de muestras para el análisis Calorimétrico.



ii. RESUMEN

Las materias primas utilizadas en los medicamentos sólidos orales deben evaluarse conforme a las monografías farmacopeicas, sin embargo, los principios activos pueden presentar diferencias en ensayos que son no farmacopeicos, como tamaño y forma de partícula o flujo, que no se evalúan en el control de calidad de la materia prima, pero pueden alterar el desempeño tecnológico de un proceso farmacéutico. Se evaluaron 10 muestras de lotes de un principio activo, caracterizando índice de flujo, entalpía de eventos térmicos, forma y distribución de tamaño de partícula. Con una fórmula modelo, se fabricaron tabletas por granulación vía húmeda y se les determinó su índice de flujo así como se comprimieron tabletas para determinar la fuerza de ruptura a distintas fuerzas de compresión, desintegración y friabilidad. El análisis de datos se realizó mediante un análisis de varianza con un nivel de significancia de 0,05% y un nivel de confianza del 95%. Por último se realizó una prueba de Fisher para determinar los lotes con diferencias para cada prueba.

Se encontraron diferencias significativas en todas las pruebas realizadas, el análisis morfológico mostró dos formas de partícula a las que se denominó barras y placas. Se realizó un análisis de correlación y se encontró correlación positiva entre el contenido de placas y el índice de flujo, de tal forma que los lotes con el mejor índice de flujo presentan el mayor contenido de placas, además se encontró que también presentan los menores valores de entalpía y los mayores índices de circularidad y convexidad. Durante la fabricación de tabletas, se encontraron diferencias significativas en todas las pruebas realizadas, mejorándose el índice de flujo en todos los casos y encontrando diferencias hasta de un 100% en el tiempo de desintegración, 50% en la fuerza de ruptura y hasta un 200% en el parámetro de Heckel. Se encontró que el lote A26 y J12, se mostró diferente siempre en todas las pruebas realizadas.

En conclusión se encontró que las pequeñas variaciones dentro del espacio de diseño de fabricación de un principio activo, pueden provocar diferencias que afectan su desempeño en una forma farmacéutica, a pesar de cumplir con los requerimientos de análisis para su aprobación. La evaluación farmacopeica de un principio activo puede no ser suficiente para evaluar las materias primas. La caracterización sólida, que incluye la morfológica, reológica y calorimétrica, puede ayudar a comprender mejor y predecir un rendimiento de un principio activo. El uso de técnicas, que evalúen el desempeño lote a lote de un principio activo farmacéutico, puede ser útil para lograr su calidad consistente. Finalmente, la variación del número de lote de principio activo provoca cambios significativos en el desempeño tecnológico del valproato de magnesio y en las tabletas de valproato de magnesio.



iii. ABSTRACT

The raw materials used in solid oral dosage forms must be evaluated according to the pharmacopoeial monographs, however, an active pharmaceutical ingredient may differ in non-pharmacopoeial trials, such as particle size and flow, which are not evaluated in the control of quality of the raw material, but they can alter the technological performance of a pharmaceutical process. Ten samples of batches of an active pharmaceutical ingredient were evaluated, characterizing flow index, enthalpy of thermal events, shape and particle size distribution. With a model formula, tablets were made by wet granulation and their flow index was determined as well as tablets were compressed to determine the breaking strength at different compression forces, disintegration and friability. The data analysis was carried out using an analysis of variance with a level of significance of 0.05% and a significance level of 95%. Finally, a Fisher test was carried out to determine the batches with differences for each test.

Significant differences were found in all the tests carried out, the morphological analysis showed two particle shapes which were called rods and plates. A correlation analysis was carried out and a positive correlation was found between the plate content and the flow index, so that the batches with the best flow index have the highest plate content, in addition it was found that they also have the lowest values of enthalpy and the highest circularity and convexity indexes. During the manufacture of tablets, significant differences were found in all the tests carried out, improving the flow index in all cases and finding differences of up to 100% in the disintegration time, 50% in the breaking force and up to 200 % in the Heckel parameter. It was found that batches A26 and J12, always showed different in all tests performed.

In conclusion, it was found that small variations within the manufacturing design space of an active pharmaceutical ingredient can cause differences that affect its performance in a pharmaceutical form, despite complying with the analysis requirements for its approval. The pharmacopoeic evaluation of an active pharmaceutical ingredient may not be enough to evaluate the raw materials. The solid characterization, which includes the morphological, rheological and calorimetric, can help to better understand and predict the performance of an active pharmaceutical ingredient. The use of techniques, which evaluate the batch-to-batch performance of an active pharmaceutical ingredient, can be useful to achieve its consistent quality. Finally, the variation of the batch number of an active pharmaceutical ingredient causes significant changes in the technological performance of magnesium valproate and magnesium valproate tablets.



iv. ÍNDICE GENERAL

No.	Tema	Página.
i.	Agradecimientos.....	3
ii	Resumen.....	5
iii.	Abstract.....	7
iv.	Índice general.....	7
v.	Índice de tablas.....	10
vi.	Índice de figuras.....	12
1.0	Marco teórico.....	14
1.1	Epilepsia.....	15
1.1.1	Incidencia de epilepsia en América Latina.....	16
1.1.2	Tratamiento.....	16
1.1.2.1	Valproato de magnesio.....	18
1.1.2.1.1	Efectos adversos.....	20
1.2	Caracterización intrínseca de fármacos.....	20
1.2.1	Características intrínsecas de los fármacos.....	21
1.2.1.1	Propiedades del estado sólido.....	21
1.2.2	Medición de las propiedades del estado sólido.....	23
1.2.2.1	Solubilidad.....	23
1.2.2.2	Tamaño y forma de partícula.....	24
1.2.3	Técnicas para la medición de las propiedades del estado sólido.....	26
1.2.3.1	Difracción de rayo láser.....	27
1.2.3.2	Microscopía automatizada.....	28
1.2.3.3	Difracción de rayos X.....	28
1.2.3.4	Calorimetría diferencial de barrido.....	29
1.3	Desempeño biofarmacéutico.....	31



Maestría en Ciencias y Tecnología Farmacéuticas

No.	Tema	Página.
1.3.1	Mediciones de la liberación de un fármaco.....	31
1.3.1.1	Disolución.....	31
1.3.1.2	Disolución intrínseca.....	34
1.3.1.3	Disolución aparente.....	38
1.4	Desempeño tecnológico.....	41
1.4.1	Evaluación del comportamiento tecnológico de una forma farmacéutica oral.....	43
2.0	Antecedentes.....	45
3.0	Identificación.....	53
4.0	Justificación.....	55
5.0	Objetivo general.....	57
6.0	Objetivos específicos.....	57
7.0	Hipótesis.....	57
8.0	Metodología.....	59
8.1	Tipo de estudio.....	60
8.2	Selección de la muestra.....	60
8.3	Criterios de inclusión.....	60
8.4	Criterios de exclusión.....	60
8.5	VARIABLES A MEDIR.....	61
8.6	Metodologías de análisis.....	62
8.6.1	Fase I: caracterización del fármaco.....	62
8.6.2	Fase II: Evaluación del fármaco en una forma farmacéutica.....	63
9.0	Resultados.....	67
9.1	Fase I: Caracterización del fármaco.....	68



Maestría en Ciencias y Tecnología Farmacéuticas

No.	Tema	Página.
9.1.1	Evaluación de la DTP, morfología, flujo y comportamiento calorimétrico de 10 lotes de valproato de magnesio.....	68
9.1.1.1	Función de flujo.....	68
9.1.1.2	Comportamiento calorimétrico.....	72
9.1.1.3	Distribución de tamaño de partícula (DTP).....	77
9.1.1.4	Morfología.....	87
9.2	Fase II: evaluación del fármaco en una forma farmacéutica.....	97
9.2.1	Desarrollo de una fórmula de tabletas de valproato de magnesio por granulación.....	97
9.3	Evaluación de flujo, dureza, desintegración y friabilidad de 10 lotes de valproato de magnesio en mezclas para compresión...	98
9.3.1	Flujo de las mezcla para compresión.....	98
9.3.2	Evaluación de la fuerza de ruptura.....	101
9.3.3	Evaluación de la desintegración y friabilidad.....	108
10.0	Discusión de resultados.....	111
11.0	Conclusiones.....	118
12.0	Anexos.....	121
	Anexo 1 “Orden de producción”.....	122
	Anexo 2 “Instructivo de producción”.....	124
	Anexo 3 “Complementos de tablas LSD de Fisher.....	129
	Anexo 4 “Carta de envío artículo”.....	137
13.0	Bibliografía.....	139



v. ÍNDICE DE TABLAS

No.	Nombre de la tabla	Página
1	Actividad anticonvulsiva del valproato de magnesio y otros agentes antiepilépticos alternativos de primera generación.....	18
2	Parámetros farmacocinéticos del valproato de magnesio.....	19
3	Operacionalización de variables.....	61
4	Fórmula unitaria.....	63
5	Resultados de la prueba de función de flujo.....	70
6	ANOVA para índice de flujo por número de lote.....	70
7	Prueba LSD de Fisher para índice de flujo.....	71
8	Resultados de entalpía de eventos térmicos.....	74
9	ANOVA para entalpía de fusión.....	74
10	Prueba LSD de Fisher para entalpía de fusión.....	75
11	ANOVA para entalpía del primer evento térmico.....	76
12	Prueba LSD de Fisher para entalpía del primer evento térmico.....	76
13	Porcentaje de contenido por clasificación de diámetro.....	81
14	ANOVA para la DE del contenido de cada clasificación.....	81
15	Prueba LSD de Fisher para DE del contenido de cada clasificación....	82
16	Resultados de la evaluación de la DTP para cada nivel del factor.....	83
17	ANOVA para D ₁₀	84
18	ANOVA para D ₅₀	84
19	Prueba LSD de Fisher para D ₅₀	84
20	ANOVA para D ₉₀	85
21	Prueba LSD de Fisher para D ₉₀	86
22	ANOVA para diámetro promedio.....	87
23	Definición de parámetros para el análisis morfológico.....	88



Maestría en Ciencias y Tecnología Farmacéuticas

No.	Nombre de la tabla	Página
24	Resultados de la evaluación morfológica.....	90
25	ANOVA para circularidad.....	91
26	Prueba LSD de Fisher para circularidad.....	91
27	ANOVA para convexidad.....	92
28	Prueba LSD de Fisher para convexidad.....	93
29	ANOVA para solidez.....	94
30	Prueba LSD de Fisher para solidez.....	94
31	ANOVA para contenido de placas.....	95
32	Prueba LSD de Fisher para contenido de placas.....	96
33	Resultados de la evaluación de flujo en mezclas para compresión.....	98
34	ANOVA para índice de flujo de mezclas para compresión.....	99
35	Prueba LSD de Fisher para índice de flujo de mezclas para compresión.....	99
36	Resultados de la evaluación de fuerza de ruptura.....	101
37	ANOVA para fuerza de ruptura a 50 MPa.....	103
38	Prueba LSD de Fisher para fuerza de ruptura a 50 MPa.....	103
39	ANOVA para fuerza de ruptura a 100 MPa.....	104
40	Prueba LSD de Fisher para fuerza de ruptura a 100 MPa.....	105
41	ANOVA para fuerza de ruptura a 150 MPa.....	106
42	ANOVA para fuerza de ruptura a 200 MPa.....	106
43	Prueba LSD de Fisher para fuerza de ruptura a 200 MPa.....	106
44	ANOVA para fuerza de ruptura a 250 MPa.....	107
45	Resultados de la evaluación de tiempo de desintegración y friabilidad	108
46	ANOVA para tiempo de desintegración.....	109
47	Prueba LSD de Fisher para tiempo de desintegración.....	109
48	Resumen de resultados caracterización.....	115



vi. ÍNDICE DE FIGURAS

No.	Nombre de la figura	Página
1	Fórmula de valproato de magnesio.....	19
2	Rangos de tamaño de partícula por vía de administración y forma farmacéutica.....	25
3	Ejemplo de curvas de disolución intrínseca, para cloranfenicol.....	36
4	Aparatos para disolución intrínseca, disco rotatorio o aparato de woods (izquierda) y disco estacionario (derecha).....	37
5	Celdas para aparato USP IV.....	40
6	Etapas del desarrollo de una formulación.....	47
7	Propiedades del estado sólido definidas por el proceso de cristalización y su relación con las características específicas de fármacos y formas farmacéuticas.....	49
8	Diagrama de proceso.....	65
9	Preparación de muestras PFT.....	68
10	Gráfica de fuerza de falla no confinada vs fuerza de consolidación principal.....	69
11	Gráfico de diferencia de medias para índice de flujo.....	72
12	Comparativo de comportamiento calorimétrico para 10 lotes.....	73
13	Gráfico de medias para entalpía de fusión.....	75
14	Gráfico de medias para entalpía del primer evento térmico.....	77
15	Gráfico de DTP acumulado en micras, para cada lote evaluado.....	78
16	Gráfico de clasificación de tamaño de partícula de 1-5 micras.....	79
17	Gráfico de clasificación de tamaño de partícula de 5-10 micras.....	79
18	Gráfico de clasificación de tamaño de partícula de 10-50 micras.....	80
19	Gráfico de medias para DE del contenido de cada clasificación.....	82
20	Gráfico de medias para D ₅₀	85



Maestría en Ciencias y Tecnología Farmacéuticas

No.	Nombre de la figura	Página
21	Gráfico de medias para D_{90}	86
22	Partículas con área mayor a 150 mm^2 y un perímetro mayor a 60 mm ...	89
23	Formas de partícula encontrados.....	90
24	Gráfico de medias para circularidad.....	92
25	Gráfico de medias para convexidad.....	93
26	Gráfico de medias para solidez.....	95
27	Gráfico de medias para contenido de placas.....	96
28	Diferencias de color presentadas durante el proceso de fabricación.....	97
29	Efecto de “masa” presentado durante la fabricación.....	98
30	Gráfico de medias para índice de flujo en mezclas para compresión.....	100
31	Gráficos de fuerza de ruptura vs fuerza de compresión.....	102
32	Gráfico de medias para fuerza de ruptura a 50 MPa	104
33	Gráfico de medias para fuerza de ruptura a 100 MPa	105
34	Gráfico de medias para fuerza de ruptura a 200 MPa	107
35	Gráfico de medias para tiempo de desintegración.....	110



Maestría en Ciencias y Tecnología Farmacéuticas

1.0 MARCO TEÓRICO



1.0 Marco teórico

1.1 Epilepsia

La epilepsia constituye el trastorno neurológico crónico más común en el mundo, siendo mayor su prevalencia en Latinoamérica y el caribe, que en los países desarrollados, según datos de la Organización Mundial de la Salud (OMS) a través de la Organización Panamericana de la Salud (OPS) en su informe sobre la epilepsia en Latinoamérica de 2008. Al menos el 60% de los pacientes no son diagnosticados o no reciben tratamiento pese a ser altamente efectivo y se estima que sólo alrededor del 20% tiene acceso a un diagnóstico y tratamiento adecuado [1]. En un estudio hecho por Chong, J. y colaboradores en Nuevo México, se encontró que incluso el 25% de los pacientes estaban bajo tratamiento para el control de las convulsiones, pero no habían sido diagnosticados previamente. En este mismo estudio fue muy clara la mayor prevalencia de epilepsia en pacientes no hispanos contra los hispanos [2].

Por definición, la epilepsia es la ocurrencia de dos o más crisis convulsivas no provocadas, el común denominador de los estudios en Latinoamérica es que se tienen altas tasas de incidencia antes de los 20 años, en contraste con países en desarrollo donde está en las primeras décadas de vida o por encima de los 60 años [1].

En el citado informe de la OMS, se observan diferencias en el tratamiento farmacológico con respecto a los países desarrollados; una de ellas es que se utilizan fármacos tradicionales (fenobarbital, carbamazepina, fenitoína y ácido valpróico) que se encuentran disponibles de manera intermitente, ya que están ausentes en el cuadro básico de medicamentos del nivel primario de atención médica. Estos problemas se vuelven cruciales si consideramos que, los antiepilépticos de primera generación tienen un sostenida eficacia clínica en



diversos síndromes epilépticos, conservándose hasta el día de hoy como agentes de primera elección, ya que los nuevos compuestos no exhiben mayor eficacia, sin embargo, su mayor ventaja es la menor frecuencia en aparición de efectos adversos [1].

1.1.1 Incidencia de epilepsia en América Latina

El estimado de la prevalencia de la enfermedad varía en función de características de la población, como puede ser la edad, el grupo étnico o raza. Un factor que dificulta el estudio de la epilepsia es el tipo de estudios y metodologías utilizadas, lo que complica los estudios sobre la enfermedad. A pesar de que se tenga evidencia suficiente en una región del planeta, ésta no es extrapolable a ninguna otra [2]. De acuerdo con Campos M., las variaciones, en prevalencia, pueden encontrarse en un mínimo de 3 a 4 por cada 1000 habitantes en Cuba, de 4 a 8 por cada 1000 en Rochester, Estados Unidos y hasta 57 por cada 1000 en provincias de Panamá. Sin embargo esta variación pudiera ser mayor en poblaciones rurales [3].

San-Juan y colaboradores, quienes estudiaron una comunidad rural de México, indican que la prevalencia de esta enfermedad resultó de 38.2 por cada 1000 habitantes; de este estudio el 85% no recibe seguimiento con análisis de laboratorio y el 60% no lleva ningún tratamiento farmacológico. El tratamiento se encuentra disponible en centros de salud secundarios o terciarios, lo que incrementa su costo e imposibilita la adquisición de los medicamentos, además de que el uso de remedios herbolarios es bastante común en este país [4].

1.1.2 Tratamiento

La epilepsia puede ser tratada con medicamentos anti-epilépticos (MAE). Los cuatro principales y que se encuentran en los cuadros básicos de medicamentos de las agencias gubernamentales de salud, son el ácido valpróico (AV), carbamazepina



Maestría en Ciencias y Tecnología Farmacéuticas

(CBZ), fenitoína (FNT) y fenobarbital (FB); sin embargo, no se encuentran disponibles de manera constante y su costo es elevado por lo que los tratamientos se vuelven inalcanzables para los pacientes [1,3]. Por su eficacia terapéutica son de primera elección CBZ, valproato de magnesio (VaMg), lamotrigina y oxcarbamazepina, sin embargo, se ha identificado en estudios clínicos que el valproato puede causar malformaciones de tubo neural [5]. Aunque los MAE tienen una efectividad elevada, el porcentaje de personas tratadas que presentan efectos adversos se encuentra entre el 70 y 80%, además de que los pacientes pueden presentar resistencia al tratamiento con estos medicamentos [6].

La selección del fármaco está basada primeramente en su eficiencia ante los tipos de convulsiones, aunque en algunos casos deben ser considerados también factores que tienen que ver con el paciente, como son la edad, el sexo, la alimentación y las enfermedades concomitantes, entre otros. El hecho de que existan más de 20 fármacos antiepilépticos disponibles en el mercado hace que la selección del fármaco correcto se vuelva un reto para los profesionales de la salud [5]. Por lo tanto, debido a la necesidad de que el diagnóstico se realice oportunamente y que la selección del tratamiento sea correcta, se vuelve imperiosa la necesidad de formar profesionales especialistas en epilepsia que permitan un correcto tratamiento para mejorar la calidad de vida de los pacientes con esta enfermedad.

En México uno de los medicamentos de primera elección y que se encuentra disponible en el cuadro básico de medicamentos es el VaMg, el cual presenta un amplio espectro de cobertura ante diferentes tipos de convulsiones, lo que lo hace más accesible a los pacientes.



1.1.2.1 Valproato de magnesio

El VaMg un fármaco anticonvulsivo de amplio espectro; es decir, que tiene efecto en convulsiones generalizadas y parciales. Ésta es una característica que sólo comparte con las benzodiacepinas y, en comparación con otros agentes anticonvulsivos ello, le confiere cierta ventaja (Tabla 1). Se encuentra indicado en el tratamiento de la epilepsia, manía y migraña [7].

Tabla 1. Actividad anticonvulsiva de valproato y agentes antiepilépticos alternos de primera generación [7]

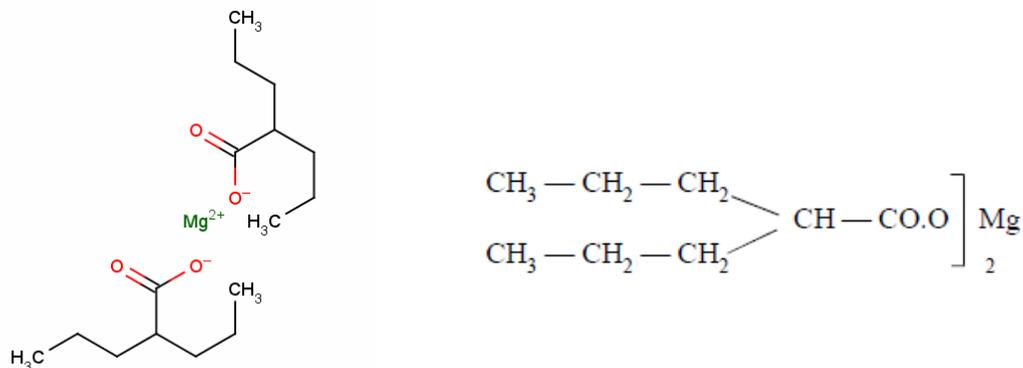
Fármaco	Convulsiones parciales	Eficacia clínica		
		Convulsiones generalizadas		
		Tónico	Ausencia	Miclónica
		- clónica		
Valproato	+	+	+	+
Carbamazepina	+	+	NE	NE
Fenitoína	+	+	NE	NE
Fenobarbital	+	+	NE	+
Primidona	+	+	NE	+
Benzodiacepinas	+	+	+	+
Etosuximida	NE	NE	+	+/-

NE: No hay evidencia, +: efectivo, +/-: equivocó

Este fármaco anticonvulsivo es la sal de magnesio del ácido valpróico (Figura 1), los efectos que ejerce son el resultado tanto del ácido valpróico como del magnesio, que actúan de manera complementaria. Se considera que aumenta la concentración de ácido γ aminobutírico (GABA) y aumenta la conductancia de iones Cl^- y K^+ y reduce la estimulación del receptor N-metil-D-aspartato (NMDA). Así como el magnesio reduce la conductancia del ion Ca^{2+} , activa la bomba de iones Na^+/K^+ y modula los receptores NMDA de la membrana neuronal, además el valproato lleva a cabo diferentes efectos sobre los neurotransmisores [8,9].



Figura 1. Fórmula de Valproato de magnesio



El Va Mg se hidroliza en iones de magnesio y ácido valproico posteriormente a su administración, tiene una vida media de 8 a 16 h en adultos sanos, la cual disminuye con el tratamiento con otros anticonvulsivos donde se reduce de 6 a 8 h. Las concentraciones plasmáticas máximas se alcanzan en 2 horas (1-4 h) y no experimenta el efecto de primer paso por la vía oral. Se metaboliza a través del hígado y solo aproximadamente un 3% por orina. Sus parámetros farmacocinéticos se describen en la Tabla 2 [7].

Tabla 2: Parámetros farmacocinéticos del valproato de magnesio obtenidos de 108 mg/kg de VaMg equivalente a 100 mg/kg de ácido valproico [7]

Parámetro farmacocinético	Valor	Característica fisicoquímica	Valor
Tiempo de vida media	6.97 h (puede variar de 8 a 16 horas)	Solubilidad en agua	1.3 mg/mL
Volumen de distribución	1.5 L/kg	Solubilidad en solventes orgánicos	Altamente soluble
Aclaramiento	0.49 mL/min	Log P	2.75
Área bajo la curva	596.6 mg/mL/h	pKa	4.8
C _{max}	57.2 (mg/mL)	Índice de refracción	1.425-24.5
T _{max}	1 h		



1.1.2.1.1 Efectos adversos

Los efectos adversos reportados para este fármaco van desde los gastrointestinales hasta riesgo de encefalopatía, episodios psicóticos, trombocitopenia, pancreatitis, falla hepática, osteoporosis, ganancia de peso, disfunción renal, teratogenicidad y algunos efectos neurológicos como temblores o sedación y pérdida transitoria del cabello. En relación con otros fármacos antiepilépticos pueden presentar reacciones dermatológicas en menor proporción [6,9].

1.2 Caracterización intrínseca de fármacos

El término *caracterización*, de acuerdo con el diccionario de la real academia española, se considera como la definición de características de algo o alguien, que las distinguen de los demás. En tanto que, el término *intrínseco* está relacionado con la naturaleza o lo esencial de alguien o algo, por lo tanto entenderemos como caracterización intrínseca de fármacos como las características relacionadas con su propia naturaleza y que lo hace diferente de otras sustancias o que permiten la predicción de su comportamiento antes otras sustancias, procesos, etc [10].

El conocimiento de las características intrínsecas de los activos farmacéuticos es importante en razón de que puede permitir la predicción del comportamiento bajo diferentes circunstancias y así puede ayudarnos a prevenir futuros problemas relacionados con sus procesos subsecuentes. Algunas de estas características serán abordadas en este trabajo por considerarse importantes para el desempeño tecnológico, sin embargo, la selección de las propiedades a caracterizar dependen del fin para el que se está llevando a cabo el estudio: mejora del proceso productivo, optimización de las propiedades farmacocinéticas, prolongación de la fecha de caducidad, etc.



1.2.1 Características intrínsecas de los fármacos

Si bien las características intrínsecas de los fármacos son numerosas, en el caso de los medicamentos sólidos orales (MSO), la caracterización del estado sólido es de lo más relevante para llevar a cabo el diseño de una forma farmacéutica robusta, segura y eficaz. Conocer el comportamiento de los materiales de una fórmula de acuerdo a hechos científicos, puede permitir la mejora y prevenir situaciones indeseables relativas a los procesos productivos y de almacenamiento, incluyendo la estabilidad. Las características más relevantes del estado sólido son abordadas en este trabajo, sin embargo, este estudio está acotado y existen otras pruebas descritas en la literatura que se ajustan a otros objetivos de investigación.

1.2.1.1 Propiedades del estado sólido

El estado sólido es muy relevante en el desarrollo farmacéutico, puesto que la mayoría de las formulaciones son formas farmacéuticas sólidas, debido a su fácil manejo y mejor estabilidad química en comparación con los líquidos[11].

Los sólidos presentan un arreglo en sus átomos, formando un patrón llamado retículo. De acuerdo al tamaño, forma y ordenamiento de los átomos del retículo, está dada la *estructura cristalina*. La subdivisión de esta estructura se le conoce como *celda unitaria*, la cual retiene y define las características del retículo así como sus propiedades. Basado en el grado de orden/periodicidad, los sólidos se pueden categorizar en 3 grupos: los *sólidos cristalinos*, donde la celda unitaria, se encuentra repetida con regularidad e indefinidamente en las tres dimensiones del espacio [11–13]; *amorfos*, que no exhiben orden en ninguna de sus tres dimensiones y *cristales líquidos*, que muestran orden en una o dos dimensiones [11].

La capacidad de una sustancia de existir como dos o más estructuras cristalinas que tienen diferentes arreglos o conformaciones de las moléculas en una red



Maestría en Ciencias y Tecnología Farmacéuticas

cristalina o hábito cristalino, es llamada polimorfismo; los diferentes sólidos derivados de estos arreglos, son llamados polimorfos [11]. El polimorfismo es relevante no sólo para los sólidos de componentes únicos, sino también para aductos de componentes múltiples (binarios, ternarios, cuaternarios, etc.). Los aductos pueden ser categorizados en base a su grado de ionización. Un aducto iónico está compuesto de aniones y cationes. Para las especies binarias se llaman sales, las terciarias se denominan sales mixtas, cuando una ácido o una base adicional está involucrado en la formación de la sal [13].

Un aducto molecular, es uno formado por moléculas neutras. Dependiendo del estado físico del componente adicional puede ser un solvato o un co-cristal. Cuando este componente adicional es líquido en condiciones ambientales en su forma pura se le llama solvato, si el solvente es agua se le llama hidrato. Cuando el componente adicional es sólido en condiciones ambientales se le conoce como co-cristal [13].

Dado que los polimorfos tienen la misma composición química pero diferente estructura interna, poseen diferentes propiedades fisicoquímicas [12], y las propiedades mecánicas y químicas pueden variar significativamente. La disposición de las moléculas en un cristal define sus propiedades y puede afectar su desempeño tecnológico, entendido como sus propiedades de flujo, compactibilidad, fuerza de ruptura y desintegración, y sus propiedades farmacocinéticas como velocidad y comportamiento de disolución y estabilidad química. En consecuencia la estructura sólida determina en gran medida el rendimiento del API (ingrediente activo farmacéutico por sus siglas en inglés, *active pharmaceutical ingredient*) en una forma farmacéutica, es decir, repercute en su proceso de fabricación [14–16].

Así la caracterización del estado sólido de los API juega un papel importante en el desarrollo de medicamentos debido a sus implicaciones en las propiedades fisicoquímicas y biofarmacéuticas. La caracterización y la comprensión de las



propiedades sólidas, son esenciales para el control de calidad de los productos farmacéuticos [15].

1.2.2 Medición de las propiedades del estado sólido

1.2.2.1 Solubilidad

La solubilidad de un fármaco, es una de las propiedades fisicoquímicas más importantes. Es necesario que las moléculas de un fármaco se encuentren disueltas o en solución para que puedan ser transportadas a través de las membranas biológicas [17]. Debido a la importancia del tema, es necesario considerar algunos conceptos, como son: solución, solubilidad y disolución.

Una *solución* es la mezcla de dos o más componentes que forman una sola fase molecular homogénea; el componente que se encuentra en mayor proporción y determina la fase de la solución, es generalmente conocido como solvente y el otro como soluto [17,18].

La *solubilidad* es la magnitud o cantidad de soluto que pasa a la solución o se *disuelve* cuando alcanza el equilibrio. Al proceso en el que las moléculas o iones del soluto pasan del estado sólido a una solución se le conoce como *disolución* y la velocidad en que este proceso de equilibrio se logra se denomina *velocidad de disolución* [17,18]. Por lo tanto la solubilidad es un concepto relacionado a una condición tras el equilibrio, mientras que la disolución es un fenómeno cinético [17].

La biodisponibilidad, que es la velocidad y magnitud de la absorción de un fármaco [18] administrado de forma oral, depende primariamente de su solubilidad en el tracto gastrointestinal y su permeabilidad a través de la membrana celular [17]. Así, la baja solubilidad acuosa puede retrasar o limitar la absorción del fármaco [17].



1.2.2.2 Tamaño y forma de partícula

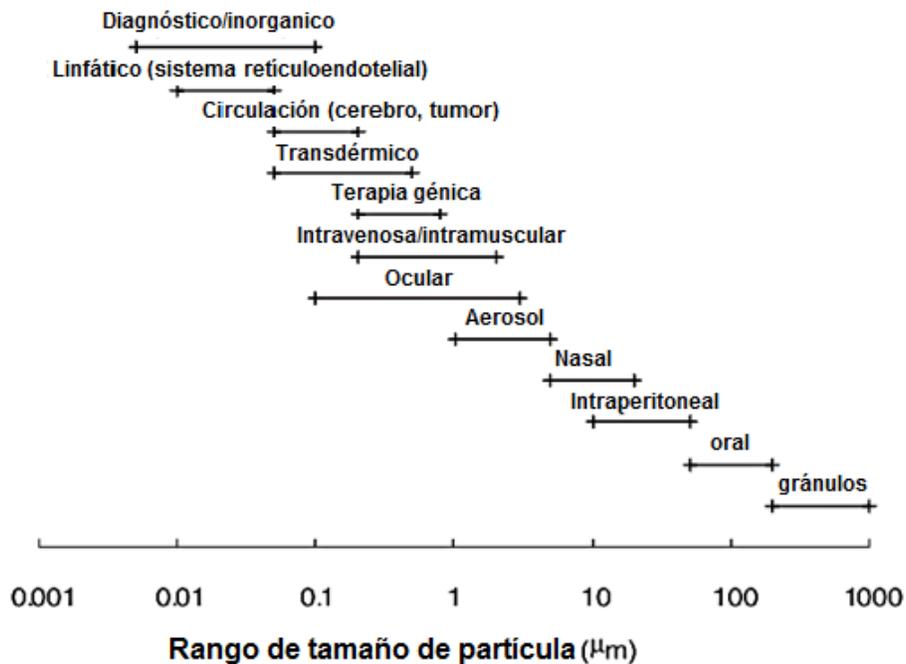
La influencia del tamaño y forma de partícula puede tener repercusiones en las propiedades físicas de proceso y en los atributos físicos de calidad de una forma farmacéutica dada, desde problemas con la tasa de disolución [19,20], hasta los relacionados con la distribución y deposición *in vivo* de las partículas. Por otro lado, el tamaño y forma de las partículas intervienen en los resultados contenido y uniformidad de contenido, así como en las propiedades de flujo dentro de una fórmula, entre otros [20,21]. Sin embargo, diversos retos relacionados con aspectos metodológicos, como la poca disponibilidad de muestra al inicio del desarrollo farmacéutico, la forma altamente irregular de las partículas, la aglomeración e inestabilidad de la muestra, entre otros [21], ponen en riesgo la capacidad de obtener información mediante el análisis farmacéutico.

Por ejemplo, el propósito del análisis de tamaño de partícula es obtener datos sobre el diámetro promedio y la distribución de tamaño de partícula (DTP) así como la forma, para dirigir la formulación y asegurar la calidad de la forma farmacéutica final. Sin embargo, la diversidad de técnicas para obtener estos resultados, así como la inconsistencia entre resultados de las diferentes técnicas o incluso de técnicas similares dificulta la relevancia e interpretación de los resultados obtenidos.[21]

En una fórmula farmacéutica es importante la DTP y la determinación de la forma de partícula, ya que estos datos cambian con la forma farmacéutica a desarrollar. Por ejemplo, la administración en aerosol requiere un tamaño de partícula pequeño entre 1 y 10 μm aproximadamente [21] para lograr una deposición adecuada en el sistema respiratorio. Los tamaños de partícula por forma de administración pueden verse en la Figura 2.



Figura 2. Rangos de tamaño de partícula por vía de administración y forma farmacéutica [21]



En el caso de las tabletas como forma farmacéutica, el intervalo de tamaño de partícula de sus ingredientes puede variar entre 100 y 200 μm para las fabricadas por compresión directa, para lograr un buen comportamiento durante la compresión y tener las propiedades de flujo requeridas. Sin embargo, tamaños de 25 a 50 μm pueden ser usados para tabletas masticables y orodispersables (ODTs). El tamaño y su DTP así como la forma de partícula de los ingredientes farmacéuticos, afectan casi cualquier etapa del proceso de fabricación de tabletas [22], tanto el mezclado [23] como la granulación [24], compresión [23] y recubrimiento [21,25], lo cual repercute en los resultados de disolución [26] y estabilidad [27] como se ha citado antes.

En otras palabras, la manera en que afecta el hábito cristalino a un sólido va desde su manejo, tableteabilidad [28,29], capacidad de flujo [30], densificación [31], su secado e incluso su filtración [32], disolución [33], entre otros.



Maestría en Ciencias y Tecnología Farmacéuticas

En gran medida, una amplia gama de problemas de las formulaciones farmacéuticas se deben a las variaciones cristalinas. Entre estos problemas están la bio-inequivalencia e inestabilidad. El control de las formas cristalinas y la cristalinidad sigue siendo un camino con poco avance, en el proceso de cristalización [34] llevado a cabo en la industria farmoquímica que es la que fabrica los principios activos farmacéuticos. El hábito cristalino resulta de diferentes tasas de crecimiento de sus superficies en diferentes direcciones, por lo que el crecimiento preferencial o la inhibición de las diferentes caras cristalinas cambia la forma del cristal [35,36]. La forma cristalina de una sustancia cambia también debido a alteraciones en la disposición molecular, enlaces de hidrógeno y otras interacciones intermoleculares; el cambio en el punto de fusión es el resultado de tales tipos de alteraciones [37].

1.2.3 Técnicas para la medición de las propiedades del estado sólido

La medición del tamaño de partícula, es un tema poco comprendido en la industria farmacéutica. La medición de partículas no esféricas no puede llevarse a cabo por un sólo parámetro numérico, la medición de partículas irregulares se da de forma indirecta, en función de diámetros equivalentes a los obtenidos de partículas esféricas [20]. La selección de un método apropiado para la determinación del tamaño de partícula y la expresión e interpretación de los resultados obtenidos es un actividad compleja y que muchas veces puede parecer subjetiva [20]. Si bien el microscopio es una técnica directa para determinar forma y tamaño, la muestra utilizada es pequeña, por lo que suele ser estadísticamente no significativa.

Las dificultades encontradas al relacionar la información usando diferentes métodos no existirían si las partículas fueran esféricas; sin embargo las sustancias activas raramente lo son [20]. La medición del tamaño de partícula es una medición lineal de una partícula no esférica, la cual no puede ser medida directamente y los datos



obtenidos no son una propiedad única de las partículas, porque dependen de la forma y tamaño de las unidades del conjunto de partículas [20].

1.2.3.1 Difracción de rayo láser

Es una de las herramientas mejor establecidas para la caracterización de propiedades físicas de productos farmacéuticos, por lo que es usada en la caracterización de emulsiones, suspensiones y atomizadores o sprays, entre otros. Se basa en el teorema de Mie; en ella se asegura que una sola partícula al interactuar con el haz de luz genera un único patrón de difracción, el cual puede relacionarse con el tamaño de la partícula [38]. Esta técnica puede llegar a ser ahorradora en cuestión de cantidad de muestra, ya que una caracterización completa puede requerir tan solo de 1 a 3 gramos y puede utilizarse en combinación con microscopía electrónica de barrido (SEM, por sus siglas en inglés) para determinar DTP y morfología. Entre sus ventajas se encuentra el tiempo reducido del análisis, que la robustez de los métodos puede alcanzarse con una cantidad mínima de materia, que los resultados son reproducibles y repetibles y además que no es necesaria una calibración previa del equipo [39] en cada evaluación.

Esta técnica puede dividirse en dos tipos. La dispersión de la luz de ángulo alto que es utilizada para partículas muy pequeñas (submicrónicas) y la dispersión de la luz de ángulo bajo se usa para materiales farmacéuticos en el intervalo de micras o mayor. Para la determinación del tamaño de partícula es necesario el uso de un modelo para llevar a cabo la interpretación de los resultados. Para las partículas mucho más grandes que la longitud de onda de la luz (aproximadamente 5 micras) cualquier interacción de la partícula con el haz de luz hace que sea dispersada con un cambio en el ángulo de la luz incidente. Esto se le conoce como difracción de Fraunhofer, y produce patrones de intensidad de luz que proporcionales al diámetro de la parte que produce esta dispersión. Los instrumentos basados en la difracción



de Fraunhauer son aplicables para tamaños de partícula de aproximadamente 1 a 2000 micras, dependiendo de la lente utilizada [40].

1.2.3.2 Microscopía automatizada

Esta técnica, en la investigación farmacéutica aplica como un método absoluto, ya que es el único método que permite medir, observar y determinar directamente la forma de las partículas. A pesar de que la resolución teórica de las partículas es de aproximadamente 0.2 mm con objetivo de inmersión y alta apertura numérica, se pueden alcanzar mediciones en el rango inferior micrométrico; sin embargo, el límite inferior exacto se debe evaluar en cada microscopio. La determinación del tamaño de partícula está limitada por cuestiones estadísticas, los algoritmos empleados calculan el diámetro del área proyectada o el diámetro del perímetro proyectado. La mayor limitante en estas mediciones es la representatividad de la muestra, ya que el número mínimo de partículas calculado para obtener una desviación estándar máxima de 1% debería ser mayor a 10,000 partículas. En el caso de normatividades como la ISO 14488, este número mínimo de partículas, típicamente, es más de 1,000,000 de partículas para un error máximo por debajo del 1% [21].

1.2.3.3 Difracción de rayos X

Los rayos X, tienen dos aplicaciones principales en la caracterización de materiales, la espectrometría y la difracción de rayos X. Esta última ha proporcionado un medio para el estudio de materiales cristalinos por lo que se usa ampliamente en la caracterización de sólidos farmacéuticos. Existen dos tipos de técnicas de difracción de rayos X, la de monocristal y la de polvos, que son técnicas versátiles de identificación y cuantificación no destructivas. La difracción de rayos X de monocristal utiliza cristales individuales o simples y permite la determinación de estructuras cristalinas, sin embargo, el requerimiento específico de cristales de alta calidad en ocasiones puede limitar su uso. Por otro lado, la difracción de rayos X de



Maestría en Ciencias y Tecnología Farmacéuticas

polvos representa una alternativa poderosa que permite también la identificación de fases cristalinas así como el análisis cuantitativo de sólidos [41,42].

La difracción de rayos X (X ray diffraction, XDR) de monocristal es indudablemente la herramienta más potente para el estudio de estructuras moleculares y cristalinas. Es una técnica muy poderosa pero tiene como “desventaja” el requerimiento de cristales de tamaño y calidad definidos, que impone una limitación y un sesgo naturales sobre el tipo de materiales que se quieren estudiar. Debido a que la mayoría de las sustancias farmacológicas se obtienen como polvos cristalinos, los investigadores a menudo usan el patrón de polvo de estas sustancias como una huella dactilar fácilmente obtenible para determinar el tipo de estructura [41,43]. El estudio complementario a este es desde luego la difracción de rayos X de polvos (XRPD, por sus siglas en inglés X Ray Powder Diffraction).

La difracción de rayos X de polvos conduce a una inferencia constructiva basada en la ley de Bragg; esto afirma que la difracción observada es para un plano particular. Se obtiene la medición de los ángulos difractados por la muestra y conociendo la longitud de onda del rayo incidente se puede calcular el espacio entre los planos de acuerdo a la mencionada ley de Bragg. Entre las aplicaciones típicas de esta técnica se encuentran la evaluación de polimorfismo y solvatomorfismo, el estudio de transiciones de fase, la evaluación de grados de cristalinidad, y recientemente, la resolución de estructuras cristalinas [41,44].

1.2.3.4 Calorimetría diferencial de barrido

La calorimetría diferencial de barrido (DSC, por sus siglas en inglés, Differential Scanning Calorimetry), permite estudiar el comportamiento de una sustancia frente al calor. Esta metodología determina cambios en los materiales y esto a su vez permite inferir datos sobre la estructura cristalina de estos. Pertenece a las técnicas de análisis térmico, en las cuales una propiedad de un material se monitorea en



Maestría en Ciencias y Tecnología Farmacéuticas

función del tiempo o temperatura en una atmósfera controlada a una velocidad de calentamiento específica. En esta técnica en particular, se mide el flujo de calor de los cambios de estructura asociados a una absorción o liberación energética del material de estudio.

Con esta técnica es posible determinar pureza química, puntos de fusión, temperatura de transiciones, transformaciones polimórficas, interacciones fármaco-excipiente, estabilidad térmica y oxidativa, entre otras.

La DSC ha demostrado una alta sensibilidad para predecir los atributos críticos de calidad en formulaciones amorfas, donde es requerida la detección de trazas de cristalinidad que puedan comprometer el comportamiento de la disolución o incluso su estabilidad. [45]. Incluso para estudios de estabilidad de formas farmacéuticas puede utilizarse como método rápido para estudiar la compatibilidad fármaco-excipiente, a través de la caracterización de termogramas y los cambios presentados en éstos [46].

También puede ser usada para determinar los cambios de fase sólido-líquido de materiales a través de los cambios de entalpía [47] e incluso se ha probado para determinar interacciones biomoleculares que son sumamente complejas de caracterizar y entender. [48]

Otras aplicaciones han sido sugeridas como para determinar el cumplimiento lote a lote de una forma farmacéutica, como sería la uniformidad de un proceso de mezclado, con grandes ventajas como el tiempo de análisis y la poca cantidad de muestra necesaria para el análisis.[49]



1.3 Desempeño biofarmacéutico

La evaluación de un MSO para determinar su calidad y desempeño, se realiza bajo tres rubros principales que son:

1. El biológico, donde se verifica la potencia microbiológica en el caso de antibióticos, la eficacia de los conservadores y cuenta microbiana [18],
2. El fisicoquímico [50], que puede involucrar pruebas inmediatas o a largo plazo. Según la naturaleza de cada forma farmacéutica las pruebas inmediatas pueden incluir tamaño y forma, espesor de tabletas, identificación, color, potencia, uniformidad de contenido, variación de peso, dureza y desintegración, mientras que las pruebas a largo plazo incluyen estudios de estabilidad [51], que es la capacidad de un fármaco o un medicamento de permanecer dentro de las especificaciones de calidad establecidas, en el envase que lo contiene durante su periodo de vida útil [52]. La evaluación fisicoquímica suele especificarse en el certificado de análisis de un fármaco, así como en la monografía farmacopeica de cada producto.
3. Y el biofarmacéutico que se lleva a cabo en una planta farmacéutica por la prueba *in vitro* de disolución [53].

El rubro biofarmacéutico puede determinarse con distintas pruebas farmacopeicas que se mencionan a continuación.

1.3.1 Mediciones de la liberación de un fármaco

1.3.1.1 Disolución

La prueba de disolución es un método farmacopeico para medir la liberación de un fármaco a partir de una forma farmacéutica sólida en un medio y volumen



Maestría en Ciencias y Tecnología Farmacéuticas

controlados [53,54]. Está incluida en las principales farmacopeas del mundo como la japonesa, británica, europea, americana y otras como la mexicana.

La disolución implica al menos dos etapas consecutivas: a) liberación del soluto o fármaco de la matriz de formulación, si es de liberación inmediata (desintegración) y b) la disolución intrínseca (DI) del fármaco (solubilización de las partículas de fármaco) en el medio líquido, que es una etapa subsecuente. La velocidad de disolución depende de la más lenta de estas dos etapas [55].

Si la desintegración del sustrato del activo es la etapa limitante de la velocidad de disolución, entonces se dice que la velocidad de disolución es controlada por la desintegración. La evaluación cuidadosa de la DI aunada al conocimiento del efecto de diversos aspectos de la formulación como los perfiles de liberación de gránulos precomprimidos, el impacto de la fuerza de compresión de las tabletas y su porosidad y lubricación pueden revelar la contribución de la etapa de desintegración a la disolución general del fármaco [55].

En la segunda etapa de la disolución (solubilización de las partículas de fármaco), las propiedades fisicoquímicas del fármaco, tales como su forma química (sal, ácido libre, base libre) y física (amorfo o polimorfo y tamaño de partícula) juegan un papel importante. Si esta última etapa es la limitante de la velocidad de disolución, se dice que el proceso está controlado por la disolución intrínseca. Este es el caso de la mayoría de las moléculas poco solubles.[55]

Para garantizar el buen desempeño de la prueba de disolución, incluyendo la DI, es necesario mantener condiciones de insaturación durante todo el estudio. El término “condiciones de insaturación” se refiere a que el volumen de medio sea al menos tres veces mayor al requerido para formar una solución saturada del fármaco. Si no se cumplen las condiciones de insaturación, la concentración del API podría acercarse demasiado al punto de saturación y aunque la cantidad soluble total



Maestría en Ciencias y Tecnología Farmacéuticas

permanezca constante, la velocidad de disolución comenzará gradualmente a reducirse en cantidades significativas, suficiente para que los resultados de la prueba no se consideren confiables [55].

Para las formas farmacéuticas sólidas orales, la prueba de disolución es usada para: asegurar la consistencia lote a lote de la liberación de un fármaco dentro de una forma farmacéutica y guiar el desarrollo de medicamentos al seleccionar formulaciones para los estudios *in vivo*, evaluar comparabilidad entre productos antes y después de cambios en formulación o manufactura, para evitar estudios de bioequivalencia *in vivo* con aceptable correlación *in vivo-in vitro* (CIVIV) o para su uso con el enfoque del Sistema de Clasificación Biofarmacéutico (SCB) y proveer una guía para la optimización en la liberación de fármacos de una forma farmacéutica. También en algunos casos específicos, puede ser empleada como indicador del desempeño *in vivo* de medicamentos, lo que reduce el número de estudios de biodisponibilidad/bioequivalencia. Esta prueba aporta información valiosa durante los estudios de preformulación de formas farmacéuticas, especialmente en aquellos relativos a los medicamentos genéricos [54–58].

La importancia de la prueba de disolución se debe a que es un indicador de la absorción de un fármaco. La conexión entre la prueba de disolución y el desempeño *in vivo* de un medicamento está basada en el hecho de que antes de que un fármaco pueda absorberse, primero debe ser disuelto en el contenido acuoso del tracto gastrointestinal [56]. A esta relación entre la prueba de disolución y la absorción *in vivo* de un medicamento se le conoce como *Correlación in vivo-in vitro*, CIVIV [54]. Para que esta relación sea aceptable se requiere que la disolución *in vitro* y el comportamiento de disolución o liberación *in vivo* de una forma de farmacéutica sea similar o tenga una relación escalable entre sí [59]. Esta correlación es difícil de lograr [60], ya que la prueba de disolución no considera un proceso real de



absorción, distribución y eliminación, por lo que, entre otros parámetros, las condiciones de insaturación deben verificarse en todo momento.

1.3.1.2 Disolución intrínseca

Históricamente la etapa de preformulación de una forma farmacéutica, consiste principalmente en determinar el perfil de una sustancia farmacológica; es decir, su caracterización, además estudios de compatibilidad con excipientes y estabilidad. Estos estudios incluyen el cálculo del pKa, solubilidad y DI, coeficiente de partición, ensayo, perfil de flujo, difracción de rayos X, técnicas calorimétricas, distribución de tamaño de partícula, forma de la partícula, y todas aquellas pruebas que nos permitan predecir el comportamiento de la molécula en estudio, para determinar la forma farmacéutica e incluso las técnicas de análisis [18,61].

La disolución de una forma farmacéutica está influenciada por la solubilidad y la disolución intrínseca de los API, mismos que son parámetros útiles dentro de los estudios de preformulación de una forma farmacéutica, aunque como veremos más adelante no se llevan a cabo sistemáticamente [18,61].

La disolución aporta información sobre las variables que afectan la tasa de disolución, que pueden incluir características del API como la solubilidad, tamaño de partícula, forma y arreglo cristalino, densidad aparente, composición del medicamento (como es la concentración de fármaco, identidad, tipo y porcentaje de excipientes), proceso de manufactura (que depende de la forma farmacéutica e involucra operaciones unitarias como mezclado, granulación, molienda y compresión) y los efectos de las condiciones de almacenamiento que podrían alterar la estabilidad (como la temperatura y humedad).[55]

De acuerdo con la *United State Pharmacopeia*, la velocidad de disolución intrínseca (VDI) es la velocidad de disolución de una sustancia pura, en condiciones



Maestría en Ciencias y Tecnología Farmacéuticas

constantes de superficie de área[62], temperatura, velocidad de agitación, pH y fuerza iónica del medio de disolución[63]. Fue descrita por primera vez por John Wood en 1963, en un equipo que actualmente lleva su nombre y se encuentra descrito en las farmacopeas internacionales para su uso, como la USP [64], la *British Pharmacopeia* (BP, por sus siglas en ingles) y *European Pharmacopeia* (EP, por sus siglas en ingles).

La VDI ha sido usada para caracterizar los fármacos sólidos desde hace varios años [65]; es una manera de demostrar su pureza y equivalencia.[63]. Sin embargo, diversas propiedades puede afectar los resultados, entre ellas el tamaño de partícula, forma, polimorfismo o amorfismo, etc. [66]

Se ha sugerido que los principales aspectos relacionados con la absorción del fármaco son la VDI y la solubilidad, ya que ambos parámetros son altamente dependientes del pH; su influencia en el proceso de absorción puede determinarse por el intervalo de pH del tracto gastrointestinal.[67,68]

Esta VDI está dada de acuerdo a la ecuación (1)

$$VDI = (dm/dt)_{max} / A \quad (1)$$

Donde:

VDI: Es la velocidad de disolución intrínseca en mg / min cm²

A: es el área del disco de fármaco (cm²), durante la prueba el área expuesta debe permanecer constante

m: masa en mg

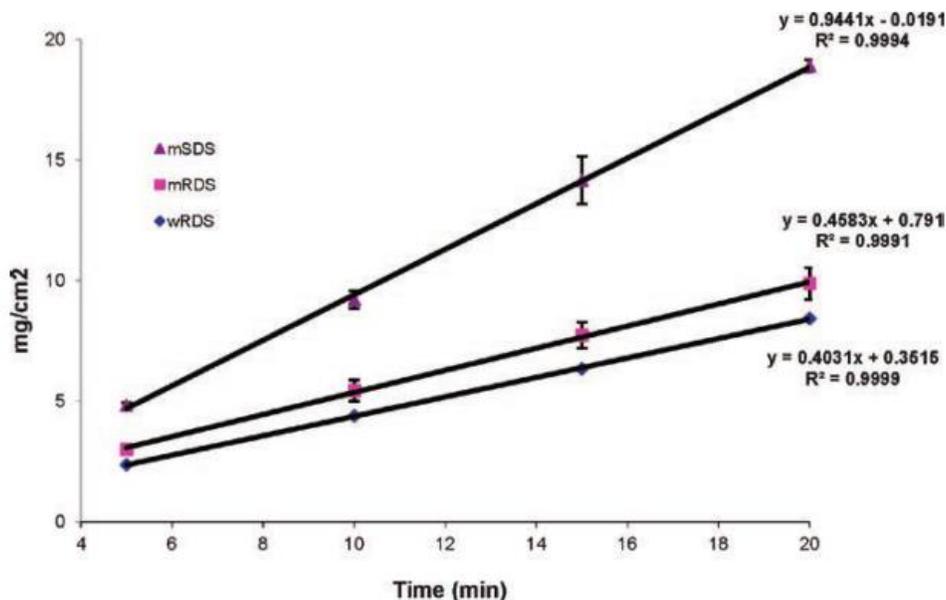
t: tiempo en min



$(dm/dt)_{\max}$ es la pendiente máxima en la curva de disolución[66]

La VDI puede ser obtenida empleando diferentes dispositivos, donde el fármaco es comprimido como un disco, con un punzón y una matriz. Se utiliza un medio de disolución y se determina la cantidad de fármaco disuelto a intervalos definidos de tiempo. Se realiza un gráfico de la cantidad acumulada de fármaco disuelto con respecto al tiempo y se realiza una regresión lineal, la velocidad de disolución en unidades de masa / segundo es representada por la pendiente de la ecuación lineal, ver figura 3. La VDI se obtiene dividiendo este valor por la superficie de área del comprimido preparado y es reportado en unidades de masa $\text{cm}^{-2}\text{sec}^{-1}$ [67].

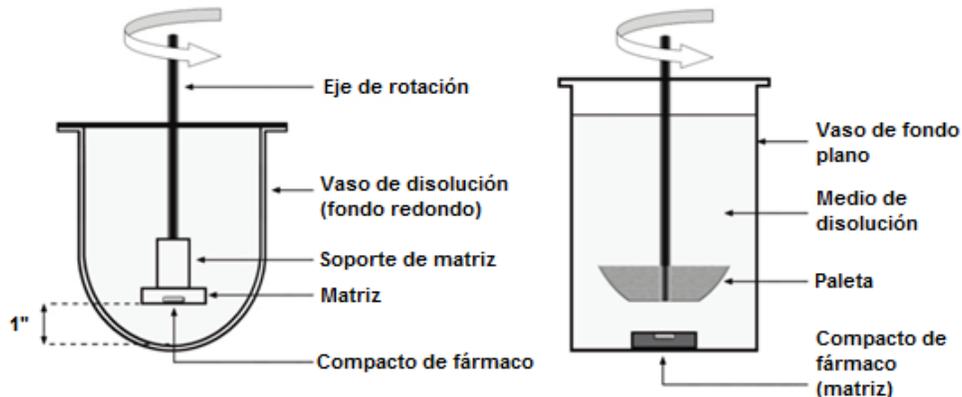
Figura 3. Ejemplo de curvas de disolución intrínseca, para cloranfenicol [69]



Para llevar a cabo esta prueba existen diferentes aparatos; uno de ellos es el aparato de Woods o disco rotatorio, Ver figura 4, y el disco estacionario [56]. Su uso está descrito en las farmacopeas internacionales, que revisaremos más adelante.



Figura 4. Aparatos para disolución intrínseca, Disco rotatorio o aparato de Woods (Izquierda) y disco estacionario (derecha) [56]



Una parte importante en el desarrollo de la prueba es la compactación del API, para obtener los comprimidos de área constante a ser probados. Este paso puede ser la mayor fuente de error, pues se sabe que la compactación puede tener un efecto en la forma de la partícula del API. Cuando el hábito del cristal controla la velocidad de disolución intrínseca, la compactación del sólido para formar un disco destruye el hábito de las partículas individuales y hace que parezca no tener sentido cualquier comparación de sus VDI. Por otra parte, si la energía del cristal controla la velocidad de disolución, las diferencias en la VDI pueden ser todavía evidentes, pero es posible que sean atenuadas a diferentes grados dependiendo de las condiciones de cristalización incluyendo la naturaleza y concentración del aditivo. Por esta razón, algunas de las farmacopeas internacionales hacen mención sobre la verificación del estado sólido al momento de realizar la compactación [70]. Una de sus principales ventajas es la cantidad de material requerida para llevar a cabo este ensayo, ya que es mucho menor que la requerida para el ensayo de solubilidad, y la posible interferencia en los resultados por factores tales como la transición desde la estructura cristalina o la formación de sales puede determinarse por la presencia de curvaturas en el gráficos obtenidos [71].



Maestría en Ciencias y Tecnología Farmacéuticas

Esta técnica se ha utilizado ampliamente en la caracterización de principios activos nuevo y/o nuevos polimorfos [72–74], desarrollo de nuevas formas farmacéuticas [75] , como propuesta para su uso como parámetro de solubilidad en el SCB [65,76,77], en comparación con nuevos métodos para necesidades especiales [63,66,78–80], así como en trabajos donde se estudian los factores que la afectan [81,82], entre otros.

1.3.1.3 Disolución aparente

La necesidad de demostrar la consistencia lote a lote de un principio activo, principalmente, en términos de disolución, se ha vuelto indispensable en términos de poder medir el impacto que tienen los cambios en el proceso de síntesis, en las etapas finales del proceso de cristalización, polimorfismo y los problemas de escalamiento [12,83].

La disolución aparente, definida así en la Farmacopea Europea, es un método utilizado para determinar la velocidad de disolución de las sustancias activas puras, ya sea como polvos o granulados [84]. El aparato definido para llevar a cabo esta prueba es la celda de flujo continuo; este aparato de disolución es resultado de la necesidad de comprender y estudiar las condiciones hidrodinámicas ideales; permite la extracción continua de fármaco, simulando el proceso de absorción, ya que no existe un mecanismo de agitación, sino un flujo constante de medio de disolución hacia la forma farmacéutica o fármaco evaluado, lo que es similar al ambiente natural gastrointestinal. Además, si el sistema de trabajo se usa de manera “abierto” permite mantener las condiciones de insaturación durante toda la prueba [85,86]. La diversidad de celdas que pueden ser utilizadas en este sistema permite el análisis de una amplia de gama de formas farmacéuticas como polvos, implantes, supositorios, etc.[56].



Maestría en Ciencias y Tecnología Farmacéuticas

El uso de la celda de flujo continuo en los aparatos de disolución se inició en los años cincuenta, por la FDA (Food and Drug Administration) y en 1981 fue recomendado por la FIP (Fédération Internationale Pharmaceutique) como método alternativo para realizar pruebas de liberación *in vitro*. La popularidad de este aparato de disolución se debe a sus beneficios sobre otros aparatos de disolución como son que permite una mejor simulación de las condiciones *in vivo*, debido a que es posible cambiar entre diferentes pHs biorrelevantes y que pueden usarse volúmenes de fluido de prueba que se asemejan más al ambiente biológico real. Así también, la facilidad de obtener un sólo perfil de disolución con diferentes condiciones de pH aumenta su versatilidad y permite el estudio de muestras con una baja carga de fármaco, puede estudiarse la disolución de principios activos (disolución aparente) sin la necesidad de la aplicación de una fuerza mecánica, las condiciones hidrodinámicas dentro de la celda no se ven afectadas por el cambio el cambio de medio y muestreo, el desarrollo de correlaciones *in vivo-in vitro* puede ser relativamente sencillo y la liberación de formas de dosificación por periodos extendidos de tiempo puede llevarse a cabo sin la evaporación observada en otros aparatos [57,85,87,88].

El uso de este aparato permite seleccionar el tipo de celda, que van desde la celda para polvos, celdas grandes (22.6 mm) y pequeñas (12 mm) para proveer volúmenes de 8 a 19 mL, así como también permite la selección del flujo de trabajo desde 4 hasta 16 mL/min, de los pHs a utilizar (hasta 4 cambios por perfil), el tipo de sistema “cerrado o “abierto” y flujo laminar o turbulento de acuerdo al uso de perlas de vidrio [57]. La figura 5 muestra algunos tipos de celdas de flujo continuo.



Figura 5 Celdas para aparato USP IV



Se han encontrado resultados sobre algunos estudios que permiten comparar el uso de la celda de flujo continuo contra otros aparatos farmacopeicos como los son el aparato I y II, en formas farmacéuticas, donde se ha encontrado que se tiene un grado similar de reproducibilidad y variabilidad basada en el estudio de las tabletas calibradoras [89,90].

Medina y colaboradores evaluaron la disolución de cuatro productos genéricos de carbamazepina contra el producto de referencia local por los métodos de celda de flujo continuo y aparato I de la USP. En este estudio encontraron que el método de celda de flujo continuo logra una mejor discriminación para identificar diferencias entre la velocidad y extensión de la disolución de tabletas de carbamazepina [85].



1.4 Desempeño Tecnológico

Las tabletas o comprimidos son formas farmacéuticas sólidas de dosificación unitaria, obtenidas por compresión mecánica de granulados o de mezclas de polvos con uno o varios principios activos, en su mayoría con adición de diversos excipientes.

El principio de fabricación de una tableta es simple, pero su aplicación plantea numerosos problemas habitualmente. No basta con colocar la cantidad necesaria de polvo o granulado en la matriz de una tableteadora y compactarlo entre dos punzones. Es preciso que ese material reúna una serie de condiciones. Por un lado, las partículas han de aglutinarse suficientemente para resistir a golpes y manipulaciones tras la compresión y, a la vez, deben deslizarse sin resistencia por la máquina y no adherirse a los punzones ni a otras partes; por otro lado, las tabletas deben desintegrarse dentro del organismo para liberar el principio activo y éste debe disolverse en los líquidos biológicos para su absorción. Además, es necesario que permanezcan estables física y químicamente durante un determinado periodo de exposición al aire y a la luz, así como a ciertas temperaturas y grados de humedad. Por último, la aceptación por el consumidor tiene igualmente una relevancia nada desdeñable.

Por todos estos motivos, los principios activos requieren prácticamente siempre el acompañamiento de excipientes y pueden necesitar un tratamiento previo, la granulación, para su transformación en tabletas mediante la compresión.

Sin duda en los últimos años se ha logrado un gran avance en el control de calidad de los productos farmacéuticos, con el objetivo de garantizar la efectividad de cada lote de fabricación en la industria farmacéutica. Las formas farmacéuticas sólidas, en particular las tabletas, son sin duda la forma que más se administra debido a las



Maestría en Ciencias y Tecnología Farmacéuticas

diversas ventajas que presenta, como lo es su producción a gran escala, su economía, entre otras [91].

Toda forma farmacéutica sólida debe poseer una serie de requisitos que indique un nivel de calidad óptimo. Para evaluar éste podemos hacerlo desde el punto de vista tecnológico, lo que implica establecer las pruebas que predicen el comportamiento del producto dentro del proceso, para verificar que sea apto para la producción en serie y que concuerden sus atributos con las especificaciones de calidad previamente establecidas. Para evaluar este desempeño tecnológico tenemos pruebas farmacotécnicas como la apariencia, variación de peso, resistencia a la ruptura, friabilidad, desintegración así como las pruebas reológicas.

La evaluación de la calidad del sólido también comprende la evaluación biofarmacéutica, por lo cual se examina la interrelación de las propiedades fisicoquímicas de un fármaco, la forma de dosificación en la que se administra y la ruta de administración y la velocidad y grado de absorción sistémica del fármaco. Por lo tanto, la evaluación biofarmacéutica implica factores que influyen en la estabilidad del fármaco dentro del producto, la liberación del mismo desde la forma farmacéutica, su tasa de liberación en el sitio de absorción y su absorción sistémica [92].

Los estudios de disolución *in vitro* constituyen una de las herramientas fundamentales para la evaluación de las propiedades biofarmacéuticas de los medicamentos. Estos estudios nos dan un acercamiento muy confiable sobre la biodisponibilidad del fármaco *in-vivo* de acuerdo a especificaciones determinadas dentro del diseño del medicamento [93].

La velocidad de disolución del principio activo, en general, se considera como una de las fases más importantes, puesto que, salvo algunas excepciones, resulta ser el factor limitante de la liberación, y por ende, de la absorción. La prueba de



Maestría en Ciencias y Tecnología Farmacéuticas

disolución permite evaluar en forma rápida las características de disolución del principio activo a través de la velocidad a la cual se disuelve éste desde una forma farmacéutica sólida, lo cual permite predecir, con cierta exactitud, las características de absorción de estos principios [93].

De acuerdo al desempeño tecnológico y farmacéutico, es posible detectar los principales factores que se ven afectados o que pueden modificarse dentro de las formulaciones farmacéuticas para lograr su aptitud de uso en términos de seguridad y eficacia.

1.4.1 Evaluación del comportamiento tecnológico de una forma farmacéutica oral

En la industria farmacéutica, las materias primas utilizadas en la fabricación de los MSO deben evaluarse conforme a las monografías farmacopeicas. Estas monografías consisten en la verificación de los atributos críticos de calidad relacionados con la identidad y pureza de las moléculas que fueron establecidos en las fases previas a la comercialización del producto. Sin embargo, los excipientes y principios activos pueden presentar diferencias en ensayos que no son farmacopeicos y por tanto no se evalúan en el control de calidad rutinario de las materias primas, tales como la caracterización cristalográfica, el tamaño y la forma de partícula, entre otros. Shekunov y colaboradores sostienen que los efectos del tamaño y forma de partícula, pureza y defecto estructural, seguidos de variaciones menos pronunciadas pero significativas en las propiedades termodinámicas y mecánicas, son el origen principal de los problemas de variación lote a lote e inconsistencia en las propiedades de las tabletas [34]. Buckton asegura que la energía del proceso de fabricación y la manera y capacidad de los materiales para recuperarse de la tensión que produce esta energía, afecta la uniformidad lote a lote [94]. Las diferencias entre varios productos (de distintos proveedores o distintos



Maestría en Ciencias y Tecnología Farmacéuticas

lotes del mismo fabricante) que no son detectables por métodos farmacopeicos podrían alterar el desempeño tecnológico (farmacotécnico) durante la producción, la estabilidad y la eficacia de los productos farmacéuticos.



Maestría en Ciencias y Tecnología Farmacéuticas

2.0 ANTECEDENTES



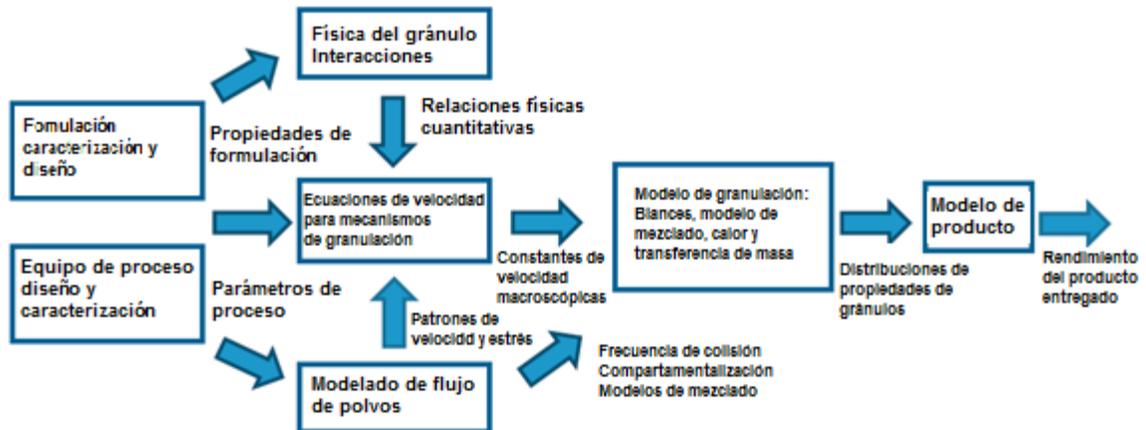
2.0 Antecedentes

La calidad por diseño (QbD) se estableció en la industria farmacéutica en el 2006 y se caracteriza por la comprensión integral dirigida en todas las fases del desarrollo de una forma farmacéutica, con la finalidad de mejorar la calidad de los productos obtenidos y aumentar la eficiencia de los procesos productivos. Permite también tener procesos flexibles mientras se mantengan los atributos críticos de calidad determinados en el espacio de diseño [95].

Durante el diseño de una forma farmacéutica sólida o MSO (Figura 6) la etapa de caracterización y formulación, permite determinar las siguientes etapas del proceso y la forma de llevarlas a cabo, para lograr el objetivo de la forma farmacéutica diseñada. Por lo tanto la QbD requiere un completo conocimiento de todos los aspectos de la formulación, que permita predecir comportamientos y tomar decisiones sobre los problemas que puedan presentarse durante la etapa de escalamiento o transferencia. En la figura 6, podemos ver de forma resumida las etapas de desarrollo de una formulación, el desarrollo no es una etapa aislada, sino que va de la mano de la planeación del proceso y el comportamiento de los equipos. Este conocimiento pleno comienza desde la evaluación de las características intrínsecas de fármaco y excipientes. La caracterización del estado sólido es parte fundamental para lograr la calidad por diseño que permita una predicción del comportamiento en una formulación, que pueda impactar en la estabilidad química del producto (cuya ausencia amenazaría la seguridad del medicamento ingerido por el paciente) [95].



Figura 6: Etapas del desarrollo de una formulación [95]



Por ejemplo, Meulenaar y col. hicieron una comparación del comportamiento en la disolución de la forma cristalina con la contraparte amorfa de capacitabina, demostrando el retraso en la disolución de la parte amorfa; también encontraron diferencias en la compactación, donde ambas sustancias mostraron diferentes comportamientos y los cambios pudieron atribuirse a diferentes causas. La caracterización realizada por el equipo de Meulenaar fue amplia a través de técnicas DSC, DTP por difracción de rayo láser, entre otras [96].

Otros trabajos como el de Han y col. hicieron énfasis en cómo el uso de fármacos micronizados puede ofrecer un mejor comportamiento de disolución aunque, al lograrlo se sacrifican parámetros como el flujo, lo que evita alcanzar un proceso eficiente, y al aplicar técnicas para mejorar el flujo (como la granulación) no se preserva el incremento de área superficial logrado con la micronización. Aquí se muestra la utilidad de caracterizar parámetros como el tamaño de partícula para correlacionarlo con el parámetro de disolución. Al usar técnicas que mejoren la disolución del fármaco, es necesario caracterizar los materiales mejorados para predecir su comportamiento, Han y col. utilizaron técnicas como: pruebas reológicas, disolución y microscopia electrónica de barrido [97].



Maestría en Ciencias y Tecnología Farmacéuticas

La preformulación se refiere a los requisitos basados en la ciencia para las sustancias y excipientes de fármacos, que incluyen la estabilidad fisicoquímica, la consistencia y las propiedades del estado sólido. Esta etapa comienza inmediatamente después de la síntesis y la detección inicial de toxicidad de un nuevo fármaco. En contraste la investigación de la formulación está más relacionada con los productos farmacéuticos (por ejemplo, la composición final del fármaco y los excipientes funcionales en la forma farmacéutica) y se centra en la estabilidad y las propiedades de liberación del fármaco a realizarse a través de las fases I a III [34].

El desarrollo de una formulación para el mercado comercial requiere un gran esfuerzo para asegurar la calidad consistente del producto. La falta de robustez puede atribuirse a la variabilidad de las materias primas, tanto fármacos como excipientes. En este respecto la medición de un atributo crítico de una materia prima es esencial para asegurar la calidad final de un producto [72].

Recientemente, se ha reconocido la importancia de la ciencia de los materiales en la industria farmacéutica. La parte más importante de su aplicación se orienta al estudio del impacto de las propiedades fisicoquímicas de los componentes de una formulación sobre el desempeño de la forma farmacéutica final o sobre el uso de técnicas de análisis avanzadas en la caracterización de los materiales. El interés del farmacéutico incluye el diseño de materiales con características específicas, el uso de modelos que permitan predecir el desempeño de las formas farmacéuticas y el desarrollo de nuevas técnicas de caracterización de los materiales [98].

La cristalización es una técnica ampliamente empleada en la fabricación de fármacos durante las etapas finales e intermedias del proceso. Esta operación define la pureza química del fármaco y las propiedades físicas, como pueden ser el hábito cristalino y el tamaño de las partículas, la estructura cristalina y el grado de imperfección del cristal [34]. Las condiciones en que se lleva a cabo esta técnica (temperatura, velocidad de enfriamiento, presencia de impurezas y tipo de



Maestría en Ciencias y Tecnología Farmacéuticas

disolvente empleado, por ejemplo) repercuten en las propiedades del estado sólido que exhibe el producto final. Diferentes formas cristalinas de un fármaco, difieren no sólo en su superficie específica, sino también en su energía superficial libre [99], por lo que pueden presentar diferentes características fisicoquímicas y afectar el desempeño farmacéutico de un medicamento, en tanto pueden alterar la velocidad de disolución, el flujo, la compresibilidad, bioequivalencia y la estabilidad química. Estas modificaciones relacionadas con las propiedades del estado sólido se esquematizan en la figura 7 [34,100].

Figura 7. Propiedades del estado sólido definidas por el proceso de cristalización y su relación con las características específicas de fármacos y formas farmacéuticas [34]

Propiedades del estado sólido		Efecto en el fármaco y/o producto
Estructural	Cristalinidad (existencia de amorfos y formas semi-cristalinas)	Estabilidad física y química
	Polimorfos Solvatos (hidratos) Sales Defectos del cristal	Higroscopicidad Perfil de solubilidad y velocidad de disolución Todos los aspectos de proceso
Dimensional	Distribución de tamaño de partícula Morfología de partícula Estructura de la superficie de partícula	Comportamiento de proceso: densidad aparente, aglomeración, reología y flujo, compactación. Permeabilidad de partícula (como absorción) Biodisponibilidad (absorción) Consistencia e uniformidad de contenido en la forma farmacéutica
Química	Impurezas orgánicas e inorgánicas, solvente residual y productos de descomposición	Toxicidad
	Formas quirales y separación quiral Esterilidad (límites microbianos)	Estabilidad química, física y enantiomérica
Mecánica	Transición frágil/dúctil Estrés de fractura, dureza, relajación tensión/deformación, presión umbral	Comportamiento de tableteado y molienda
Eléctrico	Distribución de cargas electrostáticas	Propiedades de flujo y aglomeración



Maestría en Ciencias y Tecnología Farmacéuticas

A pesar de la importancia del proceso de cristalización del fármaco en las propiedades de una forma farmacéutica, la formación de partículas y la cristalización se han considerado áreas de baja producción. Las mejoras en la metodología de producción han logrado alcanzar una identidad controlada, así como una alta pureza, pero sigue siendo un reto lograr el control sobre la cristalinidad y la forma de las partículas producidas [34].

Los esfuerzos por lograr un mejor comportamiento en las propiedades mecánicas y de disolución se realizan de manera cotidiana en la investigación farmacéutica. Se debe enfatizar que incluso los cambios mínimos en las condiciones de cristalización, (por ejemplo, la sobresaturación, la temperatura, la impureza o la velocidad de enfriamiento) pueden producir cambios significativos en las propiedades del cristal y del polvo, en particular el tamaño de partícula, la forma, la pureza y el defecto estructural, seguido de variaciones menos pronunciadas pero significativas en las propiedades termodinámicas y mecánicas. Estos efectos se han reconocido como los principales problemas de variación lote a lote y de fuentes que conducen a la inconsistencia de las propiedades de la tableta. Tanto la estructura cristalina como el proceso de cristalización pueden lograrse mediante la formación de sales basadas en el mismo fármaco activo. Aproximadamente el 95% de todas las sustancias farmacéuticas son ionizables y las sales se usan comúnmente en la formulación farmacéutica, especialmente cuando la solubilidad intrínseca, la cristalinidad o las propiedades mecánicas del fármaco son inadecuadas [34].

La búsqueda de nuevas formas cristalinas modificando los parámetros de un proceso de cristalización es una estrategia para poder determinar cómo afectan estas variaciones del proceso en las propiedades del estado sólido de fármaco en estudio. El efecto de las modificaciones del proceso de cristalización ha sido estudiado por Piera Di Martino y colaboradores, a través de la recristalización de ibuprofeno en diferentes solventes, encontrando que la forma de aspecto poliédrico, presenta mejor compactibilidad, que podría deberse a la presencia de caras lisas y



Maestría en Ciencias y Tecnología Farmacéuticas

a la extensión de éstas. Sin embargo, la influencia del hábito cristalino en las propiedades mecánicas fue débilmente relacionada, ya que aunque está descrito que el hábito cristalino puede interferir en estas propiedades, la limitante de tener modelos adecuados, debidos a la complejidad del proceso, impide el establecer una conclusión contundente [31]. En el trabajo de Rasenck y colaboradores, se estudió la relación del hábito cristalino con el comportamiento durante el tableado. Se estudiaron ibuprofeno (2 formas) y paracetamol (5 formas), donde todas ellas se reconocen como isomorfos. La única diferencia que tienen es precisamente el hábito cristalino, por lo que fueron ideales para determinar si el cambio de hábito afecta o no el comportamiento durante la compresión. Como conclusión encontraron que ciertas formas presentan mejor flujo y compactibilidad, por lo que la selección del método más adecuado de cristalización es importante para tener consistencia en un proceso farmacéutico [29].

Buckton asegura que la energía del proceso de fabricación, la manera y capacidad de los materiales para recuperarse de la tensión que produce esta energía, logrará lote a lote, afectar su uniformidad. Si esta recuperación no se logra fácilmente se afecta el comportamiento del material procesado, es por esto que materiales que parecen ser iguales, de diferentes proveedores o incluso del mismo, pueden comportarse de forma diferente en un producto final [94].

La energía superficial de un material cristalino está directamente relacionada con los grupos funcionales expuestos en las caras del cristal. La energía superficial de un polvo cristalino depende de la contribución de la energía superficial de sus caras, lo que podría resultar en una energía superficial desigual de los polvos cristalinos, que además puede tener impacto en la cohesión del polvo. Umang y colaboradores encontraron que los cuboides hexagonales o los cristales en forma de placa alargados son menos cohesivos en comparación con los cristales en forma de aguja, demostrando que el cambio del hábito cristalino puede tener una influencia importante en la cohesión de los polvos[101].



Maestría en Ciencias y Tecnología Farmacéuticas

La influencia del cambio de hábito cristalino no sólo puede presentar problemas en el comportamiento mecánico o tecnológico de un principio activo en una forma farmacéutica. Como hemos indicado antes, la afectación puede darse también en el desempeño biofarmacéutico de la forma de dosificación. Existen una amplia gama de estudios sobre cómo afecta la forma cristalina en la disolución intrínseca, que a su vez puede afectar a liberación de un activo en una forma farmacéutica dada. Arenas-Díaz y col. mostraron el comportamiento de cocrisales de acetazolamida, encontrando cristales estables pero con diferentes comportamientos en la velocidad de disolución intrínseca, concluyendo que la formación de cocrisales farmacéuticos es un estrategia prometedora para fármacos con baja solubilidad [102]. Otros estudios similares se ha realizado con cocrisales de sildenafil [103], carbamazepina [86] y benzamida [104], entre otros.

La influencia del hábito cristalina en la velocidad de disolución intrínseca también ha sido estudiada, ya sea por modificaciones a las condiciones del proceso de cristalización [77], por la presencia de polimorfos [14–16,72,73,105,106] o por modificaciones que lleven a la fase amorfa de un sólido cristalino [107,108].

Ya que la cristalización es una técnica sumamente usada para la fabricación de principios activos, que a su vez son usados en formas farmacéuticas sólidas (y estas son las formas farmacéuticas más ampliamente usadas) se entiende que su control es vital para obtener partículas con hábitos cristalinos que permitan no sólo el buen desempeño tecnológico de una forma farmacéutica sino también lograr que la liberación del principio activo sea consistente lote a lote.



Maestría en Ciencias y Tecnología Farmacéuticas

3.0 IDENTIFICACIÓN



3.0 Identificación

El sector farmacéutico es uno de los mayormente regulados debido a su impacto en el ámbito de la salud. A pesar de este control regulatorio y de los avances tecnológicos aplicados a la producción y control de los medicamentos, existen desafíos en este sector, que pueden abordarse estrechando los vínculos entre las industrias farmoquímica y farmacéutica.

Un resultado satisfactorio en la manufactura de un producto farmacéutico depende de que se apliquen sistemas de control robustos, en todos los aspectos en que se base el producto; el analítico, de ingeniería y el de los materiales. Regularmente muchos de los aspectos de la manufactura de un medicamento se pueden controlar satisfactoriamente, pero, es común que los fármacos y excipientes sean los que pueden provocar variaciones en la calidad de producto terminado [98]. Uno de los problemas que se presentan con cierta frecuencia es el cambio de comportamiento de un producto, ya sea durante su evaluación de calidad o durante el proceso de fabricación o almacenamiento. En todas ellas es frecuente encontrarse con situaciones no esperadas durante la obtención de un producto sólido. Algunos de los problemas presentados en el día a día dentro de las plantas farmoquímicas o farmacéuticas están relacionados a cambios en el punto de fusión, solubilidad o inconsistencias en las propiedades físicas según el lote del producto.

En algunos casos las características no esperadas no generan problemas significativos en la calidad del producto final, pero en otras ocasiones están relacionadas con el comportamiento del sólido obtenido durante el proceso productivo o en los resultados analíticos, por lo que se vuelve imperativo comprender qué es lo que causa esas variaciones para evitar pérdidas monetarias considerables pero sobre todo para asegurar la calidad de los productos y contribuir a la salud de los pacientes.



4.0 JUSTIFICACIÓN



4.0 Justificación

El conocimiento de la funcionalidad de los API y excipientes permite controlar la calidad y consistencia de los medicamentos. Dentro de la industria farmacéutica la caracterización de la función de los materiales dentro de una forma farmacéutica permite la reducción de costos derivados de una excesiva experimentación.

El presente trabajo tiene como finalidad brindar información científica sobre el impacto en el desempeño tecnológico y biofarmacéutico, que pueden tener las variaciones del cambio del lote de un fármaco (valproato de magnesio) y así brindar una herramienta para el control del proceso de síntesis del fármaco para la industria farmoquímica y un conocimiento profundo del fármaco dentro de una fórmula para la industria farmacéutica. Ambas están, fuertemente relacionadas para poder brindar confianza en la calidad de los productos consumidos por la población.

El propósito de éste estudio es práctico, ya que pretende ayudar a resolver el actual problema sobre el impacto que tienen las variaciones de los materiales de una formulación en el desempeño tecnológico y biofarmacéutico de los medicamentos, que al afectar su calidad puede repercutir en la salud del paciente o consumidor final. Ello implica vincular las actividades de la industria farmoquímica a los atributos de calidad requeridos por la industria farmacéutica. Y así esperamos contribuir como farmacéuticos en la vigilancia y cuidado de la salud de la población.



5.0 OBJETIVO GENERAL

6.0 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

7.0 HIPOTESIS



5.0 Objetivo general

Evaluar el impacto del cambio de lote de principio activo en el desempeño tecnológico y biofarmacéutico del valproato de magnesio y de tabletas de valproato de magnesio.

6.0 Objetivos específicos

1. Evaluar la distribución de tamaño de partícula, morfología, flujo y comportamiento calorimétrico de 10 lotes de valproato de magnesio.
2. Desarrollar una fórmula modelo de tabletas de valproato de magnesio por granulación húmeda.
3. Evaluar el flujo, dureza, desintegración, friabilidad y perfil de compresibilidad de 10 lotes de valproato de magnesio en mezclas para compresión.
4. Desarrollar los métodos necesarios para el estudio.

7.0 Hipótesis

Hipótesis nula: La variación del número de lote de principio activo provocará cambios significativos en el desempeño tecnológico del valproato de magnesio y tabletas de valproato de magnesio.

Hipótesis alternativa: La variación del número de lote de principio activo no provocará cambios significativos en el desempeño tecnológico del valproato de magnesio y de tabletas de valproato de magnesio.



Maestría en Ciencias y Tecnología Farmacéuticas

8.0 METODOLOGÍA



Maestría en Ciencias y Tecnología Farmacéuticas

8.0 Metodología

8.1 Tipo de estudio: Se llevará a cabo un estudio prospectivo, comparativo y experimental en 10 lotes de principio activo de valproato de magnesio.

8.2 Selección de la muestra: Ya que el estudio se realiza en colaboración con la empresa Signa S.A. de C.V., se determina en conjunto con la empresa que los lotes en estudio serán lotes fabricados durante el periodo establecido dentro de los criterios de inclusión.

8.3 Criterios de inclusión:

- a. **Periodo de tiempo:** Se incluirán en el estudio todos los lotes fabricados en el periodo del ENE-13 al DIC-16.
- b. **Proceso controlado:** Se incluirán todos los lotes de principio activo que se hayan fabricado bajo instrucciones de trabajo vigentes.
- c. **Control analítico:** Se incluirán todos los lotes de principio activo que se encuentren aprobados bajo la técnica de análisis validada por el departamento de control de calidad de Signa S.A de C.V. Expresada en el certificado de análisis del producto.

8.4 Criterios de exclusión: Todos los lotes que no cumplan con lo indicado en el inciso anterior.



8.5 Variables a medir

	Respuesta de salida	Técnica a utilizar	Estadístico de prueba
PRINCIPIO ACTIVO	Entalpía de fusión	Calorimetría diferencial de barrido (DSC Mettler toledo)	ANOVA
	Análisis morfológico: Elongación Diámetro equivalente Área superficial Circularidad Perímetro	Microscopia (Morphologi G3, Malvern)	ANOVA
	Distribución de tamaño de partícula: D 90 D 50 D 10	Difracción de rayo láser (Mastersizer 3000, Malvern)	ANOVA
	Flujo	Índice de flujo (PFT 3115 Brookfield)	ANOVA
	Flujo	Grafica de densidad aparente vs estrés de consolidación (Powder Flow Tester, PFT 3115 Brookfield)	Comparación
MEZCLAS PARA COMPRESIÓN	Flujo	Índice de flujo (PFT 3115 Brookfield)	ANOVA
TABLETAS	Dureza	Durómetro	ANOVA
	Friabilidad	Fragilizador	ANOVA
	Perfil de compresibilidad	Gráfico de dureza vs fuerza de compresión	ANOVA

Tabla 3. Operacionalización de variables



8.6 Metodologías de análisis

8.6.1 Fase I: caracterización del fármaco

a) Función de flujo

Fue utilizado un equipo Powder Flow Tester (PFT) de Brookfield con una celda para función de flujo. Las muestras fueron preparadas colocando el material a probar dentro de la celda por caída libre, sin manipular el polvo para llenar la celda. El peso del material probado fue tomado por diferencia de peso en balanza Precisa ES 4200. Se realizaron mediciones por duplicado.

b) Calorimetría diferencial de barrido

El estudio se llevó a cabo por calorimetría diferencial de barrido (DSC, por sus siglas en inglés, Differential Scanning Calorimetry), en un calorímetro DSC 3 de Mettler–Toledo. Fue utilizado indio (In) para calibrar la temperatura y entalpía. Las muestras fueron pesadas con exactitud en microbalanza XP6 de Mettler-Toledo, y selladas herméticamente en crisoles de aluminio de 40 μL , a una velocidad de $3^\circ\text{C}/\text{min}$ en un rango de 70°C a 160°C , bajo atmosfera inerte de nitrógeno a un flujo de $40\text{ mL}/\text{min}$. El tamaño de la muestra fue de 5 mg y se evaluaron por triplicado. Las respuestas de salida analizadas fueron la entalpía de fusión de los eventos térmicos encontrados.

c) Evaluación de la forma y DTP

El estudio se realizó en equipo Morphologi GS03 de Malvern, utilizando la unidad de dispersión automatizada con una presión de 5 bar y un tiempo de corrida de 120 minutos , con objetivo de 10X . Las muestras fueron tomadas por duplicado con espátula de 3 mm^3 .



8.6.2 Fase II: evaluación del fármaco en una forma farmacéutica.

a) Desarrollo una fórmula de tabletas de valproato de magnesio por granulación.

Para determinar el impacto de las diferencias encontradas en una forma farmacéutica, se realizó la fabricación de tabletas, bajo las mismas instrucciones de producción. La fórmula unitaria se muestra en la Tabla 4, donde se muestran los excipientes utilizados, así como el porcentaje y su funcionalidad. Al ser una fórmula donde el principio activo representa más del 50% de la formulación, la selección de excipientes fue hecha en base a sus características, para mejorar sus propiedades de flujo y compresibilidad.

Para evitar mayor variabilidad en el proceso de fabricación, sólo se llevó a cabo la granulación vía húmeda del principio activo, los excipientes utilizados en la mezcla final fueron del mismo lote de proveedor en las 10 formulaciones trabajadas, por lo que, las diferencias que puedan encontrarse podemos atribuirlos al cambio de lote de principio activo.

Tabla 4. Fórmula unitaria

Materia prima	Fórmula unitaria (mg)	% en formulación	% de uso recomendado	Funcionalidad
Valproato de magnesio	400	67.23	n/a	Principio activo
Coprocésado celulosa y lactosa	150	25.21	n/a	Diluyente
Polivinilpirrolidona	10	1.68	0.5 – 5.0 %	Aglutinante
Croscarmelosa sódica	20	3.36	0.5 – 5.0 %	Desintegrante
Estearato de magnesio	5	0.84	0.25 – 5.0 %	Lubricante
Talco	10	1.68	5.0 – 30.0 %	Lubricante
Agua	0.5	n/a	n/a	Diluyente para aglutinante
Total	595	100.00		



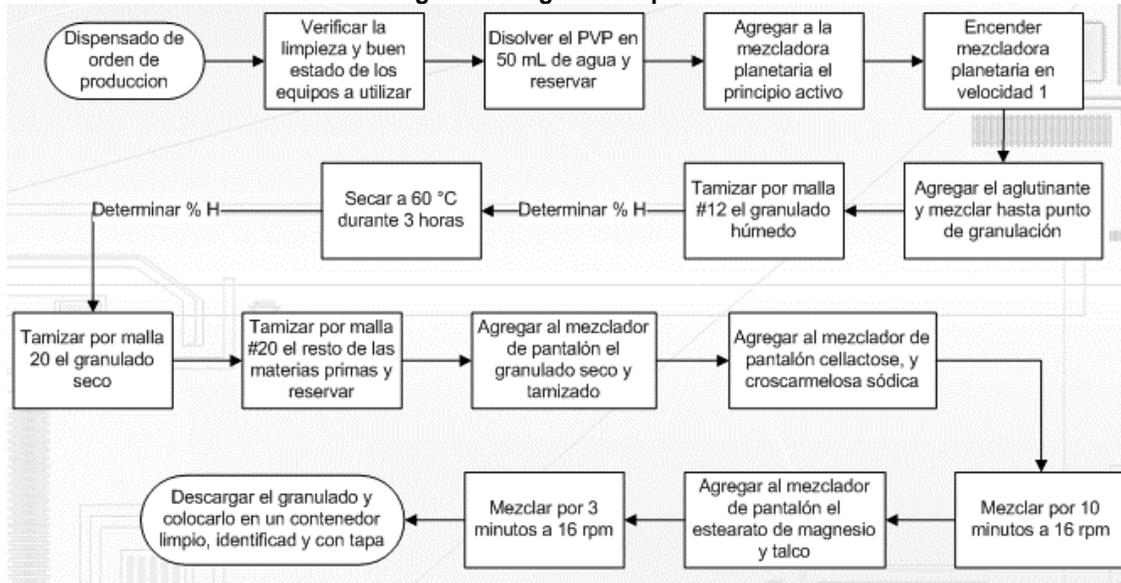
Maestría en Ciencias y Tecnología Farmacéuticas

Se llevó a cabo el proceso de fabricación de acuerdo a la Figura 8, el dispensado de las materias primas utilizadas, se realizó en balanza precisa LS320M con una resolución de 0.001 g, de acuerdo a la orden de producción (anexo 1), se realizaron las verificaciones de áreas y equipos de acuerdo a lo indicado en las instrucciones de trabajo (anexo 2). El proceso de fabricación se llevó a cabo por granulación húmeda, usando PVP como agente aglutinante, se hidrato de manera inicial con 50 mL de agua y posteriormente se agito de manera manual hasta disolución total. El proceso de granulación se realizó en mezcladora planetaria, se adicionó el principio activo, se agregó el aglutinante con agitación constante hasta alcanzar el punto de granulación. Ya granulado, se tamizo por malla #12 y el material recuperado se colocó en charola de aluminio, se introdujo en el horno de secado de lecho estático y se determinó el porcentaje de humedad en termobalanza OHAUS. El secado se realizó por 3 horas a 60°C, con monitoreo de humedad en termobalanza OHAUS, cada hora. Concluido el proceso de secado, el granulado seco se tamizo por malla #20.

Posteriormente se tamizó por malla #20 el coprocesado de celulosa con lactosa y la croscarmelosa de sodio, mismas que fueron adicionadas al mezclador de pantalón, en el orden mencionado. Se llevó a cabo el mezclado de los materiales adicionados por 10 minutos a 16 rpm. Se tamizó el resto de las materias primas, talco y estearato de magnesio por malla #20, se adicionaron al mezclador de pantalón en el orden indicado y se mezcló por 3 minutos a 16 rpm. Concluido el tiempo de mezclado, se descargó el granulado y se colocó en un recipiente limpio y cerrado, así como se almaceno en un lugar limpio, fresco y protegido de la luz.



Figura 8: Diagrama de proceso



b) Evaluación de flujo de las mezclas para compresión

Fue utilizado equipo Powder Flow Tester (PFT) de Brookfield en celda para función de flujo. Las muestras fueron preparadas colocando el material a probar dentro de la celda por caída libre, sin manipular el polvo para llenar la celda. El peso del material probado fue tomado por diferencia de peso en balanza Precisa modelo ES 4200c. Se realizaron mediciones por duplicado.

c) Evaluación de la fuerza de ruptura

Para llevar a cabo esta evaluación se determinó la fuerza de ruptura en un durómetro semiautomático Erweka modelo TBH-100 para fuerzas de compresión de 50, 100, 150, 200 y 250 MPa, usando 594 mg como peso para cada tableta, las ediciones se realizaron por triplicado.

d) Evaluación de la desintegración y friabilidad

Se midió por triplicado el tiempo de desintegración en tabletas comprimidas a 50 MPa en un equipo multifuncional Guoming CS-2 utilizando discos



Maestría en Ciencias y Tecnología Farmacéuticas

auxiliares conforme a la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos (FEUM), 11^a ed., Método General de Análisis (MGA) 0261. También fue evaluado el porcentaje de friabilidad usando un fragilizador Guoming CS-2 conforme a la FEUM, MGA 1041, las mediciones se realizaron por duplicado.



Maestría en Ciencias y Tecnología Farmacéuticas

9.0 RESULTADOS



9.0 Resultados

De acuerdo a los objetivos presentados en los puntos 6.0 y 7.0, se presentan a continuación los resultados obtenidos.

9.1 Fase I: Caracterización del fármaco

9.1.1 Evaluación de la DTP, morfología, flujo y comportamiento calorimétrico de 10 lotes de valproato de magnesio

9.1.1.1 Función de flujo

La preparación de las muestras fue realizada en base a la metodología planteada, en la figura 9 se puede observar la preparación de las muestras.

Figura 9. Preparación de dos muestras en el PFT

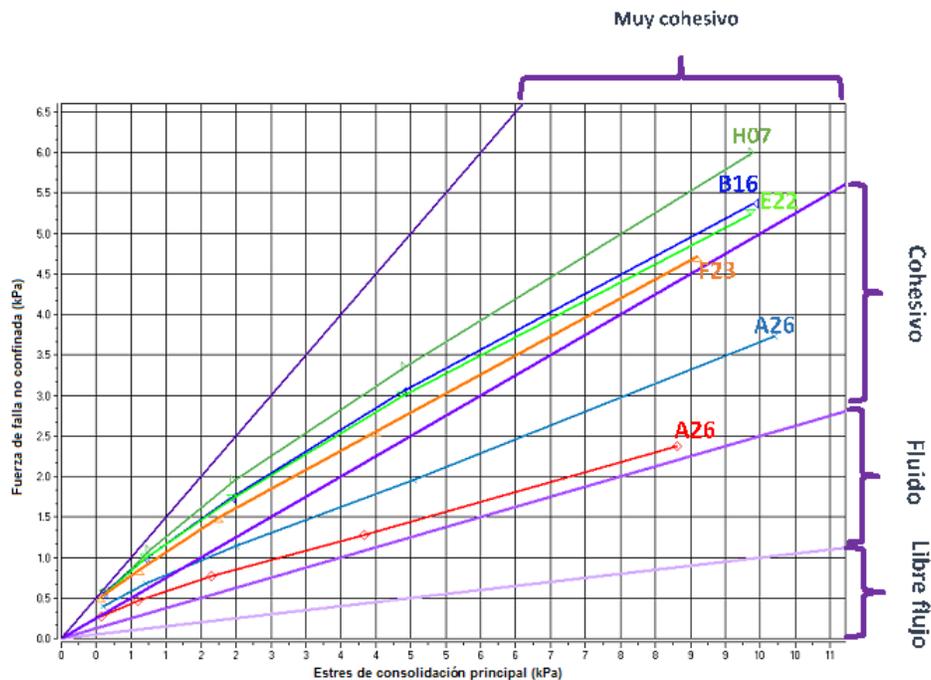


Para construir la gráfica de función de flujo, durante la prueba se aplican diferentes fuerzas de compresión/corte al polvo de prueba y se mide la cantidad de fuerza necesaria para logra la falla del molde ingresado. Lo anterior da como resultado una gráfica de fuerza de falla no confinada vs fuerza principal de consolidación, siendo el índice de flujo el valor de la pendiente, como se muestra en la Figura 10, de acuerdo a esta pendiente se puede clasificar cada valor dentro de parámetros



estándar sobre el comportamiento del flujo. Se tienen cuatro secciones, predeterminadas en el software, definidas por el tipo de flujo, que son “muy cohesivo”, “cohesivo”, “fluido” y “libre flujo”. Las gráficas identificadas con el lote A26 describen un polvo con características de flujo cohesivas. Los identificados como H07, B16, E22 y F23, presentan características de flujo que corresponden a un material “muy cohesivo”.

Figura 10. Gráfica de fuerza de falla no confinada vs fuerza de consolidación principal



Los resultados obtenidos para cada lote probado se muestran en la Tabla 5, como el valor del índice de flujo por cada prueba sometida. A menor valor del índice de flujo, mejores son las propiedades de flujo del material probado, debido a que se requiere menor fuerza (presenta menor resistencia) para lograr la falla del molde formado dentro de la celda.



Tabla 5: Resultados de la prueba de función de flujo

<i>Lote</i>	<i>Índice de flujo</i>		<i>Media</i>	<i>Desviación estándar</i>	<i>Clasificación</i>
	<i>Ensayo</i>	<i>Replica</i>			
A26	0.35	0.34	0.35	0.007	Cohesivo
B16	0.58	0.55	0.57	0.021	Muy cohesivo
C20	0.57	0.53	0.55	0.028	Muy cohesivo
D21	0.59	0.53	0.56	0.042	Muy cohesivo
E22	0.59	0.52	0.56	0.049	Muy cohesivo
F23	0.56	0.52	0.54	0.028	Muy cohesivo
G03	0.39	0.39	0.39	0.000	Cohesivo
H07	0.61	0.59	0.60	0.014	Muy cohesivo
I09	0.49	0.46	0.48	0.021	Cohesivo
J12	0.24	0.27	0.26	0.021	Cohesivo

El análisis de resultados se realizó de acuerdo al diseño de experimentos por un análisis ANOVA completamente al azar. Para realizar este análisis se plantearon las siguientes hipótesis:

H₀: No hay diferencias significativas entre los niveles del factor

H_A: Sí hay diferencias significativas entre los niveles del factor

Los resultados obtenidos se muestran en la Tabla 6. Puesto que el valor P de la prueba F es menor que 0.05, se rechaza la hipótesis nula y se acepta la hipótesis alternativa. Existe una diferencia estadísticamente significativa en la media de índice de flujo entre un número de lote y otro, con un nivel del 5% de significancia.

Tabla 6. ANOVA para índice de flujo por número de lote

<i>Fuente</i>	<i>Suma de Cuadrados</i>	<i>Gl</i>	<i>Cuadrado Medio</i>	<i>Razón-F</i>	<i>Valor-P</i>
Entre grupos	0.238005	9	0.026445	35.50	0.0000
Intra grupos	0.00745	10	0.000745		
Total (Corr.)	0.245455	19			



Maestría en Ciencias y Tecnología Farmacéuticas

Para determinar cuáles medias son significativamente distintas unas de otras se realizó una prueba LSD de Fisher. Los resultados obtenidos se encuentran en la Tabla 7, donde se muestran los datos de la prueba para cada par de datos del factor.

Tabla 7. Prueba LSD de Fisher para índice de flujo²

Número de lote	Casos	Media	Grupos Homogéneos
J12	2	0.255	X
A26	2	0.345	X
G03	2	0.39	X
I09	2	0.475	X
F23	2	0.54	X
C20	2	0.55	X
E22	2	0.555	X
D21	2	0.56	X
B16	2	0.565	X
H07	2	0.6	X

Contraste	Sig.	Diferencia	+/- Límites	Contraste	Sig.	Diferencia	+/- Límites
A26 - B16	*	-0.22	0.0608165	C20 - J12	*	0.295	0.0608165
A26 - C20	*	-0.205	0.0608165	D21 - E22		0.005	0.0608165
A26 - D21	*	-0.215	0.0608165	D21 - F23		0.02	0.0608165
A26 - E22	*	-0.21	0.0608165	D21 - G03	*	0.17	0.0608165
A26 - F23	*	-0.195	0.0608165	D21 - H07		-0.04	0.0608165
A26 - G03		-0.045	0.0608165	D21 - I09	*	0.085	0.0608165
A26 - H07	*	-0.255	0.0608165	D21 - J12	*	0.305	0.0608165
A26 - I09	*	-0.13	0.0608165	E22 - F23		0.015	0.0608165
A26 - J12	*	0.09	0.0608165	E22 - G03	*	0.165	0.0608165
B16 - C20		0.015	0.0608165	E22 - H07		-0.045	0.0608165
B16 - D21		0.005	0.0608165	E22 - I09	*	0.08	0.0608165
B16 - E22		0.01	0.0608165	E22 - J12	*	0.3	0.0608165
B16 - F23		0.025	0.0608165	F23 - G03	*	0.15	0.0608165
B16 - G03	*	0.175	0.0608165	F23 - H07		-0.06	0.0608165
B16 - H07		-0.035	0.0608165	F23 - I09	*	0.065	0.0608165
B16 - I09	*	0.09	0.0608165	F23 - J12	*	0.285	0.0608165
B16 - J12	*	0.31	0.0608165	G03 - H07	*	-0.21	0.0608165
C20 - D21		-0.01	0.0608165	G03 - I09	*	-0.085	0.0608165
C20 - E22		-0.005	0.0608165	G03 - J12	*	0.135	0.0608165
C20 - F23		0.01	0.0608165	H07 - I09	*	0.125	0.0608165
C20 - G03	*	0.16	0.0608165	H07 - J12	*	0.345	0.0608165
C20 - H07		-0.05	0.0608165	I09 - J12	*	0.22	0.0608165
C20 - I09	*	0.075	0.0608165				

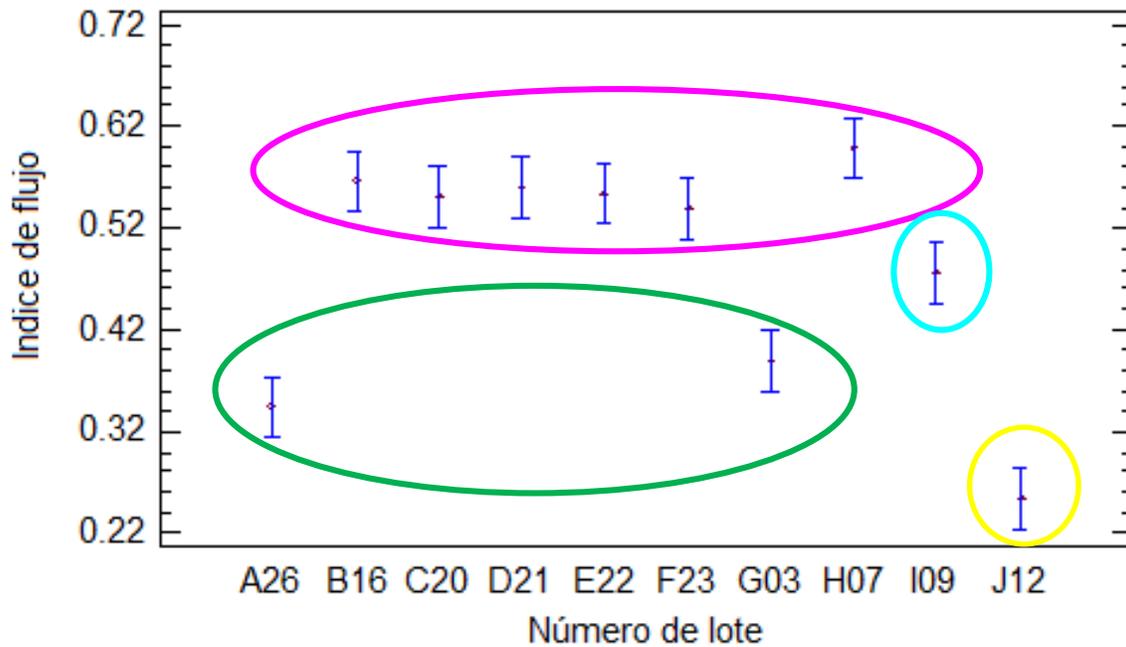
Los datos marcados con asterisco y en color rojo muestran las medias con diferencias estadísticamente significativas, con un nivel de confianza del 95.0%. De

² La tabla de contrastes de la prueba de Fisher, se coloca a manera de ejemplo sobre cómo se realizó el análisis estadístico, sin embargo, en lo sucesivo no se mostrará, pero estará disponible en el anexo 3.



esta comparación de medias se obtuvo la Figura 11, donde se grafican las medias por cada nivel del factor. En este gráfico podemos observar que los lotes que son diferentes en flujo son 4: J12, A26, G03 e I09.

Figura 11. Gráfico de diferencia de medias para índice de flujo



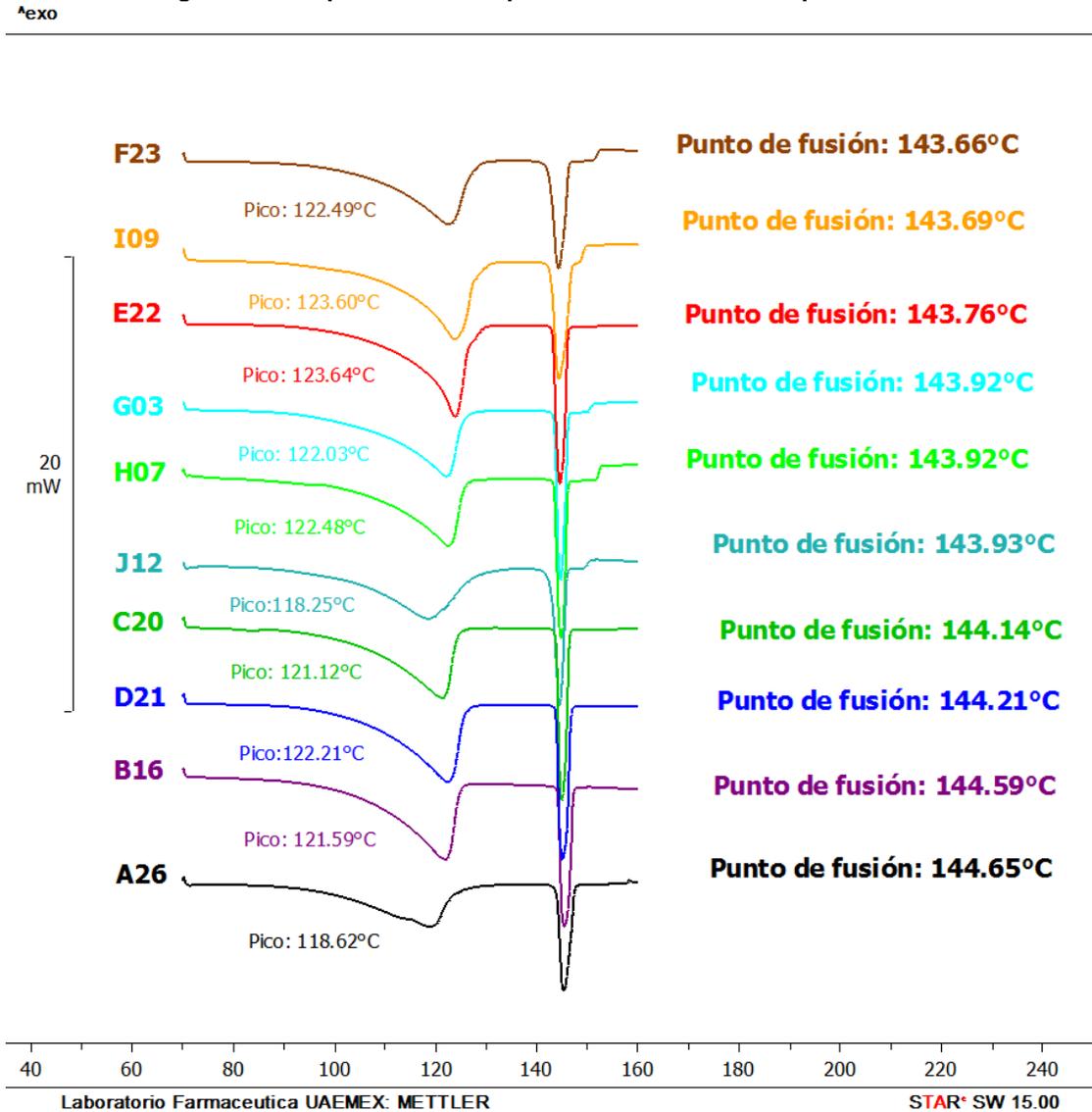
La falta de consistencia en el flujo de los lotes del API fue evidente inclusive a simple vista.

9.1.1.2 Comportamiento calorimétrico

En la figura 12, se observan los termogramas de cada uno de los lotes analizados. En todos los lotes se encontraron 2 eventos endotérmicos bien definidos, el primero alrededor de los 120 °C, y el segundo en los 145 °C, identificado como el punto de fusión. Se cuantificó la entalpía de ambos eventos.



Figura 12: Comparativo de comportamiento calorimétrico para 10 lotes



En la Tabla 8, podemos encontrar la media de la entalpía de los eventos térmicos encontrados, así como la desviación estándar de las mediciones realizadas. El negativo es indicativo de un proceso endotérmico.



Maestría en Ciencias y Tecnología Farmacéuticas

Tabla 8. Resultados de entalpía de eventos térmicos

Lote	Entalpías de fusión (segundo evento térmico)				Media	Desviación estándar	Lote	Entalpías de primer evento térmico				Media	Desviación estándar
	Entalpía de fusión (J/g)							Entalpía (J/g)					
	1	2	3					1	2	3			
A26	-46.74	-43.52	-40.53		-43.597	3.106	A26	-142.07	-129.60	-116.83		-129.500	12.620
B16	-50.47	-51.02	-49.84		-50.443	0.590	B16	-156.21	-165.61	-158.45		-160.090	4.910
C20	-50.42	-49.95	-49.48		-49.950	0.665	C20	-154.47	-157.70	-152.94		-153.705	1.082
D21	-49.49	-50.54	-49.53		-49.853	0.595	D21	-161.55	-163.50	-160.85		-161.967	1.373
E22	-49.53	-49.49	-49.57		-49.530	0.057	E22	-156.49	-159.03	-153.96		-156.495	3.585
F23	-46.74	-47.11	-43.48		-45.777	1.998	F23	-155.53	-151.08	-143.02		-149.877	6.341
G03	-50.95	-50.29	-51.05		-50.763	0.413	G03	-153.19	-151.80	-146.01		-150.333	3.808
H07	-51.43	-50.28	-51.00		-50.903	0.581	H07	-164.11	-153.83	-161.61		-159.850	5.361
I09	-48.08	-48.18	-50.51		-48.923	1.375	I09	-155.29	-155.21	-161.63		-157.377	3.684
J12	-44.09	-46.03	-47.11		-45.743	1.530	J12	-139.98	-144.97	-146.07		-143.673	3.245

El análisis de resultados se realizó de acuerdo al diseño de experimentos por un análisis ANOVA completamente al azar, para la entalpía de fusión y para el primer evento térmico encontrado. Para realizar este análisis se plantearon las siguientes hipótesis:

H₀: No hay diferencias significativas entre los niveles del factor

H_A: Sí hay diferencias significativas entre los niveles del factor

Los resultados obtenidos se muestran en la Tabla 9. Puesto que el valor P de la prueba F es menor que 0.05, se rechaza la hipótesis nula y se acepta la hipótesis alternativa, por lo que existe una diferencia estadísticamente significativa en la media de la entalpía de fusión entre un número de lote y otro, con un nivel del 5% de significancia.

Tabla 9. ANOVA para entalpía de fusión

Fuente	Suma de Cuadrados	Gl	Cuadrado Medio	Razón-F	Valor-P
Entre grupos	173.522	9	19.2802	8.99	0.0000
Intra grupos	38.6027	18	2.1446		
Total (Corr.)	212.125	27			



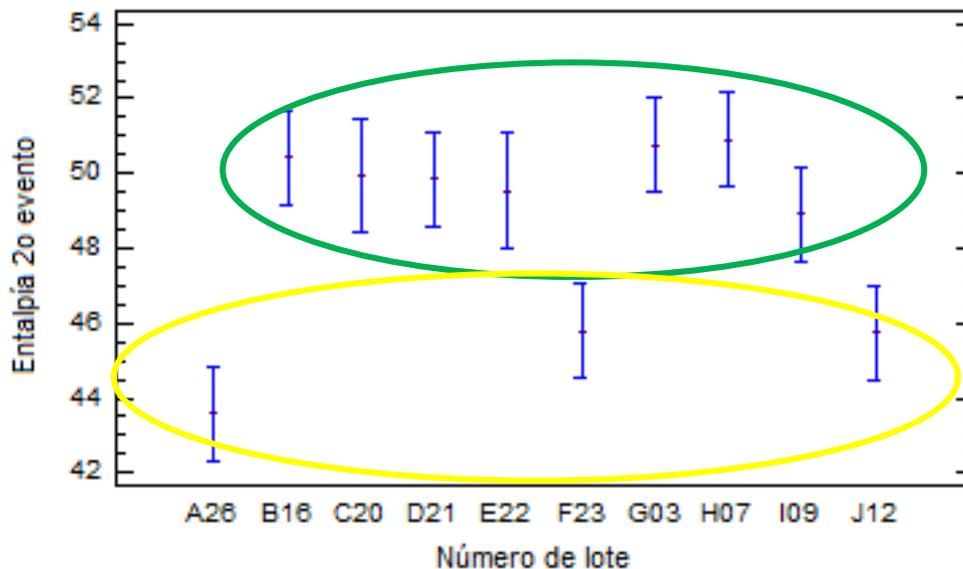
Para determinar cuáles medias son significativamente distintas unas de otras se realizó una prueba LSD de Fisher. Los resultados obtenidos se encuentran en la Tabla 10, donde se muestran los datos de la prueba para cada par de datos del factor.

Tabla 10. Prueba LSD de Fisher para entalpía de fusión

Número de lote	Casos	Media	Grupos Homogéneos
A26	3	43.5967	X
J12	3	45.7433	X
F23	3	45.7767	X
I09	3	48.9233	X
E22	2	49.53	X
D21	3	49.8533	X
C20	2	49.95	X
B16	3	50.4433	X
G03	3	50.7633	X
H07	3	50.9033	X

Los datos marcados con asterisco y en color rojo muestran las medias con diferencias estadísticamente significativas, con un nivel de confianza del 95.0%. De esta comparación de medias se obtuvo la Figura 13, donde se grafican las medias por cada nivel del factor y se aprecian 3 lotes diferentes, que son el lote A26, F23 y J12, para el caso de la entalpía de fusión.

Figura 13: Gráfico de medias para entalpía de fusión (segundo evento)





Maestría en Ciencias y Tecnología Farmacéuticas

Se realizó el mismo procedimiento para el primer evento térmico presentado alrededor de los 120°C, los resultados del análisis de varianza los podemos ver en la Tabla 11. Dado que el valor P de la prueba F es menor que 0.05, se rechaza la hipótesis nula y se acepta la hipótesis alternativa por lo que existe una diferencia estadísticamente significativa en la media de la entalpía de del primer evento térmico entre un número de lote y otro, con un nivel del 5% de significancia.

Tabla 11. ANOVA para entalpía del primer evento térmico

Fuente	Suma de Cuadrados	Gl	Cuadrado Medio	Razón-F	Valor-P
Entre grupos	2560.57	9	284.508	8.54	0.0001
Intra grupos	599.669	18	33.3149		
Total (Corr.)	3160.24	27			

Para determinar cuáles medias son significativamente distintas unas de otras se realizó una prueba LSD de Fisher. Los resultados obtenidos se encuentran en la Tabla 12, donde se muestra los datos de la prueba para cada par de datos del factor.

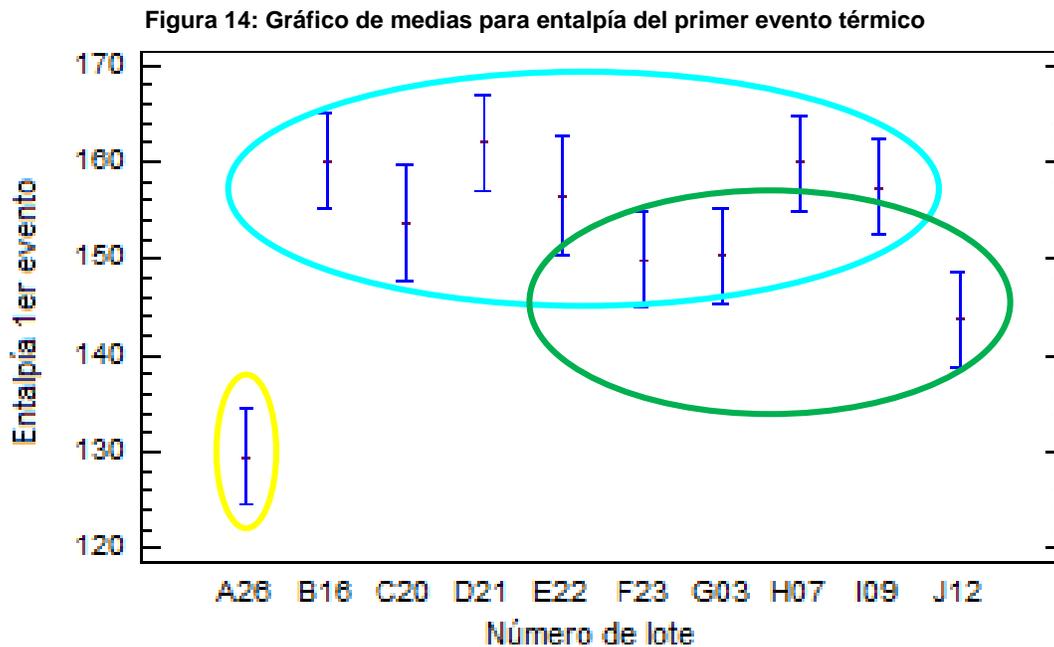
Tabla 12. Prueba LSD de Fisher para entalpía del primer evento térmico

Número de lote	Casos	Media	Grupos Homogéneos
A26	3	129.5	X
J12	3	143.673	XX
F23	3	149.877	XXX
G03	3	150.333	XXXX
C20	2	153.705	XXXXX
E22	2	156.495	XXXXX
I09	3	157.377	XXXXX
H07	3	159.85	XXXXX
B16	3	160.09	XXXXX
D21	3	161.967	XXXXX

Los datos marcados con asterisco y en color rojo muestran las medias con diferencias estadísticamente significativas, con un nivel de confianza del 95.0%. De esta comparación de medias se obtuvo la Figura 14, donde se grafican las medias por cada nivel del factor y se observó la formación de 5 grupos homogéneos de acuerdo a sus valores de entalpía, sin embargo, el lote A26 es claramente distinto a cualquier de los grupos formados con el valor de entalpía más bajo para este



evento térmico. Tomando en cuenta el menor valor de entalpía, otro grupo formado es el de los lotes J12, F23 y G03.



En el análisis estadístico de ambos eventos térmicos se encontraron diferencias estadísticamente significativas para el lote A26, en ambos casos. El comportamiento calorimétrico de acuerdo con la bibliografía consultada puede deberse a diferentes conformaciones sólidas de la molécula evaluada, ya que la energía requerida y liberada para cada evento térmico está relacionada con la estructura cristalina de la misma. La presencia de dos formas de partícula distintas se estudia más adelante, en este documento.

9.1.1.3 Distribución de tamaño de partícula (DTP)

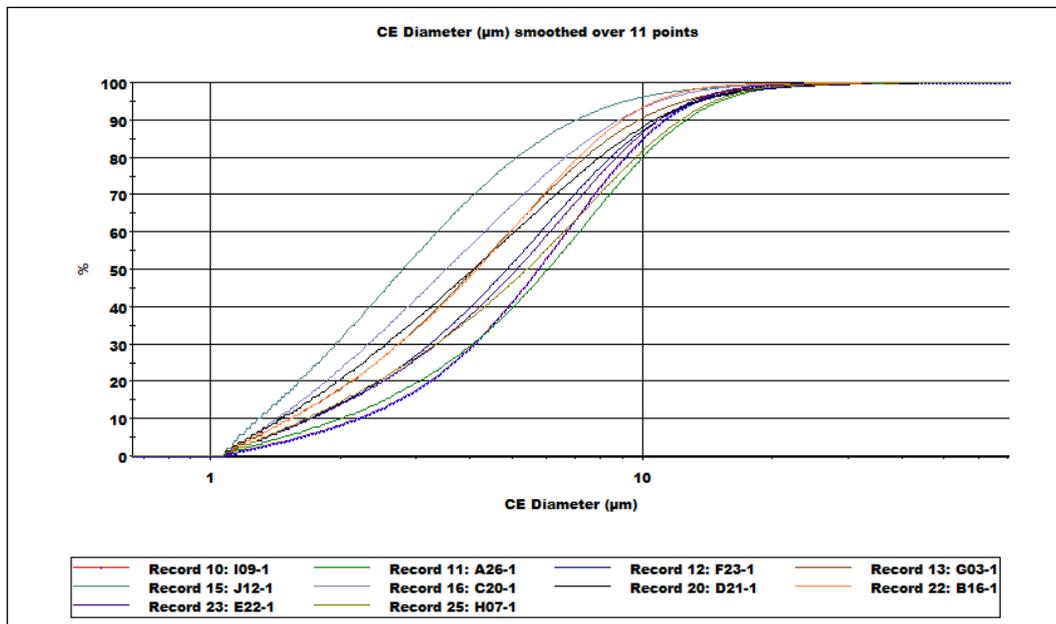
Con este equipo se puede llevar a cabo un análisis de imagen a través de un microscopio óptico ligado a un software. Este análisis se realiza como resultado de la captura de imágenes fotográficas de diferentes campos de la muestra. Esta



captura permite obtener la imagen bidimensional de cada partícula, en un área determinada en la metodología. Con la imagen de cada partícula, el software permite extraer valores del conjunto de partículas analizadas, como son los parámetros derivados de la DTP. También permite el análisis de imagen de las partículas individuales, donde se pueden obtener mediciones de cada partícula analizada. Como resultado del análisis para este estudio se determinó el D_{10} , D_{50} , D_{90} , media del diámetro, en distribuciones por número.

Se inició con el análisis de los gráficos de distribución acumulados, como se muestra en la figura 15, de donde podemos describir que el mayor porcentaje de la población de partículas se encuentra por debajo de 12 micras, con un intervalo de 8 hasta 12 micras.

Figura 15. Gráfico de DTP acumulado en micras, para cada lote evaluado





Se continuó realizando una clasificación por diámetro promedio con clases de 1-5 micras, 5-10 micras y 10 a 50 micras. Los resultados de esta clasificación se muestran en las figuras 16, 17 y 18.

Figura 16. Gráfico de clasificación de tamaño de partícula de 1-5 micras

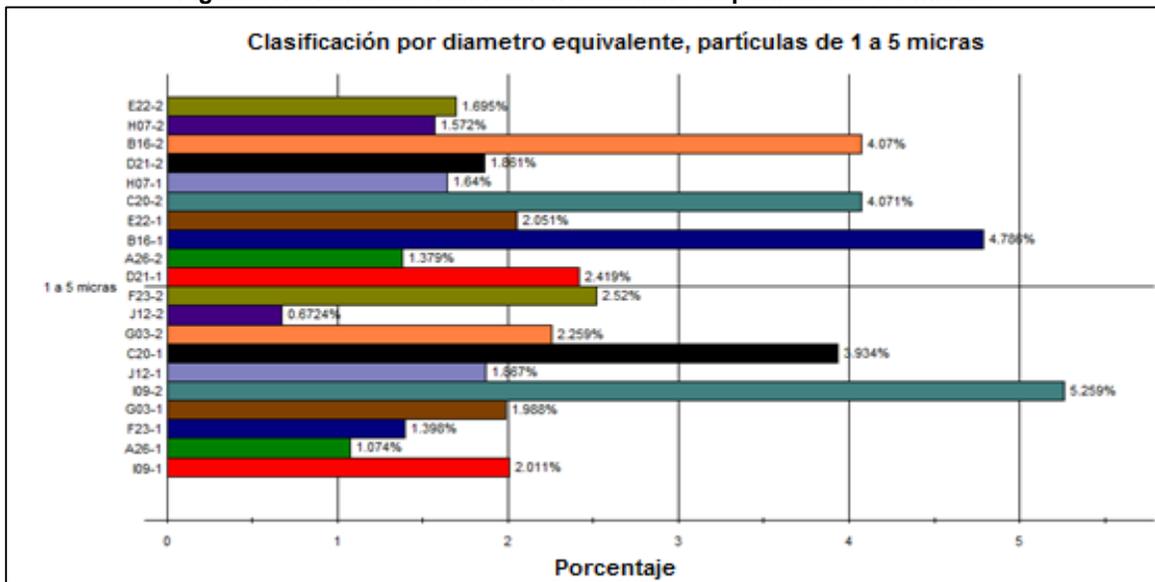


Figura 17. Gráfico de clasificación de tamaño de partícula de 5-10 micras

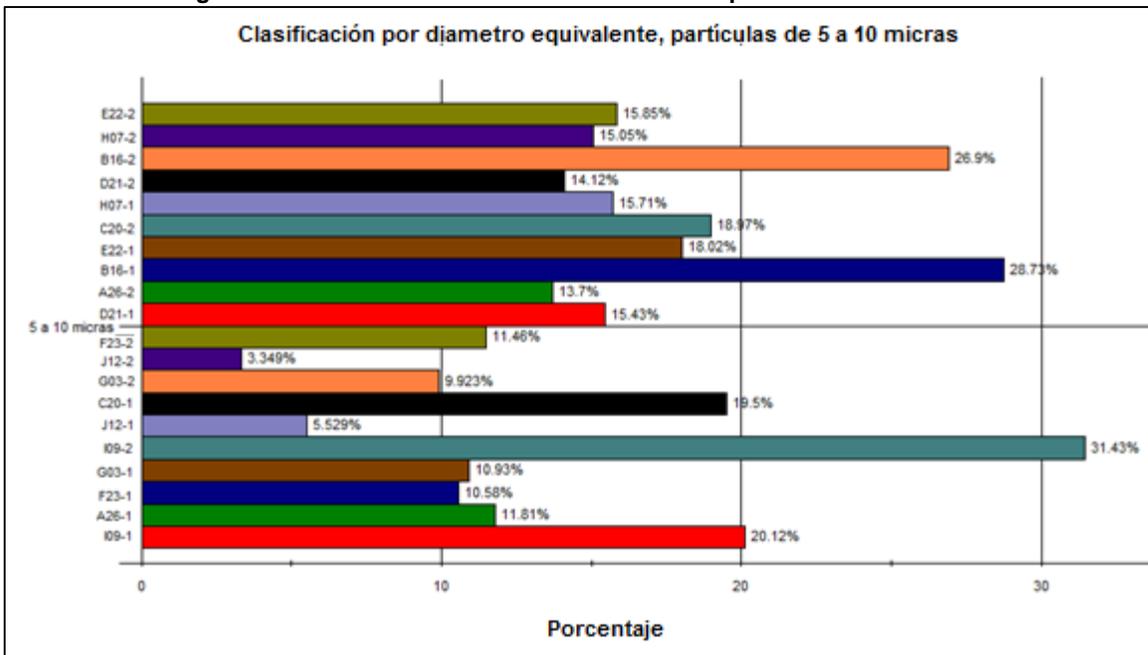
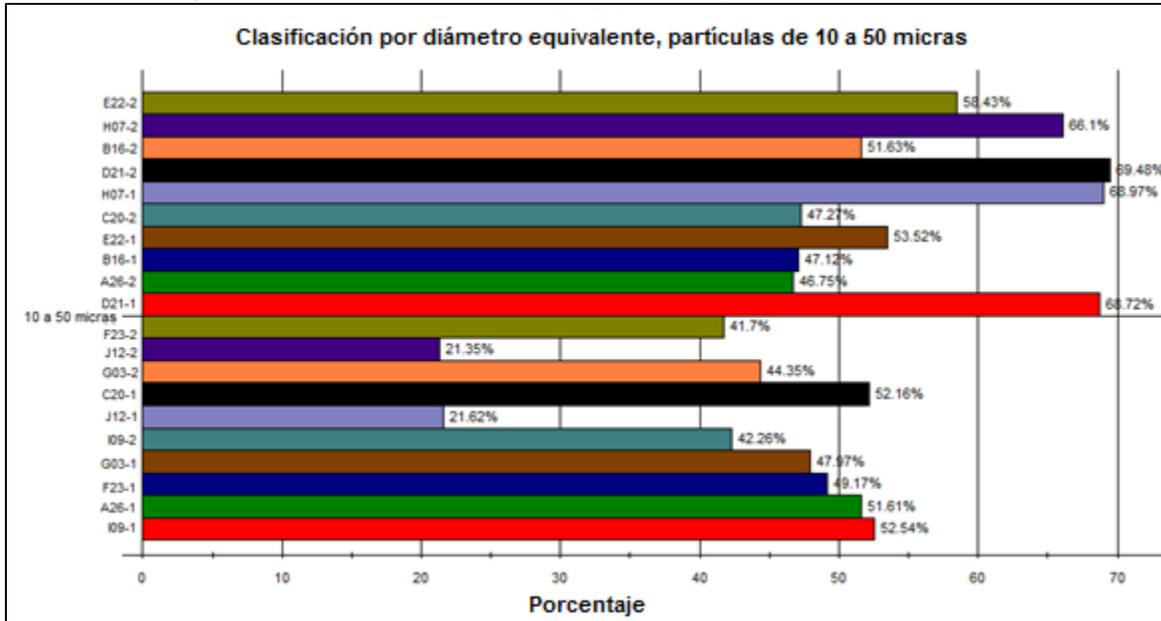




Figura 18. Gráfico de clasificación de tamaño de partícula de 10-50 micras



Lo anterior se puede resumir en la Tabla 13, donde encontramos el contenido de partículas para cada clase por cada lote evaluado. Podemos observar que hay lotes que presentan mayor variación en el contenido de cada clase, es decir, no se encuentra “balanceado el contenido”, de tal manera que por ejemplo los lotes B16, C20, D21, F23, G03 y J12 presentan su mayor contenido de partículas de entre 1 y 5 micras en comparación con el lote A26, E22, H07 e I09, cuyo contenido por clase es muy similar o está “balanceado”.



Tabla 13. Porcentaje de contenido por clasificación de diámetro

Lote	% de partículas de 1-5 micras				% de partículas de 5-10 micras				% de partículas de 10-50 micras			
	1	2	Media	DE	1	2	Media	DE	1	2	Media	DE
A26	38.99	43.84	41.415	3.42947	40.17	39.71	39.940	0.3253	20.79	16.41	18.600	3.0971
B16	59.86	56.55	58.205	2.34052	33.02	34.42	33.720	0.9899	7.099	9.008	8.054	1.3499
C20	66.58	66.55	66.565	0.02121	26.26	27.34	26.800	0.7637	7.126	6.072	6.599	0.7453
D21	58.83	50.96	54.895	5.56493	28.85	32.19	30.520	2.3617	12.3	16.82	14.560	3.1961
E22	47.99	45.84	46.915	1.52028	37.88	37.29	37.585	0.4172	14.06	16.79	15.425	1.9304
F23	50.78	69.61	60.195	13.31482	35.83	35.83	35.830	0.0000	13.27	6.587	9.929	4.7256
G03	60.08	68.10	64.09	5.67100	29.99	24.19	27.090	4.1012	9.842	7.639	8.741	1.5578
H07	45.78	45.29	45.535	0.34648	35.23	35.49	35.360	0.1838	18.94	19.19	19.065	0.1768
I09	40.42	58.75	49.585	12.96127	43.75	34.69	39.220	6.4064	15.8	6.416	11.108	6.6355
J12	78.50	61.17	69.835	12.25416	17.45	28.67	23.060	7.9337	3.959	9.892	6.926	4.1953

DE: Desviación estándar

Se realizó análisis estadístico de acuerdo al diseño de experimentos por un análisis ANOVA completamente al azar, para la desviación estándar de cada clasificación. Para realizar este análisis se plantearon las siguientes hipótesis:

H₀: No hay diferencias significativas entre los niveles del factor

H_A: Sí hay diferencias significativas entre los niveles del factor

Los resultados obtenidos se muestran en la Tabla 14. Puesto que el valor P de la prueba F es menor que 0.05, se rechaza la hipótesis nula y se acepta la hipótesis alternativa por lo que existe una diferencia estadísticamente significativa en la media de la DE (desviación estándar) entre un lote y otro, con un nivel del 5% de significancia.

Tabla14. ANOVA para la DE del contenido de cada clasificación

Fuente	Suma de Cuadrados	Gl	Cuadrado Medio	Razón-F	Valor-P
Entre grupos	252.436	9	28.0485	3.23	0.0139
Intra grupos	173.867	20	8.69337		
Total (Corr.)	426.304	29			



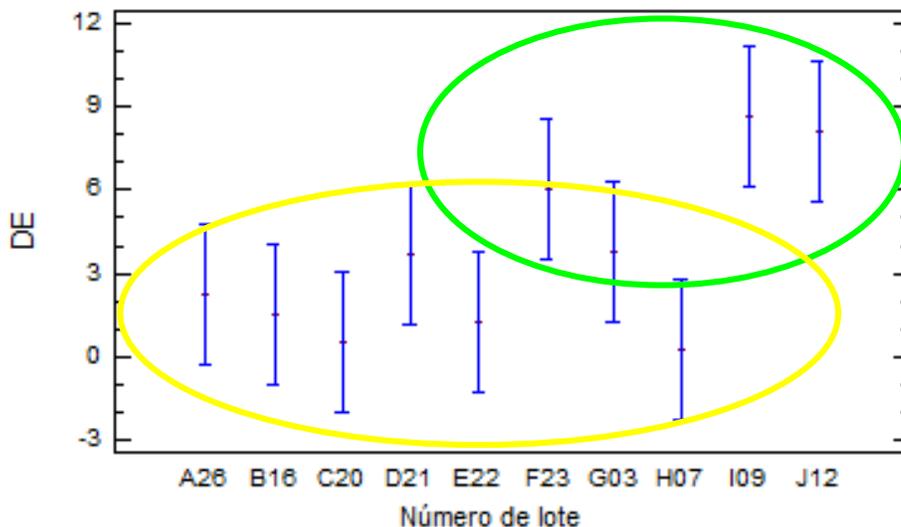
Para determinar cuáles medias son significativamente distintas unas de otras se realizó una prueba LSD de Fisher. Los resultados obtenidos se encuentran en la Tabla 15, donde se muestra los datos de la prueba para cada par de datos del factor.

Tabla 15. Prueba LSD de Fisher para DE del contenido de cada clasificación

Número de lote	Casos	Media	Grupos Homogéneos
H07	3	0.235693	x
C20	3	0.51007	x
E22	3	1.28929	xx
B16	3	1.56011	xx
A26	3	2.28396	xx
D21	3	3.70758	xxx
G03	3	3.77667	xxx
F23	3	6.01347	x*
J12	3	8.12772	x*
I09	3	8.66772	x*

Los datos marcados con asterisco y en color rojo muestran las medias con diferencias estadísticamente significativas, con un nivel de confianza del 95.0%. De esta comparación de medias se obtuvo la Figura 19, donde se grafican las medias por cada nivel del factor y se aprecian la formación de varios grupos homogéneos donde el grupo con las mayores desviaciones estándar se encuentran los lotes F23, I09 y J12; los dos últimos con los mayores valores (8% aprox.).

Figura 19: Gráfico de medias para DE del contenido de cada clasificación





Finalmente se evaluaron los resultados obtenidos para el D_{10} , D_{50} , D_{90} y diámetro promedio, que se muestran en la Tabla 16, donde podemos observar el valor promedio de las repeticiones realizadas, en micras, para cada parámetro evaluado.

Tabla 16: Resultados de la evaluación de la DTP para cada nivel del factor

Lote	D_{10}		D_{50}		D_{90}		Diámetro promedio	
	Media	DE	Media	DE	Media	DE	Media	DE
A26	1.885	0.1768	5.806	0.3592	12.140	0.7354	6.695	0.4313
B16	1.560	0.0424	4.265	0.1768	9.030	0.0000	5.060	0.2121
C20	1.430	0.0000	3.585	0.0919	8.675	0.2616	4.585	0.0212
D21	1.540	0.1131	4.455	0.5445	11.390	0.9617	5.765	0.5303
E22	1.720	0.0000	5.245	0.1626	11.350	0.5091	6.170	0.2263
F23	1.535	0.2475	4.060	1.1455	9.765	1.6758	5.230	1.1172
G03	1.485	0.0778	3.765	0.4738	9.405	0.6576	4.975	0.4313
H07	1.685	0.0212	5.435	0.0354	12.325	0.0212	6.495	0.0354
I09	1.910	0.4101	5.005	1.0536	10.080	1.7395	5.720	1.1172
J12	1.425	0.1909	3.420	0.8768	8.510	2.0648	4.655	1.1667

DE: Desviación estándar

El análisis de resultados se realizó de acuerdo al diseño de experimentos por un análisis ANOVA completamente al azar, para los parámetros de D_{10} , D_{50} , D_{90} y diámetro promedio. Para realizar este análisis se plantearon las siguientes hipótesis:

H₀: No hay diferencias significativas entre los niveles del factor

H_A: Sí hay diferencias significativas entre los niveles del factor

Los resultados obtenidos para D_{10} se muestran en la Tabla 17. Puesto que el valor P de la prueba F es mayor que 0.05, se acepta la hipótesis nula por lo que no existe una diferencia estadísticamente significativa en la media de D_{10} entre un número de lote y otro, con un nivel del 5% de significancia.



Maestría en Ciencias y Tecnología Farmacéuticas

Tabla 17. ANOVA para D₁₀

Fuente	Suma de Cuadrados	Gl	Cuadrado Medio	Razón-F	Valor-P
Entre grupos	0.556125	9	0.0617917	1.94	0.1579
Intra grupos	0.31825	10	0.031825		
Total (Corr.)	0.874375	19			

Los resultados obtenidos para D₅₀ se muestran en la Tabla 18. Puesto que el valor P de la prueba F es menor que 0.05, se rechaza la hipótesis nula y se acepta la hipótesis alternativa, por lo que existe una diferencia estadísticamente significativa en la media de D₅₀ entre un número de lote y otro, con un nivel del 5% de significancia.

Tabla 18. ANOVA para D₅₀

Fuente	Suma de Cuadrados	Gl	Cuadrado Medio	Razón-F	Valor-P
Entre grupos	12.3689	9	1.37432	3.52	0.0315
Intra grupos	3.90838	10	0.390838		
Total (Corr.)	16.2773	19			

Para determinar cuáles medias son significativamente distintas unas de otras se realizó una prueba LSD de Fisher. Los resultados obtenidos se encuentran en la Tabla 19, donde se muestra los datos de la prueba para cada par de datos del factor.

Tabla 19. Prueba LSD de Fisher para D₅₀

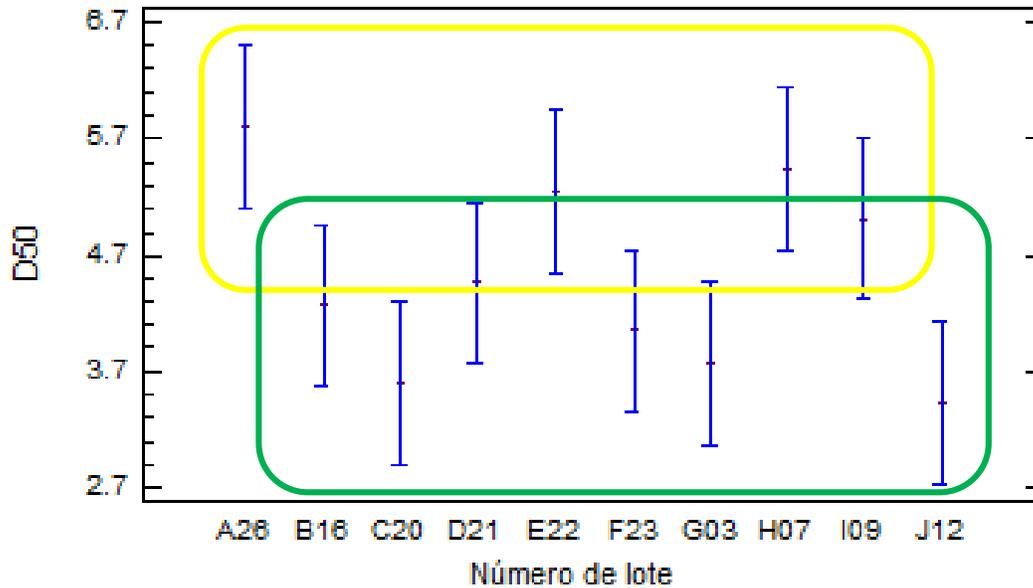
Número de lote	Casos	Media	Grupos Homogéneos
J12	2	3.42	X
C20	2	3.585	X
G03	2	3.765	XX
F23	2	4.06	XXX
B16	2	4.265	XXX
D21	2	4.455	XXXX
I09	2	5.005	XXXX
E22	2	5.245	XXXX
H07	2	5.435	XXXX
A26	2	5.806	XXXX

Los datos marcados con asterisco y en color rojo muestran las medias con diferencias estadísticamente significativas, con un nivel de confianza del 95.0%. De esta comparación de medias se obtuvo la Figura 20, donde se grafican las medias por cada nivel del factor y se aprecia la formación de hasta 4 grupos homogéneos.



Considerando el mayor valor de D_{50} podemos ver que los lotes I09, E22, H07 y A26 son diferentes con el mayor valor de D_{50} .

Figura 20: Gráfico de medias para D_{50}



Los resultados obtenidos para D_{90} se muestran en la Tabla 20. Puesto que el valor P de la prueba F es menor que 0.05, se rechaza la hipótesis nula y se acepta la hipótesis alternativa, por lo que existe una diferencia estadísticamente significativa en la media de D_{90} entre un número de lote y otro, con un nivel del 5% de significancia.

Tabla 20. ANOVA para D_{90}

Fuente	Suma de Cuadrados	Gl	Cuadrado Medio	Razón-F	Valor-P
Entre grupos	36.7184	9	4.07982	3.31	0.0380
Intra grupos	12.3236	10	1.23236		
Total (Corr.)	49.042	19			

Para determinar cuáles medias son significativamente distintas unas de otras se realizó una prueba LSD de Fisher. Los resultados obtenidos se encuentran en la Tabla 21, donde se muestra los datos de la prueba para cada par de datos del factor.

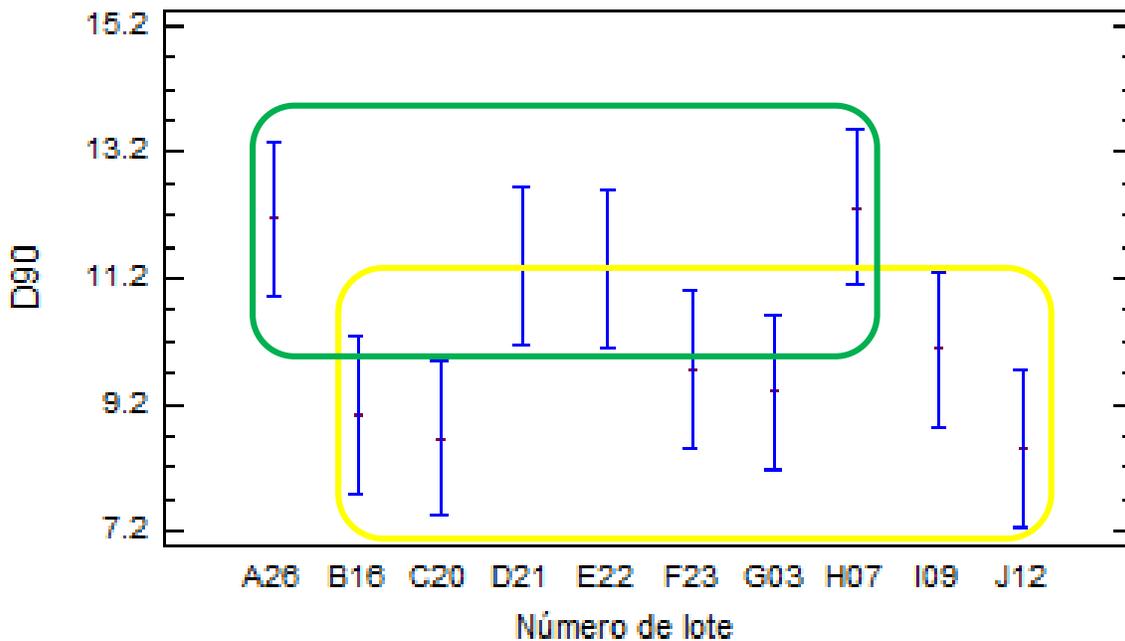


Tabla 21. Prueba LSD de Fisher para D₉₀

Número de lote	Casos	Media	Grupos Homogéneos
J12	2	8.51	X
C20	2	8.675	X
B16	2	9.03	XX
G03	2	9.405	XX
F23	2	9.765	XXX
I09	2	10.08	XXXX
E22	2	11.35	XX*
D21	2	11.39	XX*
A26	2	12.14	XX*
H07	2	12.325	X*

Los datos marcados con asterisco y en color rojo muestran las medias con diferencias estadísticamente significativas, con un nivel de confianza del 95.0%. De esta comparación de medias se obtuvo la figura 21, donde se grafican las medias por cada nivel del factor y se aprecian la formación de hasta 4 grupos homogéneos, donde podemos ver que los lotes E22, D21, A26 y H07 son diferentes con el mayor valor de D₉₀.

Figura 21: Gráfico de medias para D₉₀





Los resultados obtenidos para diámetro promedio se muestran en la Tabla 22. Puesto que el valor P de la prueba F es mayor que 0.05, se acepta la hipótesis nula, por lo que no existe una diferencia estadísticamente significativa en la media de diámetro promedio entre un número de lote y otro, con un nivel del 5% de significancia.

Tabla 22. ANOVA para diámetro promedio

<i>Fuente</i>	<i>Suma de Cuadrados</i>	<i>Gl</i>	<i>Cuadrado Medio</i>	<i>Razón-F</i>	<i>Valor-P</i>
Entre grupos	10.1334	9	1.12593	2.44	0.0902
Intra grupos	4.6089	10	0.46089		
Total (Corr.)	14.7423	19			

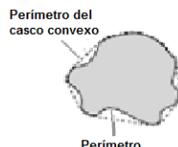
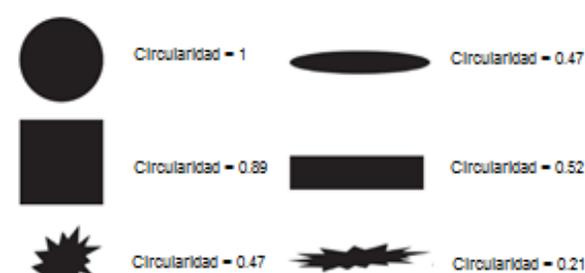
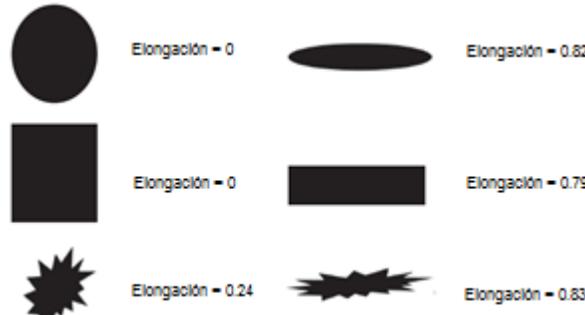
Como se mostró en los resultados, a pesar de que no existe diferencia en el diámetro promedio para los lotes evaluados, el resto de los parámetros de la DTP no son consistentes lote a lote.

9.1.1.4 Morfología

El análisis de las muestras para el estudio de la morfología se realizó con la misma técnica con la que se evaluó la DTP, obteniendo ambos estudios a partir de la misma muestra. Para la evaluación de la morfología se comenzó con un análisis microscópico (visual) de las partículas; esta evaluación se realizó seleccionando parámetros determinados en el equipo. Estos parámetros se describen en la Tabla 23. A partir de ellos se generaron categorías de partículas. Para obtener la cantidad de partículas que tenemos dentro de cada clase o clase y obtener datos cuantitativos de la forma de partícula, se utilizó el análisis de imagen incluido en el software del equipo. Otra forma de analizar los datos obtenidos es a través del uso de filtros, con los que se puede seleccionar un parámetro, intervalo de parámetros o una combinación de parámetros e intervalos, según sea el interés, y obtener la cantidad de partículas de cada uno de los filtros seleccionados.



Tabla 23. Definición de parámetros para el análisis morfológico

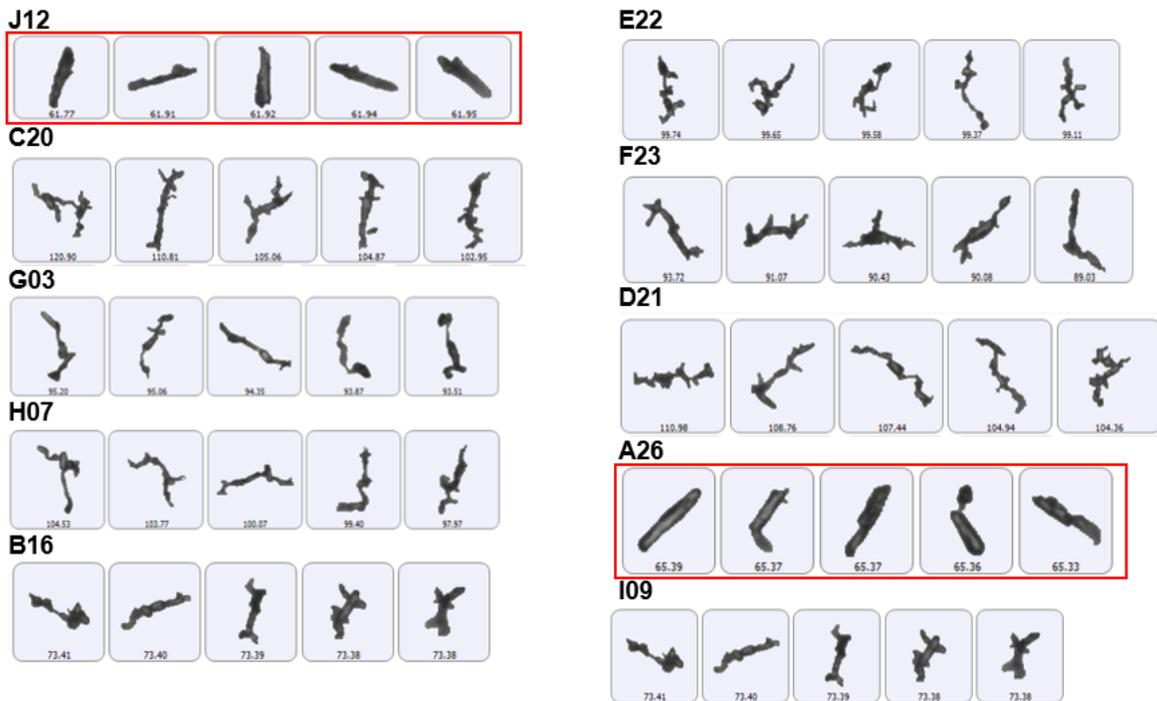
Parámetro	Definición	Ejemplos
Convexidad	<p>Es una medida de la rugosidad de la superficie de una partícula, que es calculada dividiendo el perímetro del casco convexo por el perímetro de la partícula.</p>  <p>Perímetro del casco convexo</p> <p>Perímetro</p>	<p>Una forma lisa tiene una convexidad de 1.</p>  <p>Convexidad = 1 Convexidad = 0.96</p> <p>Convexidad = 1 Convexidad = 1</p> <p>Convexidad = 0.59 Convexidad = 0.69</p>
Circularidad	<p>Es una medida de que tanto se asemeja la partícula a un círculo</p>	<p>Una forma semejante a un círculo tendrá un circularidad de 1.</p>  <p>Circularidad = 1 Circularidad = 0.47</p> <p>Circularidad = 0.89 Circularidad = 0.52</p> <p>Circularidad = 0.47 Circularidad = 0.21</p>
Solidez	<p>Es el área de la partícula dividida por el área del casco convexo.</p>	<p>La partícula tendrá una mayor solidez cuando el valor se acerca a 1.</p>
Elongación	<p>Es una medida sobre la relación que existe entre el largo y ancho de la partícula.</p>	<p>Una forma semejante a una aguja tendrá una elongación de 1.</p>  <p>Elongación = 0 Elongación = 0.82</p> <p>Elongación = 0 Elongación = 0.79</p> <p>Elongación = 0.24 Elongación = 0.83</p>

Para la revisión de las imágenes se aplicaron filtros, donde cada uno muestra sólo las partículas de los parámetros seleccionados en un intervalo de valores. En el



caso del fármaco en estudio se aplicaron filtros para analizar las partículas más grandes, debido a que se observaron partículas con apariencia de “aglomerados”, con un área mayor a $150 \mu\text{m}^2$ y un perímetro mayor a $60 \mu\text{m}$. Los resultados de este filtro se muestran en la Figura 22, donde podemos ver que con el mismo filtro los lotes evaluados muestran morfologías distintas. Los lotes J12 y A26, presentaron partículas bien definidas; el resto de los lotes muestran formas irregulares.

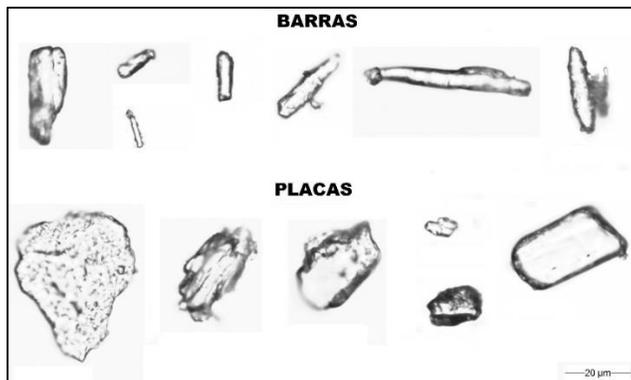
Figura 22. Partículas con área mayor a $150 \mu\text{m}^2$ y un perímetro mayor a $60 \mu\text{m}$.



La cantidad total de estas partículas no excede el 3% del total analizado. Al filtrar los resultados con el parámetro de elongación y circularidad, se encontraron dos formas de partícula los cuales se denominaron “barras” y “placas”. La Figura 23 muestra una fotografía de las observaciones al microscopio, utilizando un aumento de 50x.



Figura 23. Formas de partículas encontradas, 50x.



Para determinar las diferencias de los lotes evaluados en morfología se evaluaron los parámetros de circularidad, solidez, convexidad y el contenido de placas de cada muestra. Para evaluar el contenido porcentual de la forma denominada placa, se estableció un corte arbitrario en el valor de circularidad igual o mayor a 0.75, para definir la forma de partícula como una placa. Los resultados obtenidos se muestran en la Tabla 24, donde se tiene la media y la desviación estándar de cada corrida de prueba.

Tabla 24. Resultados de la evaluación morfológica

Lote	Circularidad		Convexidad		Solidez		% de placas	
	Media	DE	Media	DE	Media	DE	Media	DE
A26	0.754	0.0219	0.986	0.0021	0.967	0.0078	78.415	4.3487
B16	0.706	0.0134	0.974	0.0035	0.940	0.0078	67.570	2.8142
C20	0.703	0.0085	0.974	0.0028	0.942	0.0071	66.970	1.5556
D21	0.654	0.0283	0.960	0.0085	0.915	0.0177	58.885	4.0375
E22	0.684	0.0170	0.962	0.0057	0.923	0.0085	63.565	3.8113
F23	0.713	0.0028	0.976	0.0028	0.946	0.0028	69.420	0.6646
G03	0.743	0.0198	0.984	0.0049	0.961	0.0078	75.225	4.4618
H07	0.637	0.0021	0.953	0.0014	0.898	0.0035	53.645	0.6434
I09	0.733	0.0226	0.979	0.0099	0.955	0.0184	71.005	1.8031
J12	0.728	0.0085	0.984	0.0049	0.961	0.0049	72.080	1.5980

DE: Desviación estándar



Se realizó análisis estadístico de acuerdo al diseño de experimentos, por un análisis ANOVA completamente al azar, para el parámetro de circularidad, convexidad, solidez y contenido de placas. Para realizar este análisis se plantearon las siguientes hipótesis:

H₀: No hay diferencias significativas entre los niveles del factor

H_A: Sí hay diferencias significativas entre los niveles del factor

Los resultados obtenidos para circularidad se muestran en la Tabla 25. Puesto que el valor P de la prueba F es menor que 0.05, se rechaza la hipótesis nula y se acepta la hipótesis alternativa por lo que existe una diferencia estadísticamente significativa en la media de la circularidad entre un lote y otro, con un nivel del 5% de significancia.

Tabla 25. ANOVA para circularidad

<i>Fuente</i>	<i>Suma de Cuadrados</i>	<i>Gl</i>	<i>Cuadrado Medio</i>	<i>Razón-F</i>	<i>Valor-P</i>
Entre grupos	0.025821	9	0.00286901	10.21	0.0006
Intra grupos	0.0028095	10	0.00028095		
Total (Corr.)	0.0286305	19			

Para determinar cuáles medias son significativamente distintas unas de otras se realizó una prueba LSD de Fisher. Los resultados obtenidos se encuentran en la Tabla 26, donde se muestra los datos de la prueba para cada par de datos del factor.

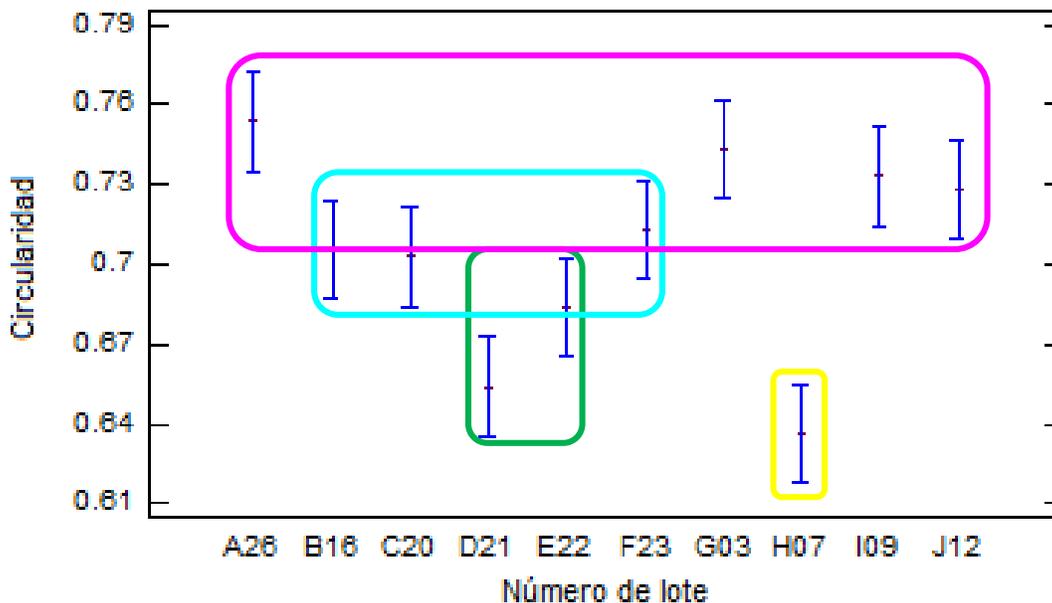
Tabla 26. Prueba LSD de Fisher para circularidad

<i>Número de lote</i>	<i>Casos</i>	<i>Media</i>	<i>Grupos Homogéneos</i>
H07	2	0.6365	x
D21	2	0.654	xx
E22	2	0.684	xxx
C20	2	0.703	xxxx
B16	2	0.7055	xxxx
F23	2	0.713	xxxx
J12	2	0.728	xxxx
I09	2	0.733	xxxx
G03	2	0.743	xxxx
A26	2	0.7535	xxxx



Los datos marcados con asterisco y en color rojo muestran las medias con diferencias estadísticamente significativas, con un nivel de confianza del 95.0%. De esta comparación de medias se obtuvo la Figura 24, donde se grafican las medias por cada nivel del factor, donde pueden formarse 6 grupos homogéneos, uno de ellos con los lotes con el mayor cantidad de partículas que tienden a la forma circular, que son los lotes A26, G03, I09 y J12.

Figura 24: Gráfico de medias para circularidad



Los resultados obtenidos para convexidad se muestran en la Tabla 27. Puesto que el valor P de la prueba F es menor que 0.05, se rechaza la hipótesis nula y se acepta la hipótesis alternativa por lo que existe una diferencia estadísticamente significativa en la media de convexidad entre un lote y otro, con un nivel del 5% de significancia.

Tabla 27. ANOVA para convexidad

Fuente	Suma de Cuadrados	Gl	Cuadrado Medio	Razón-F	Valor-P
Entre grupos	0.002226	9	0.000247333	8.65	0.0012
Intra grupos	0.000286	10	0.0000286		
Total (Corr.)	0.002512	19			



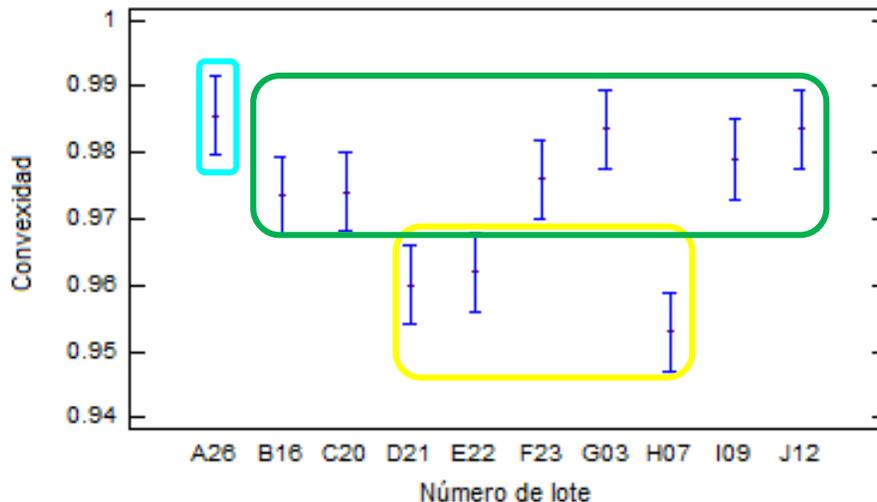
Para determinar cuáles medias son significativamente distintas unas de otras se realizó una prueba LSD de Fisher. Los resultados obtenidos se encuentran en la Tabla 28, donde se muestra los datos de la prueba para cada par de datos del factor.

Tabla 28. Prueba LSD de Fisher para convexidad

Número de lote	Casos	Media	Grupos Homogéneos
H07	2	0.953	X
D21	2	0.96	X
E22	2	0.962	XX
B16	2	0.9735	XX
C20	2	0.974	XX
F23	2	0.976	XX
I09	2	0.979	XX
G03	2	0.9835	XX
J12	2	0.9835	XX
A26	2	0.9855	XX

Los datos marcados con asterisco y en color rojo muestran las medias con diferencias estadísticamente significativas, con un nivel de confianza del 95.0%. De esta comparación de medias se obtuvo la Figura 25, donde se grafican las medias por cada nivel del factor, donde pueden formarse 4 grupos homogéneos, uno de ellos con los lotes del mayor índice de convexidad, es decir, las partículas de estos lotes tienen una superficie más lisa. Estos lotes son el A26, J12, G03, I09, F23, C20 y B16.

Figura 25: Gráfico de medias para convexidad





Maestría en Ciencias y Tecnología Farmacéuticas

Los resultados obtenidos para solidez se muestran en la Tabla 29. Puesto que el valor P de la prueba F es menor que 0.05, se rechaza la hipótesis nula y se acepta la hipótesis alternativa por lo que existe una diferencia estadísticamente significativa en la media de solidez entre un lote y otro, con un nivel del 5% de significancia.

Tabla 29. ANOVA para solidez

Fuente	Suma de Cuadrados	Gl	Cuadrado Medio	Razón-F	Valor-P
Entre grupos	0.009102	9	0.00101133	10.12	0.0006
Intra grupos	0.000999	10	0.0000999		
Total (Corr.)	0.010101	19			

Para determinar cuáles medias son significativamente distintas unas de otras se realizó una prueba LSD de Fisher. Los resultados obtenidos se encuentran en la Tabla 30, donde se muestra los datos de la prueba para cada par de datos del factor.

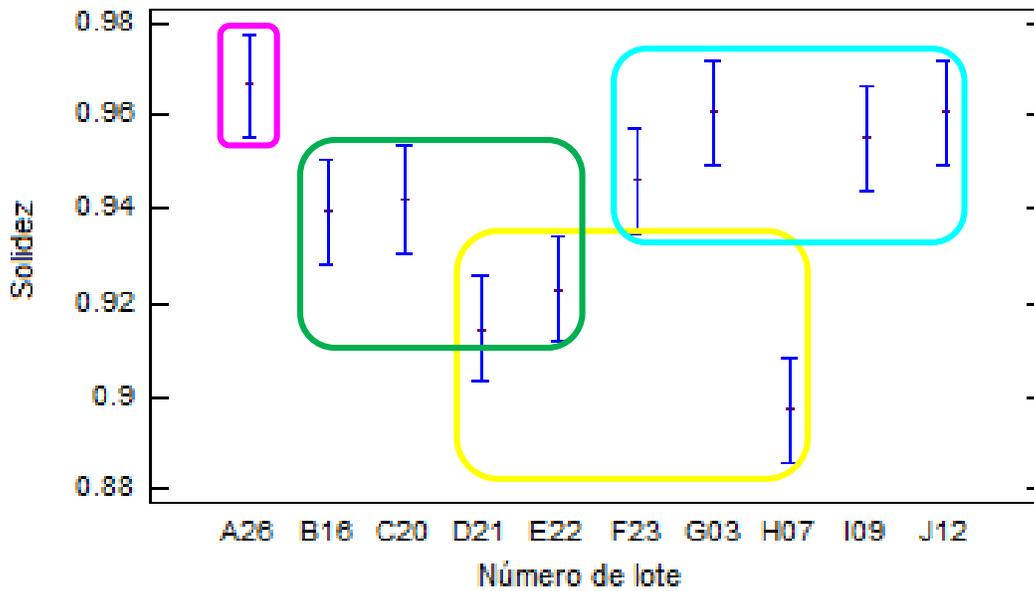
Tabla 30. Prueba LSD de Fisher para solidez

Número de lote	Casos	Media	Grupos Homogéneos
H07	2	0.8975	X
D21	2	0.9145	XX
E22	2	0.923	XX
B16	2	0.9395	XX
C20	2	0.942	XX
F23	2	0.946	XX
I09	2	0.955	XX
G03	2	0.9605	XX
J12	2	0.9605	XX
A26	2	0.9665	X

Los datos marcados con asterisco y en color rojo muestran las medias con diferencias estadísticamente significativas, con un nivel de confianza del 95.0%. De esta comparación de medias se obtuvo la Figura 26, donde se grafican las medias por cada nivel del factor, donde pueden formarse 5 grupos homogéneos, uno de ellos con los lotes con la mayor solidez, que son los lotes A26, J12, G03, I09 y F23.



Figura 26: Gráfico de medias para solidez



Los resultados obtenidos para el contenido porcentual de placas se muestran en la Tabla 31. Puesto que el valor P de la prueba F es menor que 0.05, se rechaza la hipótesis nula y se acepta la hipótesis alternativa por lo que existe una diferencia estadísticamente significativa en la media del contenido porcentual de placas entre un lote y otro, con un nivel del 5% de significancia.

Tabla 31. ANOVA para contenido porcentual de placas por número de lote

Fuente	Suma de Cuadrados	Gl	Cuadrado Medio	Razón-F	Valor-P
Entre grupos	994.786	9	110.532	12.76	0.0002
Intra grupos	86.6485	10	8.66485		
Total (Corr.)	1081.43	19			

Para determinar cuáles medias son significativamente distintas unas de otras se realizó una prueba LSD de Fisher. Los resultados obtenidos se encuentran en la Tabla 32, donde se muestra los datos de la prueba para cada par de datos del factor.

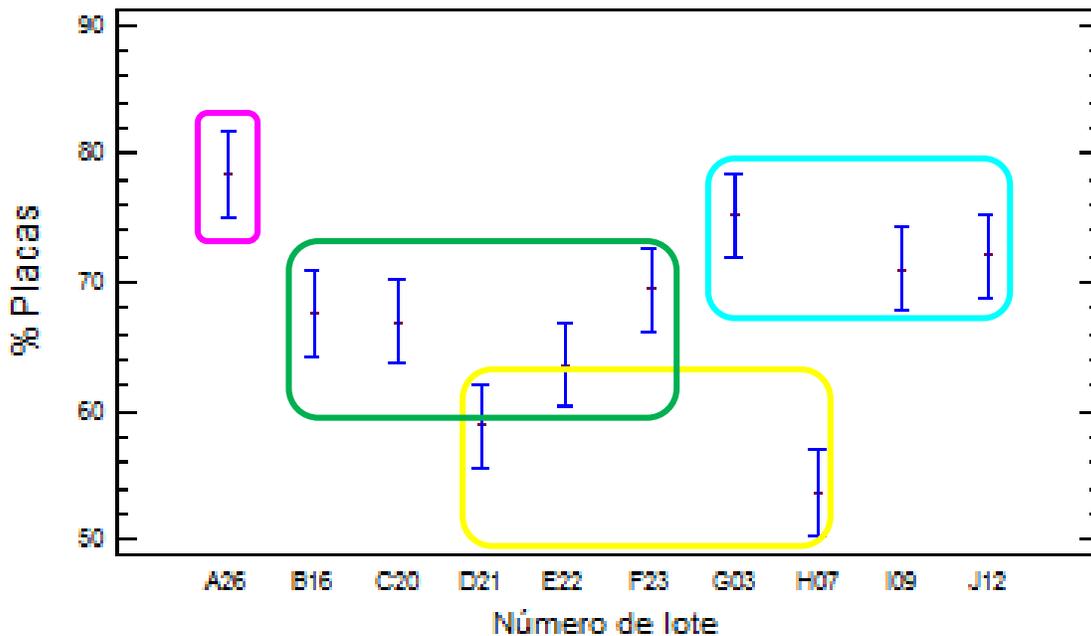


Tabla 32. Prueba LSD de Fisher para contenido porcentual de placas

Número de lote	Casos	Media	Grupos Homogéneos
H07	2	53.645	X
D21	2	58.885	XX
E22	2	63.565	XX
C20	2	66.97	XX
B16	2	67.57	XX
F23	2	69.42	XX
I09	2	71.005	XX
J12	2	72.08	XXX
G03	2	75.225	XX
A26	2	78.415	X

Los datos marcados con asterisco y en color rojo muestran las medias con diferencias estadísticamente significativas, con un nivel de confianza del 95.0%. De esta comparación de medias se obtuvo la Figura 27, donde se grafican las medias por cada nivel del factor, donde pueden formarse 6 grupos homogéneos 2 de ellos con los valores más altos de contenido de placas con los lotes A26, G03, J12 e I09.

Figura 27: Gráfico de medias para contenido porcentual de placas





9.2 Fase II: evaluación del fármaco en una forma farmacéutica.

9.2.1 Desarrollo de una fórmula de tabletas de valproato de magnesio por granulación.

Durante el proceso de granulación, se observaron algunas inconsistencias durante la manipulación del producto. En la figura 28, se presenta una fotografía tomada durante la granulación donde se puede observar la diferencia de coloración entre los lotes A26 y E22, con tan sólo la adición del aglutinante, el comportamiento del resto de los lotes está ejemplificado con el lote E22, sólo el lote A26 presentó este comportamiento. Este cambio podría deberse a alguna interacción entre el lote de producto y el aglutinante empleado. Otro comportamiento detectado fue el del lote J12, el cual presentó un efecto de “masa” con la misma cantidad de agua empleada para cada lote fabricado, es decir, se presentó apelmazamiento (aparición de exceso de humedad) este comportamiento también fue exclusivo del lote en cuestión (Figura 29).

Figura 28. Diferencias de color presentadas durante el proceso de fabricación

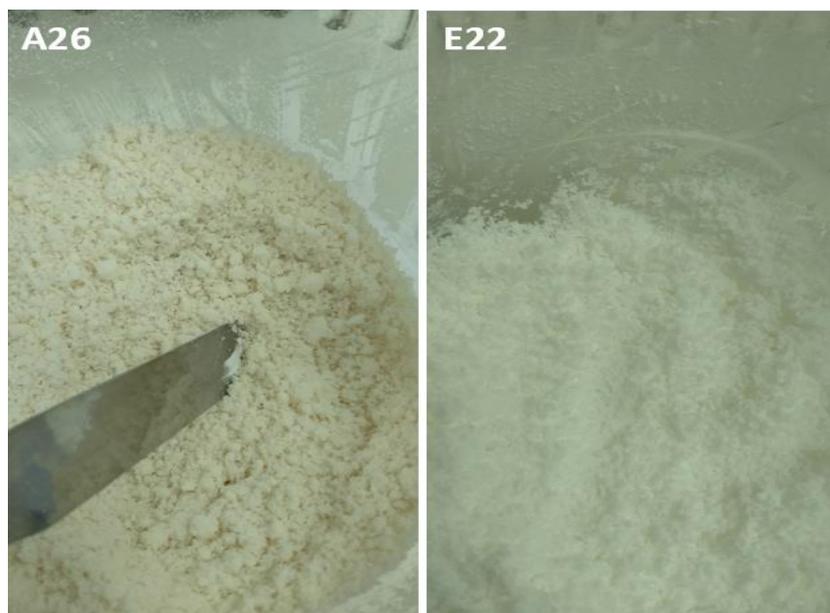
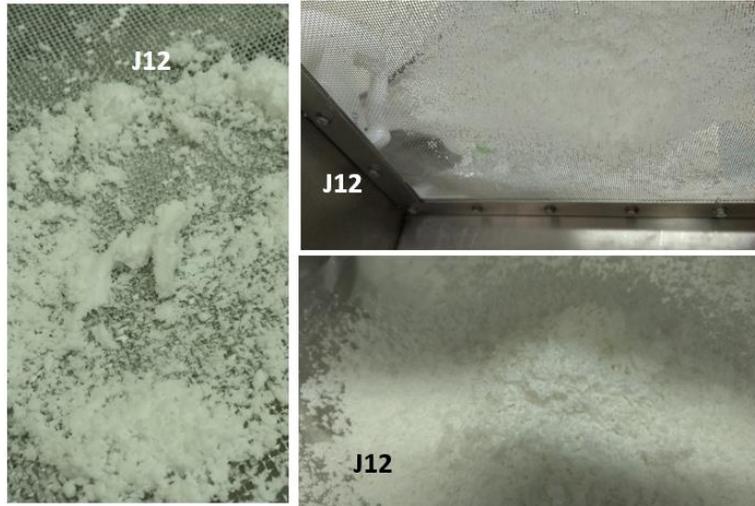




Figura 29: Efecto de “masa” presentado durante la fabricación



9.3 Evaluación de flujo, dureza, desintegración y friabilidad de 10 lotes de valproato de magnesio en mezclas para compresión.

9.3.1 Flujo de las mezclas para compresión

Los resultados obtenidos se encuentran en la tabla 33, los resultados obtenidos de la evaluación de flujo.

Tabla 33. Resultados de la evaluación de flujo en mezclas para compresión

Lote	Índice de flujo granulado	
	Media	DE
A26	0.135	0.0071
B16	0.225	0.0071
C20	0.245	0.0071
D21	0.180	0.0000
E22	0.175	0.0071
F23	0.145	0.0212
G03	0.150	0.0000
H07	0.245	0.0071
I09	0.170	0.0000
J12	0.145	0.0071



Maestría en Ciencias y Tecnología Farmacéuticas

Se realizó análisis estadístico de acuerdo al diseño de experimentos, por un análisis ANOVA completamente al azar, para el índice de flujo. Para realizar este análisis se plantearon las siguientes hipótesis:

H₀: No hay diferencias significativas entre los niveles del factor

H_A: Sí hay diferencias significativas entre los niveles del factor

Los resultados obtenidos para índice de flujo se muestran en la Tabla 34. Puesto que el valor P de la prueba F es menor que 0.05, se rechaza la hipótesis nula y se acepta la hipótesis alternativa por lo que existe una diferencia estadísticamente significativa en la media del índice de flujo entre un lote y otro, con un nivel del 5% de significancia.

Tabla 34. ANOVA para índice de flujo de mezclas para compresión

Fuente	Suma de Cuadrados	Gl	Cuadrado Medio	Razón-F	Valor-P
Entre grupos	0.0482092	9	0.00535658	4.38	0.0123
Intra grupos	0.013446	11	0.00122236		
Total (Corr.)	0.0616552	20			

Para determinar cuáles medias son significativamente distintas unas de otras se realizó una prueba LSD de Fisher. Los resultados obtenidos se encuentran en la Tabla 35, donde se muestra los datos de la prueba para cada par de datos del factor.

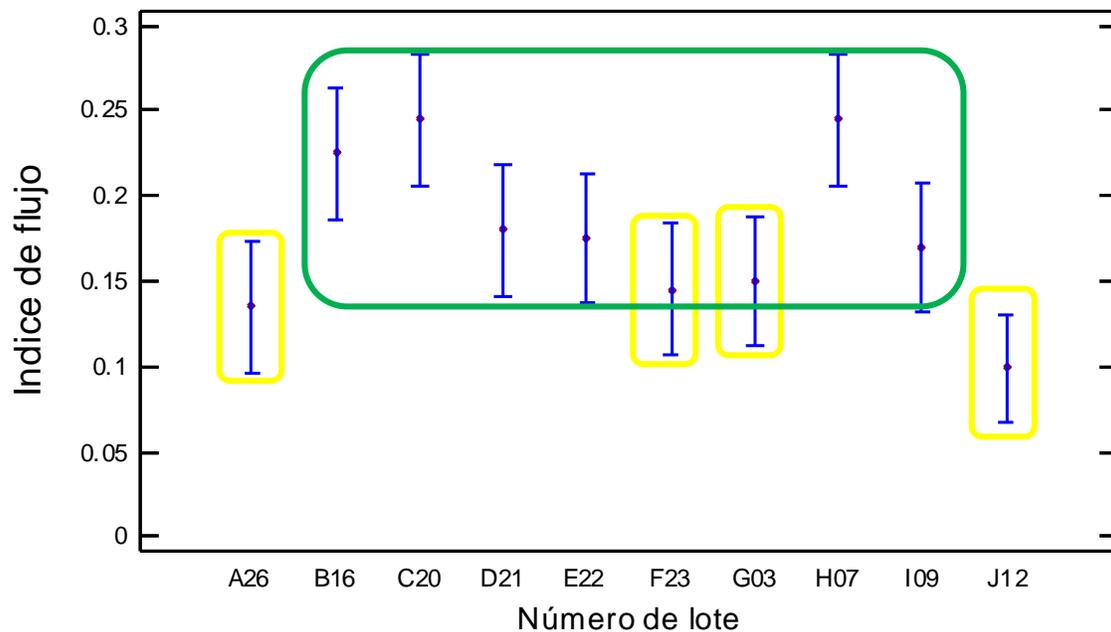
Tabla 35. Prueba LSD de Fisher para índice de flujo de mezclas para compresión

Número de lote	Casos	Media	Grupos Homogéneos
J12	3	0.099	X
A26	2	0.135	XX
F23	2	0.145	XX
G03	2	0.15	XXX
I09	2	0.17	XX
E22	2	0.175	XX
D21	2	0.18	XX
B16	2	0.225	X
C20	2	0.245	X
H07	2	0.245	X



Los datos marcados con asterisco y en color rojo muestran las medias con diferencias estadísticamente significativas, con un nivel de confianza del 95.0%. De esta comparación de medias se obtuvo la Figura 30, donde se grafican las medias por cada nivel del factor. Se encontraron diferencias estadísticamente en los lotes J12, A26, F23 y G03 los cuales tienen el mejor índice de flujo.

Figura 30: Gráfico de medias índice de flujo en mezclas para compresión



De manera general, el flujo fue mejorado debido a la granulación y a las características de los excipientes utilizados. No logró estandarizarse el flujo, los lotes que inicialmente presentaron problemas de flujo siguieron limitando esta característica del granulado a pesar de encontrarse dentro de una formulación.



9.3.2 Fuerza de ruptura

Los datos obtenidos para cada fuerza de compresión se muestran en la Tabla 36.

Tabla 36: Resultados de la evaluación de fuerza de ruptura

Lote	FR (kg) 50 MPa		FR (kg) 100 MPa		FR (kg) 150 MPa		FR (kg) 200 MPa		FR (kg) 250 MPa		Pendiente	1/k
	Media	DE	Media	DE	Media	DE	Media	DE	Media	DE		
A26	7.62	0.34	9.04	2.27	13.60	0.71	13.56	1.06	14.89	0.50	0.0073	136.9863
B16	10.37	0.19	11.01	1.93	14.37	0.29	15.67	0.13	15.69	0.94	0.0070	142.8571
C20	9.92	0.43	12.17	2.63	14.03	0.26	14.95	0.49	13.89	1.14	0.0078	128.2057
D21	7.38	0.00	10.73	1.91	13.62	0.72	13.71	0.32	14.94	0.75	0.0180	55.5556
E22	8.14	0.18	13.84	1.63	15.56	0.87	15.89	0.38	15.17	0.72	0.0197	50.7614
F23	8.00	0.21	13.29	0.34	14.38	0.23	15.14	1.02	15.05	0.50	0.0081	123.4568
G03	7.73	0.83	10.27	1.01	14.89	1.50	15.30	0.65	16.31	1.93	0.0067	149.2500
H07	9.06	0.88	13.89	0.17	15.33	0.62	15.05	0.14	16.53	0.90	0.0141	70.9220
I09	10.22	0.80	11.79	2.43	15.77	1.43	16.10	0.29	15.95	0.82	0.0059	169.4915
J12	6.71	0.51	12.04	0.41	14.30	1.02	14.77	0.64	14.52	0.88	0.0171	58.4759

DE: Desviación estándar, FR: Fuerza de ruptura

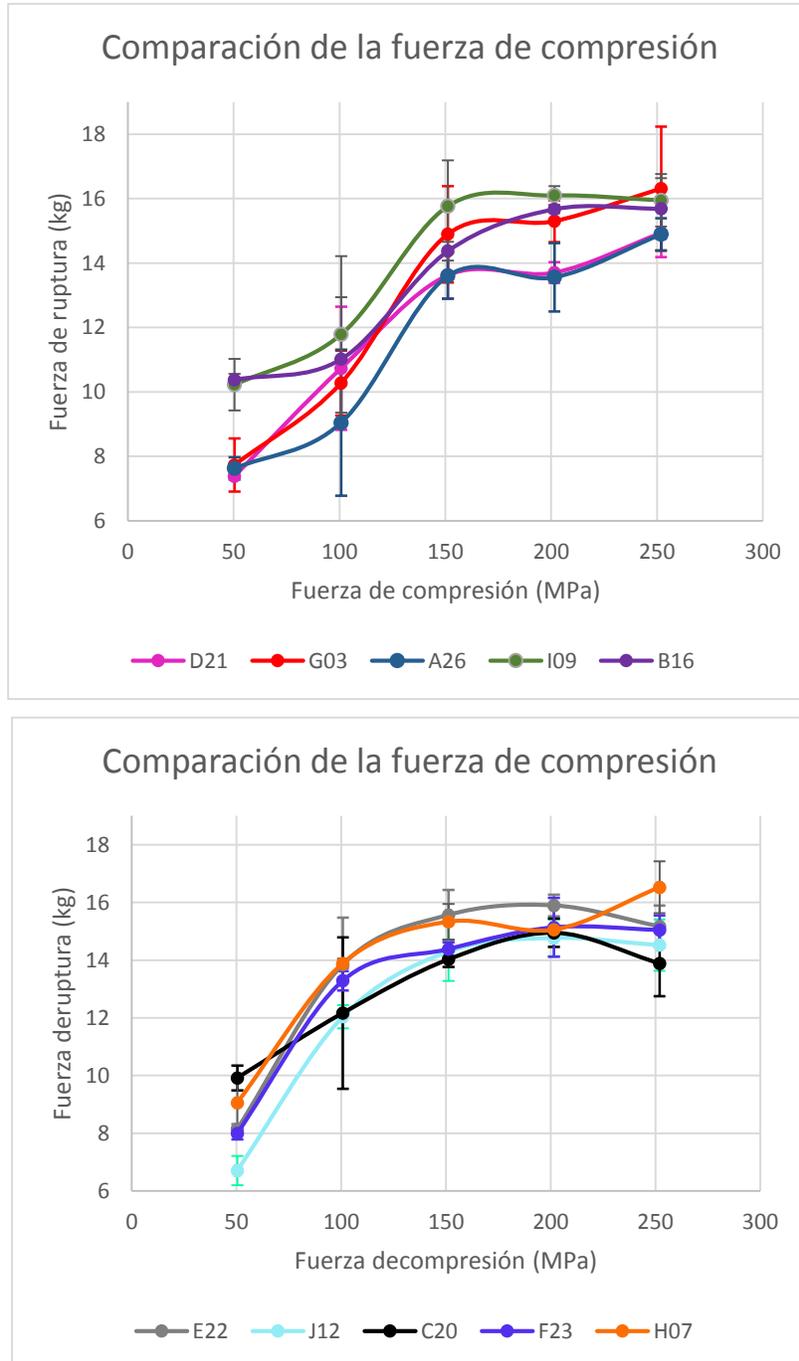
Se construyeron gráficas de fuerza de ruptura vs fuerza de compresión para cada lote evaluado, los que se muestran en las Figura 31. Los gráficos se encuentran agrupados por lotes que presentan comportamientos similares. Todos los perfiles presentan un comportamiento lineal en las fuerzas de compresión de 50 a 150 MPa, seguido de una falta de respuesta a la aplicación de fuerza de compresión; es decir, que aunque se aplique mayor fuerza de compresión no hay un aumento de la fuerza de ruptura.

Durante la compresión de las tabletas fue obtenido el espesor de cada tableta obtenida para cada fuerza de compresión, con ello se construyeron gráficos de Fuerza de compresión vs $\ln 1 / (1-D)$, se obtuvo el parámetro de Heckel que es el inverso de la pendiente de la porción lineal del gráfico obtenido (1/k), entre mayor sea este valor, el comportamiento del material se acerca más a la plasticidad [109]. Los resultados obtenidos se muestran en la Tabla 36, donde podemos ver que los lotes A26, B16, C20, F23, G03 e I09 presentan un mayor comportamiento plástico



ya que sus valores $1/k$ son hasta 3 veces mayores que los de los lotes D21, E22, H07 y J12.

Figura 31: Gráficas de fuerza de compresión vs fuerza de ruptura





Se realizó análisis estadístico de acuerdo al diseño de experimentos, por un análisis ANOVA completamente al azar, para la fuerza de ruptura para cada fuerza de compresión. Para realizar este análisis se plantearon las siguientes hipótesis:

H₀: No hay diferencias significativas entre los niveles del factor

H_A: Sí hay diferencias significativas entre los niveles del factor

Los resultados obtenidos para fuerza de ruptura para 50 MPa se muestran en la Tabla 37. Puesto que el valor P de la prueba F es menor que 0.05, se rechaza la hipótesis nula y se acepta la hipótesis alternativa por lo que existe una diferencia estadísticamente significativa en la media de fuerza de ruptura a 50 MPa entre un lote y otro, con un nivel del 5% de significancia.

Tabla 37. ANOVA para fuerza de ruptura a 50 MPa

Fuente	Suma de Cuadrados	Gl	Cuadrado Medio	Razón-F	Valor-P
Entre grupos	45.042	9	5.00467	18.04	0.0000
Intra grupos	5.54933	20	0.277467		
Total (Corr.)	50.5913	29			

Para determinar cuáles medias son significativamente distintas unas de otras se realizó una prueba LSD de Fisher. Los resultados obtenidos se encuentran en la Tabla 38, donde se muestra los datos de la prueba para cada par de datos del factor.

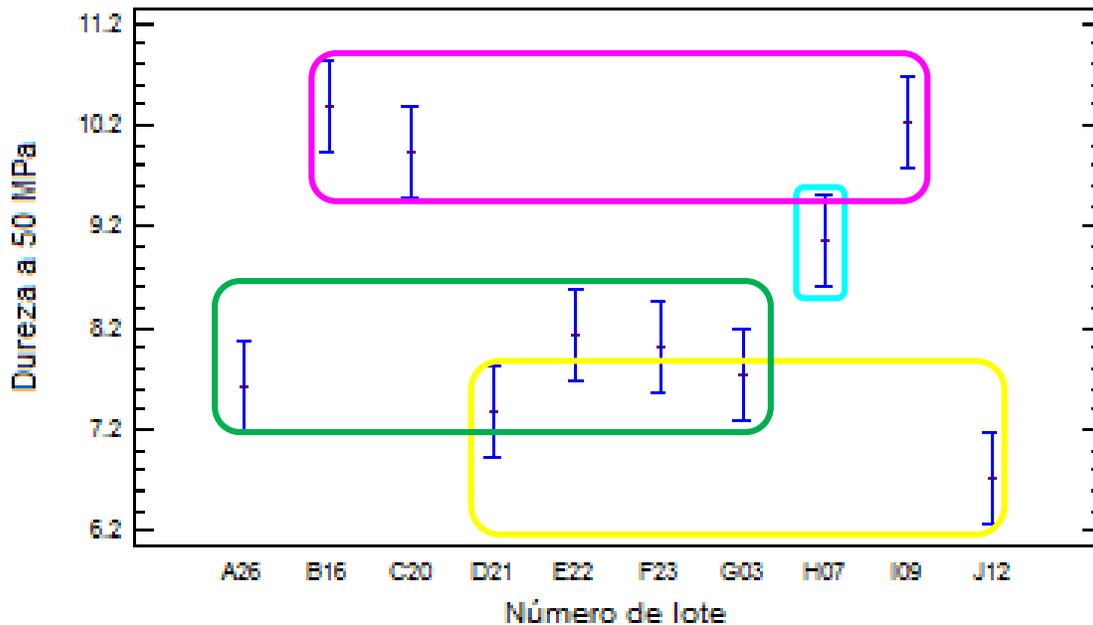
Tabla 38. Prueba LSD de Fisher para para fuerza de ruptura a 50 MPa

Número de lote	Casos	Media	Grupos Homogéneos
J12	3	6.70667	X
D21	3	7.38	XX
A26	3	7.62333	XXX
G03	3	7.72667	XXXX
F23	3	7.99667	XXXXX
E22	3	8.14	XXXXXX
H07	3	9.05667	XXXXXX
C20	3	9.91667	XXXXXX
I09	3	10.2233	XXXXXX
B16	3	10.3733	XXXXXX



Los datos marcados con asterisco y en color rojo muestran las medias con diferencias estadísticamente significativas, con un nivel de confianza del 95.0%. De esta comparación de medias se obtuvo la Figura 32, donde se logran formar 4 grupos homogéneos. Los valores más bajos de dureza los tienen los lotes J12 y D21 en un grupo y los valores más altos los lotes B16, I09 y C20 en otro grupo. Estas diferencias representan en algunos casos hasta un 40% de diferencia entre lotes.

Figura 32: Gráfico de medias para fuerza de ruptura a 50 MPa



Los resultados obtenidos para fuerza de ruptura para 100 MPa se muestran en la Tabla 39. Puesto que el valor P de la prueba F es menor que 0.05, se rechaza la hipótesis nula y se acepta la hipótesis alternativa por lo que existe una diferencia estadísticamente significativa en la media de la fuerza de ruptura a 100 MPa entre un lote y otro, con un nivel del 5% de significancia.

Tabla 39. ANOVA para fuerza de ruptura a 100 MPa

Fuente	Suma de Cuadrados	Gl	Cuadrado Medio	Razón-F	Valor-P
Entre grupos	67.895	9	7.54389	2.57	0.0377
Intra grupos	58.6623	20	2.93312		
Total (Corr.)	126.557	29			

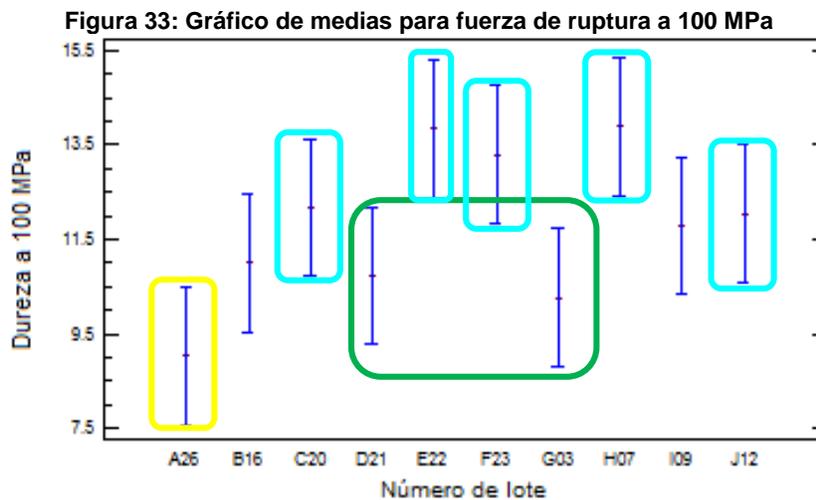


Para determinar cuáles medias son significativamente distintas unas de otras se realizó una prueba LSD de Fisher. Los resultados obtenidos se encuentran en la Tabla 40, donde se muestran los datos de la prueba para cada par de datos del factor.

Tabla 40. Prueba LSD de Fisher para para fuerza de ruptura a 100 MPa

Número de lote	Casos	Media	Grupos Homogéneos
A26	3	9.04333	X
G03	3	10.2733	XX
D21	3	10.7333	XXX
B16	3	11.0133	XXXX
I09	3	11.7867	XXXX
J12	3	12.04	XXXX
C20	3	12.1667	XXXX
F23	3	13.2867	XXXX
E22	3	13.8433	XXXX
H07	3	13.89	XXXX

Los datos marcados con asterisco y en color rojo muestran las medias con diferencias estadísticamente significativas, con un nivel de confianza del 95.0%. De esta comparación de medias se obtuvo la Figura 33, en la que se advierten la formación de hasta 4 grupos homogéneo. Los lotes H07, E22, F23, C20 y J12 presentan los mayores valores de dureza, esta diferencia representa hasta un 40% entre lotes. Por otro lado, el grupo de los lotes A26, G03 y D21, tienen los valores más bajos de dureza.





Maestría en Ciencias y Tecnología Farmacéuticas

Los resultados obtenidos para fuerza de ruptura para 150 MPa se muestran en la Tabla 41. Puesto que el valor P de la prueba F es mayor que 0.05, se acepta la hipótesis nula por lo que no existe una diferencia estadísticamente significativa en la media de la fuerza de ruptura para 150 MPa entre un lote y otro, con un nivel del 5% de significancia.

Tabla 41. ANOVA para fuerza de ruptura a 150 MPa

Fuente	Suma de Cuadrados	Gl	Cuadrado Medio	Razón-F	Valor-P
Entre grupos	18.2447	9	2.02719	2.08	0.0827
Intra grupos	19.4824	20	0.97412		
Total (Corr.)	37.7271	29			

Los resultados obtenidos para fuerza de ruptura para 200 MPa se muestran en la Tabla 42. Puesto que el valor P de la prueba F es menor que 0.05, se rechaza la hipótesis nula y se acepta la hipótesis alternativa por lo que existe una diferencia estadísticamente significativa en la media de la fuerza de ruptura a 200 MPa entre un lote y otro, con un nivel del 5% de significancia.

Tabla 42. ANOVA para fuerza de ruptura a 200 MPa

Fuente	Suma de Cuadrados	Gl	Cuadrado Medio	Razón-F	Valor-P
Entre grupos	19.1129	9	2.12366	5.91	0.0005
Intra grupos	7.1842	20	0.35921		
Total (Corr.)	26.2971	29			

Para determinar cuáles medias son significativamente distintas unas de otras se realizó una prueba LSD de Fisher. Los resultados obtenidos se encuentran en la Tabla 43, donde se muestra los datos de la prueba para cada par de datos del factor.

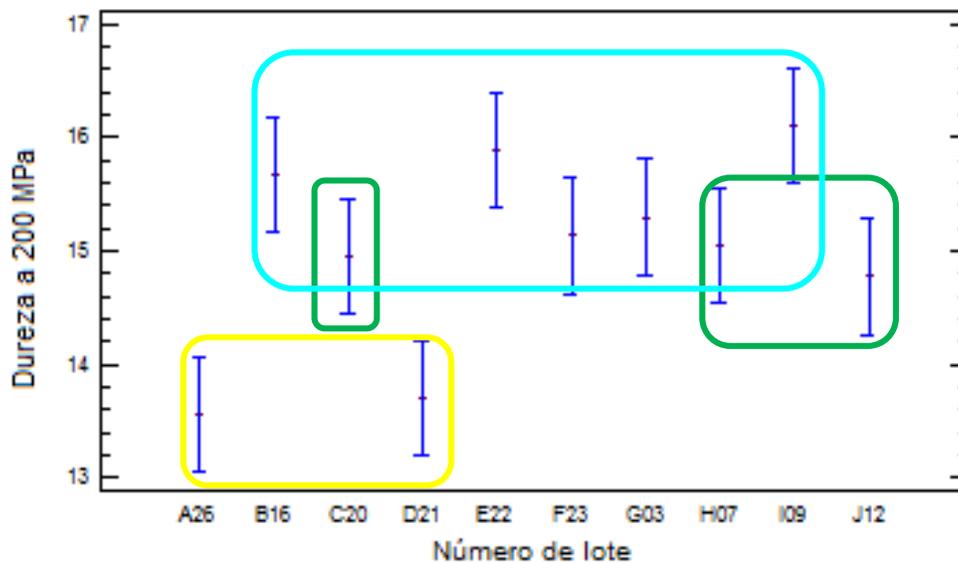
Tabla 43. Prueba LSD de Fisher para para fuerza de ruptura a 200 MPa

Número de lote	Casos	Media	Grupos Homogéneos
A26	3	13.56	X
D21	3	13.7067	X
J12	3	14.7733	XX
C20	3	14.95	XXX
H07	3	15.0533	XXX
F23	3	15.1367	XXXX
G03	3	15.3	XXXX
B16	3	15.6733	XXXX
E22	3	15.8933	XXXX
I09	3	16.1	XXXX



Los datos marcados con asterisco y en color rojo muestran las medias con diferencias estadísticamente significativas, con un nivel de confianza del 95.0%. De esta comparación de medias se obtuvo la Figura 34, se encontraron diferencias en los lotes A26 y D21 mismos que presentan los valores más bajos de fuerza de compresión.

Figura 34: Gráfico de medias para fuerza de ruptura a 200 MPa



Los resultados obtenidos para fuerza de ruptura para 250 MPa se muestran en la Tabla 44. Puesto que el valor P de la prueba F es mayor que 0.05, se acepta la hipótesis nula por lo que no existe una diferencia estadísticamente significativa en la media de la fuerza de ruptura a 250 MPa entre un lote y otro, con un nivel del 5% de significancia.

Tabla 44. ANOVA para fuerza de ruptura a 250 MPa

Fuente	Suma de Cuadrados	Gl	Cuadrado Medio	Razón-F	Valor-P
Entre grupos	18.2447	9	2.02719	2.08	0.0827
Intra grupos	19.4824	20	0.97412		
Total (Corr.)	37.7271	29			

Al evaluar la fuerza de compresión bajo condiciones controladas y sin variación de excipientes, peso y fuerza de compresión, se hace evidente que las diferencias encontradas durante la caracterización del activo tienen repercusiones en el



comportamiento del proceso de fabricación desde las diferencias físicas encontradas en la granulación hasta el comportamiento en el proceso de compresión.

9.3.3 Desintegración y friabilidad

Los resultados de esta evaluación se encuentran en la tabla 45.

Tabla 45. Resultados de la evaluación de tiempo de desintegración y friabilidad

Lote	Tiempo de desintegración (min)		Friabilidad (%)	
	Media	DE	Media	DE
A26	9.21	1.045	0.0070	0.0000
B16	4.97	0.520	0.0050	0.0000
C20	4.86	0.529	0.0050	0.0000
D21	3.80	0.315	0.0065	0.0007
E22	4.30	0.215	0.0070	0.0000
F23	9.09	0.255	0.0060	0.0000
G03	4.43	0.803	0.0055	0.0007
H07	5.42	0.845	0.0050	0.0000
I09	4.89	0.520	0.0050	0.0000
J12	5.56	0.574	0.0070	0.0000

DE: Desviación estándar

Se realizó un análisis estadístico de acuerdo al diseño de experimentos, por un análisis ANOVA completamente al azar, para la fuerza de ruptura para cada fuerza de compresión. Para realizar este análisis se plantearon las siguientes hipótesis:

H₀: No hay diferencias significativas entre los niveles del factor

H_A: Si hay diferencias significativas entre los niveles del factor

Los resultados obtenidos para tiempo de desintegración se muestran en la Tabla 46. Puesto que el valor P de la prueba F es menor que 0.05, se rechaza la hipótesis nula y se acepta la hipótesis alternativa por lo que existe una diferencia



estadísticamente significativa en la media para el tiempo de desintegración entre un lote y otro, con un nivel del 5% de significancia.

Tabla 46. ANOVA para tiempo de desintegración

Fuente	Suma de Cuadrados	Gl	Cuadrado Medio	Razón-F	Valor-P
Entre grupos	95.296	9	10.5884	27.32	0.0000
Intra grupos	7.75113	20	0.387557		
Total (Corr.)	103.047	29			

Para determinar cuáles medias son significativamente distintas unas de otras se realizó una prueba LSD de Fisher. Los resultados obtenidos se encuentran en la Tabla 47, donde se muestra los datos de la prueba para cada par de datos del factor.

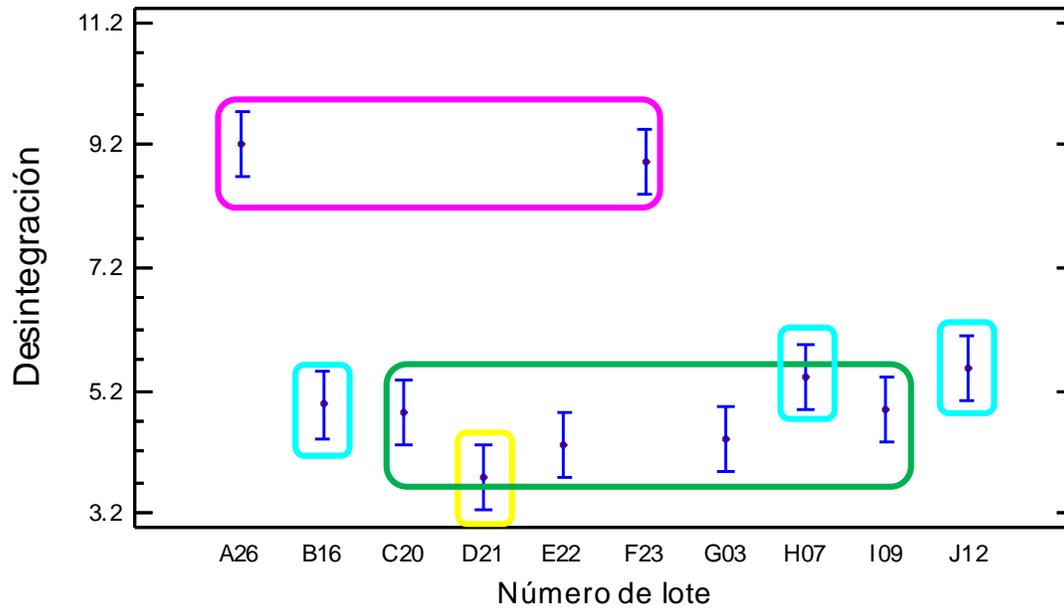
Tabla 47. Prueba LSD de Fisher para tiempo de desintegración

Número de lote	Casos	Media	Grupos Homogéneos
D21	3	3.79667	X
E22	3	4.30333	XX
G03	3	4.42667	XXX
C20	3	4.86	XXXX
I09	3	4.89333	XXXX
B16	3	4.97	XXXX
H07	3	5.41667	XXXX
J12	3	5.56	XXXX
F23	3	8.91	XXXX
A26	3	9.21	XXXX

Los datos marcados con asterisco y en color rojo muestran las medias con diferencias estadísticamente significativas, con un nivel de confianza del 95.0%. De esta comparación de medias se obtuvo la Figura 35, encontrando diferencias estadísticamente significativas para los lotes A26 y F23, con el tiempo de desintegración más alto.



Figura 35: Gráfico de medias para tiempo de desintegración



Los resultados de friabilidad mostrados en la Tabla 45, no fueron evaluados estadísticamente, ya que son valores muy pequeños que no alcanzan el 0.1% cuando el límite de la FEUM 11ª edición, indica como máximo 1.0%. Por lo que los resultados obtenidos se consideran despreciables.



10.0 DISCUSION DE RESULTADOS



10.0 Discusión de resultados

El impacto de las variaciones lote a lote de las materias primas involucradas en un proceso de fabricación farmacéutico, es un problema con repercusiones en la eficacia de un proceso, la calidad del producto final, los costos de producción, entre otros. De acuerdo con Mockus y col. la mejora de la calidad de un proceso puede verse como la reducción de variación hasta un punto objetivo [110]. En este sentido lograr cuantificar y modelar las variaciones es un elemento importante para lograr la calidad por diseño [111]. Debido a que la fuente de variación en un proceso puede estar dada, por un lado, por la variación de las materias primas, es necesario conocer estas variaciones para determinar su impacto en el desempeño tecnológico.

En la primera fase del estudio mostrado en este documento, se realizó la evaluación del índice de flujo a través de la celda de corte, si bien este método ya es farmacopeico (para la *USP*) no es de carácter obligatorio para la evaluación de un API al no estar contemplado en las monografía para análisis [112], sin embargo, ya que el flujo es la convergencia de diferentes propiedades físicas y fisicoquímicas de un sólido, su evaluación puede ayudarnos a evidenciar diferencias en un material. Como se muestra en la Figura 9, las diferencias “visuales” o físicas del API evaluado hicieron notorias desde la preparación de las muestras para evaluación de flujo, observándose un empaquetamiento de la muestra distinto. Como puede verse en la Tabla 5, los lotes A26, G03, I09 y J12, de acuerdo con la clasificación realizada por el software del equipo, los define como polvos “*cohesivos*” mientras que el resto como “*muy cohesivos*”. A pesar de esto, los lotes A26 y J12 presentaron mayor facilidad de manipulación que los lotes I09 y G03. Estas clasificaciones coinciden con el estudio Li y col, donde indica que el flujo es un reflejo de la resistencia a la aglomeración de partícula [113], ya que los lotes clasificados como “*muy cohesivos*” presentaron una alta tendencia a formar aglomerados durante la manipulación.



Maestría en Ciencias y Tecnología Farmacéuticas

De manera general, es aceptado el hecho de que el aumento del tamaño de partícula mejora el flujo como lo reporta Liu y col. para ibuprofeno a través del índice de Hausner y la técnica de celda de corte [114], así como en excipientes hay reportado, como el incremento de la fracción micronizada de lactosa en una formula disminuye la capacidad de fluir de una mezcla [115], esto ya que el aumento de tamaño de partícula generalmente involucra una disminución de la cohesividad [116]. Como se puede ver en la Tabla 22, se encontraron diferencias significativas en el D_{50} y D_{90} , sin embargo no se encontró una correlación entre el incremento del tamaño de partícula y un mejor índice de flujo, ya que el lote con el mejor índice de flujo (J12) presenta el valor más bajo de D_{50} y D_{90} , esto puede deberse la influencia de otras características del API, ya que, como se comentó anteriormente la capacidad de fluir de un material es un fenómeno multifactorial [117].

El hábito cristalino, también tiene una influencia en el desempeño tecnológico de un API. En la Figura 12 podemos ver el comportamiento calorimétrico del API en estudio, encontrando 2 eventos térmicos en el intervalo de temperatura de prueba, esto puede deberse a la presencia de diferentes hábitos cristalinos que se encuentre en combinación en la muestra evaluada, estos pueden presentar, a pesar de tener la misma celda unitaria [29], diferentes puntos de fusión como lo reportan Buckovec y col. durante el estudio de diferentes hábitos cristalinos de simvastatina, ellos encontraron que es posible alterar la velocidad de disolución con solo modificar el hábito cristalino, también encontraron que los cristales con forma de “barra” presentaban una deformación plástica y por lo tanto la desintegración también podría verse afectada [16]. Otros efectos del hábito cristalino se han reportado en la evaluación de su influencia en la densificación y compresibilidad de ibuprofeno [31], así como en la evaluación de la disolución intrínseca de diferentes hábitos de celecoxib, obteniendo una VDI mejor de los hábitos en forma de placa [118]. Como se muestra en la Figura 23, en el estudio morfológico se encontraron dos formas de partícula a las que se les denominó “barras” y “placas”, esto se realizó partir del



Maestría en Ciencias y Tecnología Farmacéuticas

estudio del parámetro de circularidad; derivado de su evaluación se determinó el contenido de partículas con forma de placa en cada muestra como se muestra en la Tabla 24. Al realizar un estudio de correlación entre el parámetro de circularidad y el contenido de partículas en forma de placa con el índice de flujo, se encontró una correlación positiva ($p=0.0163$ y $p=0.0030$, respectivamente), de manera que los mejores índices de flujo se encontraron en los lotes con el mayor valor de circularidad y con el mayor contenido de placas (>0.72 y $>70\%$, respectivamente). Por otro lado, también se estudió la convexidad de las partículas analizadas, un valor alto de este índice representa la presencia de partículas con una superficie más lisa, esto en conjunto con las formas de placa apoya el hecho de que los lotes con mayor contenido de placa y con los valores más altos de convexidad presenten un mejor índice de flujo. Esto debido a que una superficie más lisa involucra una mayor fricción mejorando el flujo, así lo demostraron Liu y col. al evaluar la función de flujo de muestras de ibuprofeno con y sin estearato de magnesio, logrando un mejor flujo las muestras tratadas con el lubricante debido a que logra recubrir las partículas para proporcionar una superficie más lisa que mejorando el flujo [114]. De acuerdo con Sinclair y col. la rugosidad de un cristal está determinada por la forma en la que crece, sí ocurre de forma continua (superficies relativamente rugosas) o en capas (superficies relativamente lisas) [119].

A pesar de no encontrar correlación estadística con las diferencias encontradas en la entalpía de fusión y convexidad, sí se observó que los lotes A26 y J12 presentan los menores valores de índice de flujo así como también tienen los menores valores de entalpía y los valores más altos de convexidad. Los datos anteriores se resumen en la tabla 48.



Tabla 48. Resumen de resultados caracterización

Lote	Índice de flujo	% Placas	Circularidad	1er evento (J/g)	2do evento (J/g)	Convexidad
A26	<u>0.35</u>	<u>78.415</u>	<u>0.754</u>	<u>129.500</u>	<u>43.597</u>	<u>0.9855</u>
J12	<u>0.26</u>	<u>72.08</u>	<u>0.728</u>	<u>143.673</u>	<u>45.743</u>	<u>0.9835</u>
G03	<u>0.39</u>	<u>75.225</u>	<u>0.743</u>	150.333	50.763	<u>0.9835</u>
I09	<u>0.48</u>	71.005	<u>0.733</u>	157.377	48.923	<u>0.9790</u>
F23	0.54	69.42	0.713	149.877	<u>45.777</u>	<u>0.9760</u>
C20	0.56	63.565	0.684	156.495	49.530	<u>0.9740</u>
E22	0.56	58.885	<u>0.654</u>	161.967	49.853	0.9620
D21	0.55	66.97	0.703	153.705	49.950	0.9600
B16	0.57	67.57	0.706	160.090	50.443	0.9735
H07	0.6	53.645	<u>0.637</u>	159.850	50.903	0.9530

La diferencia en entalpía e incluso los eventos térmicos presentados puede ser un indicativo de la presencia de isomorfos (formas que comparten la misma celda unitaria pero tienen diferente hábito cristalino), ya que no se presenta evidencia, en el estudio de DSC, realizado por el fabricante, sobre presencia de más de dos celdas unitarias, que estaría relacionado con la presencia de polimorfos. La presencia de diferentes hábitos está definida en gran medida por factores externos durante la cristalización (solvente, temperatura, supersaturación e impurezas) siendo una consecuencia de la tasa de crecimiento en las caras del cristal [119]. Estas formas pueden presentar diferencias en sus propiedades fisicoquímicas debido al arreglo o acomodo de los grupos funcionales en las caras del cristal durante la cristalización, estas variaciones pueden repercutir en propiedades como la función de flujo [120,121], la velocidad de flujo y resistencia a la ruptura [99], compresibilidad [29,31] así como en su comportamiento en la disolución [16,118].

Las diferencias encontradas en el principio activo se vieron reflejadas en el proceso de granulación que se realizó con los lotes de estudio, la fórmula modelo, fue exactamente la misma para cada lote fabricado (mismo lote de materia prima), la única variable fue el principio activo, como se muestra en la Tabla 4. No se halló correlación estadística entre las diferencias tanto en la fuerza de ruptura, como en el tiempo de desintegración y las variables evaluadas para los comprimidos de los



Maestría en Ciencias y Tecnología Farmacéuticas

granulados fabricados, pero las diferencias encontradas entre los lotes durante la caracterización evidencian la variabilidad que podría presentar un proceso farmacéutico, debido a las diferencias del principio activo. Los resultados del tiempo de desintegración mostrados en la Tabla 45 demostraron que el cambio de lote de principio activo en la fabricación aumentó hasta en un 100% (4.43 a 9.21 min) el tiempo de desintegración y en la fuerza de ruptura o dureza a fuerzas de compresión de 50 MPa, la diferencia es de aproximadamente el 50% entre el mayor y menor de los valores mostrados en la tabla 36, ya que los valores de $1/k$ indican que el comportamiento del material tiene una tendencia hacia la plasticidad, esto indica que la deformación que sufrió durante la compresión puede ser irreversible y a su vez genera regiones de alta densidad que requieren más tiempo para desintegrarse en contacto con fluidos. [122]. El incremento en el tiempo de desintegración muy posiblemente tendrá repercusiones en la disolución de la forma farmacéutica, esto debido a que la desintegración es el primer paso para lograr la disolución [55] un incremento de este tiempo puede retrasar su velocidad.

Con estos resultados resulta evidente que las variaciones del principio activo pueden generar falta de robustez en una fórmula. Por lo que establecer parámetros críticos de calidad no farmacopeicos para las materias primas resulta de suma importancia para asegurar la calidad final de un medicamento [72,123].

En este sentido es de vital importancia realizar la caracterización de materias primas a un nivel más profundo y adecuado, con técnicas que ayuden a demostrar el desempeño de las mismas, ya que actualmente las monografías farmacopeicas establecen el uso de pruebas que están encaminadas a la identificación y ensayo de pureza de la entidad química, pero ensayos como el índice de flujo, la distribución de tamaño de partícula, la verificación de la forma (ya sea, para identificar polimorfos o el uso de cierto hábito cristalino), así como las técnicas biofarmacéuticas, como la velocidad de disolución intrínseca, se vislumbran necesarias para la evaluación de



Maestría en Ciencias y Tecnología Farmacéuticas

las materias primas. Estas permiten asegurar la calidad de los medicamentos con procesos robustos y medicamentos seguros y eficaces.



11.0 CONCLUSIONES



11.0 Conclusiones

Con los resultados obtenidos encontramos que se cumplió la hipótesis alternativa de la investigación, ya que la variación de lote de principio activo sí afecta el desempeño tecnológico de una forma farmacéutica sólida. Se mostró que con las diferencias encontradas, no se lograría consistencia en un proceso de producción, encontrándose diferencias en desintegración, dureza y flujo.

Los resultados obtenidos nos permiten determinar que:

- a)** Las pequeñas variaciones dentro del espacio de diseño de fabricación de un fármaco, pueden provocar diferencias que afectan el desempeño del mismo en una forma farmacéutica, a pesar de cumplir con los requerimientos de análisis obligatorios para su aprobación.

- b)** La evaluación farmacopeica de los principios activos farmacéuticos, puede no ser suficiente para evaluar exhaustivamente las materias primas. La caracterización sólida, que incluye la morfológica, reológica y calorimétrica, puede ayudar a comprender mejor y predecir el rendimiento de un principio activo farmacéutico, ya sea durante la fabricación de una forma farmacéutica sólida o en la etapa comercial.

- c)** El uso de pruebas de desempeño (como las evaluadas en este trabajo) lote a lote de un principio activo, puede ser una herramienta valiosa para establecer un mejor control del proceso de cristalización, que permita dar consistencia a los procesos farmacéuticos y farmoquímicos.

- d)** La determinación de la función de flujo por el método de celda de corte es una herramienta eficaz para determinar variaciones lote a lote.



Maestría en Ciencias y Tecnología Farmacéuticas

e) El análisis de imagen automatizado es una herramienta potente para la detección de diferentes hábitos cristalinos y su cuantificación, permitiendo analizar cantidades desde los cientos hasta millones de partículas así como permite la obtención de parámetros de tamaño y forma de partícula.

f) La calorimetría diferencia de barrido es una herramienta precisa y eficaz para la detección de hábitos cristalinos, que en complemento con el análisis morfológico y de flujo, logro la detección de variaciones lote a lote de un principio activo farmacéutico.

g) Una estrategia basada en el análisis de riesgo y en los fundamentos de la QbD para la determinar las fuentes de variaciones lote a lote en la práctica diaria de la industria farmacéutica es una necesidad para lograr la consistencia y eficacia de los procesos farmacéuticos.



Maestría en Ciencias y Tecnología Farmacéuticas

12.0 ANEXOS



Maestría en Ciencias y Tecnología Farmacéuticas

ANEXO 1 ORDEN DE PRODUCCIÓN



ORDEN DE PRODUCCIÓN



<i>Principio Activo:</i>	<i>Tamaño de lote:</i>		<i>Fórmula:</i>		
Valproato de Magnesio			Cada tableta contiene:		
<i>Número de orden:</i>			Valproato de magnesio	400 mg	
<i>Número de lote:</i>			Excipiente c.b.p.	1 tableta	
<i>Materia prima</i>	<i>Fórmula unitaria</i>	<i>Cantidad para xxx tabletas</i>	<i>Cantidad pesada</i>	<i>Número de lote</i>	<i>Pesado por:</i>
Valproato de magnesio	400.000 mg	g	g		
Cellactose	150.000 mg	g	g		
Polividona K30	10.000 mg	g	g		
Croscarmelosa sodica	20.000 mg	g	g		
Estearato de magnesio	5.000 mg	g	g		
Talco	10.000 mg	g	g		
Agua	mL	mL	mL		
Observaciones:					



Maestría en Ciencias y Tecnología Farmacéuticas

ANEXO 2 INSTRUCTIVO DE PRODUCCIÓN



INTRUCCIONES DE PRODUCCIÓN

PROCESO

1. Verificar el buen estado, limpieza y buen funcionamiento de los siguientes equipos:

EQUIPO	Cumplimiento
Mezcladora Planetaria	_____
Vaso de precipitados	_____
Agitador de vidrio	_____
Tamiz malla #12	_____
Tamiz malla #20	_____
Estufa	_____
Mezclador de pantalón	_____

Realizó: _____

2. Agregar 50 mL de agua destilada en el vaso de precipitados y disolver _____ g de Polividona K30 con ayuda del agitador de vidrio, hasta que se encuentre completamente disuelto.

Realizó: _____

3. Agregar a la mezcladora planetaria _____ g de Valproato de Magnesio, cubrirla para evitar la pérdida de polvo.

Realizó: _____



Maestría en Ciencias y Tecnología Farmacéuticas

4. Comenzar el proceso de granulación encendiendo la planetaria en velocidad 1 y de manera paralela agregar con atomizador el aglutinante preparado en el paso 2.

Realizó: _____

5. Mezclar hasta alcanzar el punto de granulación.

Hora de inicio: _____

Hora de término: _____

Realizó: _____

6. Tomar el tamiz malla #12 y tamizar el granulado húmedo

Realizó: _____

7. Determinar la humedad del granulado tamizado en el paso 6.

Hora de inicio: _____

Hora de término: _____

% de humedad: _____

Realizó: _____

8. Colocar el granulado húmedo extendido en una charola de aluminio y colocar en la estufa de secado, cuando esta se encuentre a 60 °C.

Realizó: _____

9. Monitorear la humedad del granulado cada hora hasta alcanzar una humedad menor o igual a 0.5%, una vez tomada la muestra debe reacomodar el granulado de manera que se la capa de producto sea homogénea en toda la charola de secado.



Maestría en Ciencias y Tecnología Farmacéuticas

Hora	% de humedad obtenido	Realizó

10. Una vez alcanzada la humedad, retirar de la estufa de secado el granulado seco y tamizar el granulado seco por malla #20 y adicionar al mezclador de pantalón.

Realizó: _____

11. Tamizar las materias primas por malla #20 y agregarlas al mezclador de pantalón en el siguiente orden:

a. _____g de Cellactose 80

b. _____g de Croscarmelosa de sodio

12. Cerrar el mezclador y colocar el potenciómetro al 70%, mezclar 10 minutos a 16 rpm.

Hora de inicio: _____

Hora de término: _____

Realizo: _____



Maestría en Ciencias y Tecnología Farmacéuticas

13. Tamizar por malla #20 tamizar el resto de las materias primas por malla #20 y agregar al mezclador de pantalón en el siguiente orden

a. _____ g de talco

b. _____ g de estearato de magnesio

14. Cerrar el mezclador y colocar el potenciómetro al 70%, mezclar 3 minutos a 16 rpm.

Hora de inicio: _____

Hora de término: _____

Realizo: _____

15. Sacar el producto del mezclador, determinar el % de humedad y colocar en un contenedor limpio y almacenar.

Realizó: _____



Maestría en Ciencias y Tecnología Farmacéuticas

ANEXO 3 COMPLEMENTOS DE TABLAS LSD DE FISHER



Maestría en Ciencias y Tecnología Farmacéuticas

Complemento Tabla 10

Contraste	Sig.	Diferencia	+/- Límites	Contraste	Sig.	Diferencia	+/- Límites
G03 – H07		-0.14	2.51211	I09 – A26	*	5.32667	2.51211
G03 – I09		1.84	2.51211	J12 – B16	*	-4.7	2.51211
G03 – J12	*	5.02	2.51211	J12 – C20	*	-4.20667	2.80862
G03 – B16		0.32	2.51211	J12 – D21	*	-4.11	2.51211
G03 – C20		0.813333	2.80862	J12 – E22	*	-3.78667	2.80862
G03 – D21		0.91	2.51211	J12 – F23		-0.0333333	2.51211
G03 – E22		1.23333	2.80862	J12 – A26		2.14667	2.51211
G03 – F23	*	4.98667	2.51211	B16 – C20		0.493333	2.80862
0316 – A26	*	7.16667	2.51211	B16 – D21		0.59	2.51211
H07 – I09		1.98	2.51211	B16 – E22		0.913333	2.80862
H07 – J12	*	5.16	2.51211	B16 – F23	*	4.66667	2.51211
H07 – B16		0.46	2.51211	B16 – A26	*	6.84667	2.51211
H07 – C20		0.953333	2.80862	C20 – D21		0.0966667	2.80862
H07 – D21		1.05	2.51211	C20 – E22		0.42	3.07669
H07 – E22		1.37333	2.80862	C20 – F23	*	4.17333	2.80862
H07 – F23	*	5.12667	2.51211	C20 – A26	*	6.35333	2.80862
H07 – A26	*	7.30667	2.51211	D21 – E22		0.323333	2.80862
I09 – J12	*	3.18	2.51211	D21 – F23	*	4.07667	2.51211
I09 – B16		-1.52	2.51211	D21 – A26	*	6.25667	2.51211
I09 – C20		-1.02667	2.80862	E22 – F23	*	3.75333	2.80862
I09 – D21		-0.93	2.51211	E22 – A26	*	5.93333	2.80862
I09 – E22		-0.606667	2.80862	F23 – A26		2.18	2.51211
I09 – F23	*	3.14667	2.51211				

Complemento Tabla 12

Contraste	Sig.	Diferencia	+/- Límites	Contraste	Sig.	Diferencia	+/- Límites
A26 - B16	*	-30.59	9.90113	C20 - J12		10.0317	11.0698
A26 - C20	*	-24.205	11.0698	D21 - E22		5.47167	11.0698
A26 - D21	*	-32.4667	9.90113	D21 - F23	*	12.09	9.90113
A26 - E22	*	-26.995	11.0698	D21 - G03	*	11.6333	9.90113
A26 - F23	*	-20.3767	9.90113	D21 - H07		2.11667	9.90113
A26 - G03	*	-20.8333	9.90113	D21 - I09		4.59	9.90113
A26 - H07	*	-30.35	9.90113	D21 - J12	*	18.2933	9.90113
A26 - I09	*	-27.8767	9.90113	E22 - F23		6.61833	11.0698
A26 - J12	*	-14.1733	9.90113	E22 - G03		6.16167	11.0698
B16 - C20		6.385	11.0698	E22 - H07		-3.355	11.0698
B16 - D21		-1.87667	9.90113	E22 - I09		-0.881667	11.0698
B16 - E22		3.595	11.0698	E22 - J12	*	12.8217	11.0698
B16 - F23	*	10.2133	9.90113	F23 - G03		-0.456667	9.90113
B16 - G03		9.75667	9.90113	F23 - H07	*	-9.97333	9.90113
B16 - H07		0.24	9.90113	F23 - I09		-7.5	9.90113
B16 - I09		2.71333	9.90113	F23 - J12		6.20333	9.90113
B16 - J12	*	16.4167	9.90113	G03 - H07		-9.51667	9.90113
C20 - D21		-8.26167	11.0698	G03 - I09		-7.04333	9.90113
C20 - E22		-2.79	12.1264	G03 - J12		6.66	9.90113
C20 - F23		3.82833	11.0698	H07 - I09		2.47333	9.90113
C20 - G03		3.37167	11.0698	H07 - J12	*	16.1767	9.90113
C20 - H07		-6.145	11.0698	I09 - J12	*	13.7033	9.90113
C20 - I09		-3.67167	11.0698				



Complemento Tabla 15

Contraste	Sig.	Diferencia	+/- Límites	Contraste	Sig.	Diferencia	+/- Límites
A26 - B16		0.72385	5.02176	C20 - J12	*	-7.61765	5.02176
A26 - C20		1.77389	5.02176	D21 - E22		2.41828	5.02176
A26 - D21		-1.42362	5.02176	D21 - F23		-2.3059	5.02176
A26 - E22		0.994663	5.02176	D21 - G03		-0.06909	5.02176
A26 - F23		-3.72952	5.02176	D21 - H07		3.47188	5.02176
A26 - G03		-1.49271	5.02176	D21 - I09		-4.96015	5.02176
A26 - H07		2.04826	5.02176	D21 - J12		-4.42014	5.02176
A26 - I09	*	-6.38377	5.02176	E22 - F23		-4.72418	5.02176
A26 - J12	*	-5.84376	5.02176	E22 - G03		-2.48737	5.02176
B16 - C20		1.05004	5.02176	E22 - H07		1.0536	5.02176
B16 - D21		-2.14747	5.02176	E22 - I09	*	-7.37843	5.02176
B16 - E22		0.270813	5.02176	E22 - J12	*	-6.83843	5.02176
B16 - F23		-4.45337	5.02176	F23 - G03		2.23681	5.02176
B16 - G03		-2.21656	5.02176	F23 - H07	*	5.77778	5.02176
B16 - H07		1.32441	5.02176	F23 - I09		-2.65425	5.02176
B16 - I09	*	-7.10762	5.02176	F23 - J12		-2.11425	5.02176
B16 - J12	*	-6.56761	5.02176	G03 - H07		3.54097	5.02176
C20 - D21		-3.19751	5.02176	G03 - I09		-4.89106	5.02176
C20 - E22		-0.779223	5.02176	G03 - J12		-4.35105	5.02176
C20 - F23	*	-5.5034	5.02176	H07 - I09	*	-8.43203	5.02176
C20 - G03		-3.2666	5.02176	H07 - J12	*	-7.89203	5.02176
C20 - H07		0.274377	5.02176	I09 - J12		0.540003	5.02176
C20 - I09	*	-8.15765	5.02176				

Complemento Tabla 19

Contraste	Sig.	Diferencia	+/- Límites	Contraste	Sig.	Diferencia	+/- Límites
A26 - B16	*	1.541	1.39297	C20 - J12		0.165	1.39297
A26 - C20	*	2.221	1.39297	D21 - E22		-0.79	1.39297
A26 - D21		1.351	1.39297	D21 - F23		0.395	1.39297
A26 - E22		0.561	1.39297	D21 - G03		0.69	1.39297
A26 - F23	*	1.746	1.39297	D21 - H07		-0.98	1.39297
A26 - G03	*	2.041	1.39297	D21 - I09		-0.55	1.39297
A26 - H07		0.371	1.39297	D21 - J12		1.035	1.39297
A26 - I09		0.801	1.39297	E22 - F23		1.185	1.39297
A26 - J12	*	2.386	1.39297	E22 - G03	*	1.48	1.39297
B16 - C20		0.68	1.39297	E22 - H07		-0.19	1.39297
B16 - D21		-0.19	1.39297	E22 - I09		0.24	1.39297
B16 - E22		-0.98	1.39297	E22 - J12	*	1.825	1.39297
B16 - F23		0.205	1.39297	F23 - G03		0.295	1.39297
B16 - G03		0.5	1.39297	F23 - H07		-1.375	1.39297
B16 - H07		-1.17	1.39297	F23 - I09		-0.945	1.39297
B16 - I09		-0.74	1.39297	F23 - J12		0.64	1.39297
B16 - J12		0.845	1.39297	G03 - H07	*	-1.67	1.39297
C20 - D21		-0.87	1.39297	G03 - I09		-1.24	1.39297
C20 - E22	*	-1.66	1.39297	G03 - J12		0.345	1.39297
C20 - F23		-0.475	1.39297	H07 - I09		0.43	1.39297
C20 - G03		-0.18	1.39297	H07 - J12	*	2.015	1.39297
C20 - H07	*	-1.85	1.39297	I09 - J12	*	1.585	1.39297
C20 - I09	*	-1.42	1.39297				



Maestría en Ciencias y Tecnología Farmacéuticas

Complemento Tabla 21

Contraste	Sig.	Diferencia	+/- Límites	Contraste	Sig.	Diferencia	+/- Límites
A26 - B16	*	3.11	2.4735	C20 - J12		0.165	2.4735
A26 - C20	*	3.465	2.4735	D21 - E22		0.04	2.4735
A26 - D21		0.75	2.4735	D21 - F23		1.625	2.4735
A26 - E22		0.79	2.4735	D21 - G03		1.985	2.4735
A26 - F23		2.375	2.4735	D21 - H07		-0.935	2.4735
A26 - G03	*	2.735	2.4735	D21 - I09		1.31	2.4735
A26 - H07		-0.185	2.4735	D21 - J12	*	2.88	2.4735
A26 - I09		2.06	2.4735	E22 - F23		1.585	2.4735
A26 - J12	*	3.63	2.4735	E22 - G03		1.945	2.4735
B16 - C20		0.355	2.4735	E22 - H07		-0.975	2.4735
B16 - D21		-2.36	2.4735	E22 - I09		1.27	2.4735
B16 - E22		-2.32	2.4735	E22 - J12	*	2.84	2.4735
B16 - F23		-0.735	2.4735	F23 - G03		0.36	2.4735
B16 - G03		-0.375	2.4735	F23 - H07	*	-2.56	2.4735
B16 - H07	*	-3.295	2.4735	F23 - I09		-0.315	2.4735
B16 - I09		-1.05	2.4735	F23 - J12		1.255	2.4735
B16 - J12		0.52	2.4735	G03 - H07	*	-2.92	2.4735
C20 - D21	*	-2.715	2.4735	G03 - I09		-0.675	2.4735
C20 - E22	*	-2.675	2.4735	G03 - J12		0.895	2.4735
C20 - F23		-1.09	2.4735	H07 - I09		2.245	2.4735
C20 - G03		-0.73	2.4735	H07 - J12	*	3.815	2.4735
C20 - H07	*	-3.65	2.4735	I09 - J12		1.57	2.4735
C20 - I09		-1.405	2.4735				

Complemento Tabla 25

Contraste	Sig.	Diferencia	+/- Límites	Contraste	Sig.	Diferencia	+/- Límites
A26 - B16	*	0.048	0.0373472	C20 - J12		-0.025	0.0373472
A26 - C20	*	0.0505	0.0373472	D21 - E22		-0.03	0.0373472
A26 - D21	*	0.0995	0.0373472	D21 - F23	*	-0.059	0.0373472
A26 - E22	*	0.0695	0.0373472	D21 - G03	*	-0.089	0.0373472
A26 - F23	*	0.0405	0.0373472	D21 - H07		0.0175	0.0373472
A26 - G03		0.0105	0.0373472	D21 - I09	*	-0.079	0.0373472
A26 - H07	*	0.117	0.0373472	D21 - J12	*	-0.074	0.0373472
A26 - I09		0.0205	0.0373472	E22 - F23		-0.029	0.0373472
A26 - J12		0.0255	0.0373472	E22 - G03	*	-0.059	0.0373472
B16 - C20		0.0025	0.0373472	E22 - H07	*	0.0475	0.0373472
B16 - D21	*	0.0515	0.0373472	E22 - I09	*	-0.049	0.0373472
B16 - E22		0.0215	0.0373472	E22 - J12	*	-0.044	0.0373472
B16 - F23		-0.0075	0.0373472	F23 - G03		-0.03	0.0373472
B16 - G03	*	-0.0375	0.0373472	F23 - H07	*	0.0765	0.0373472
B16 - H07	*	0.069	0.0373472	F23 - I09		-0.02	0.0373472
B16 - I09		-0.0275	0.0373472	F23 - J12		-0.015	0.0373472
B16 - J12		-0.0225	0.0373472	G03 - H07	*	0.1065	0.0373472
C20 - D21	*	0.049	0.0373472	G03 - I09		0.01	0.0373472
C20 - E22		0.019	0.0373472	G03 - J12		0.015	0.0373472
C20 - F23		-0.01	0.0373472	H07 - I09	*	-0.0965	0.0373472
C20 - G03	*	-0.04	0.0373472	H07 - J12	*	-0.0915	0.0373472
C20 - H07	*	0.0665	0.0373472	I09 - J12		0.005	0.0373472
C20 - I09		-0.03	0.0373472				



Complemento Tabla 28

Contraste	Sig.	Diferencia	+/- Límites	Contraste	Sig.	Diferencia	+/- Límites
A26 - B16	*	0.012	0.0119159	C20 - J12		-0.0095	0.0119159
A26 - C20		0.0115	0.0119159	D21 - E22		-0.002	0.0119159
A26 - D21	*	0.0255	0.0119159	D21 - F23	*	-0.016	0.0119159
A26 - E22	*	0.0235	0.0119159	D21 - G03	*	-0.0235	0.0119159
A26 - F23		0.0095	0.0119159	D21 - H07		0.007	0.0119159
A26 - G03		0.002	0.0119159	D21 - I09	*	-0.019	0.0119159
A26 - H07	*	0.0325	0.0119159	D21 - J12	*	-0.0235	0.0119159
A26 - I09		0.0065	0.0119159	E22 - F23	*	-0.014	0.0119159
A26 - J12		0.002	0.0119159	E22 - G03	*	-0.0215	0.0119159
B16 - C20		-0.0005	0.0119159	E22 - H07		0.009	0.0119159
B16 - D21	*	0.0135	0.0119159	E22 - I09	*	-0.017	0.0119159
B16 - E22		0.0115	0.0119159	E22 - J12	*	-0.0215	0.0119159
B16 - F23		-0.0025	0.0119159	F23 - G03		-0.0075	0.0119159
B16 - G03		-0.01	0.0119159	F23 - H07	*	0.023	0.0119159
B16 - H07	*	0.0205	0.0119159	F23 - I09		-0.003	0.0119159
B16 - I09		-0.0055	0.0119159	F23 - J12		-0.0075	0.0119159
B16 - J12		-0.01	0.0119159	G03 - H07	*	0.0305	0.0119159
C20 - D21	*	0.014	0.0119159	G03 - I09		0.0045	0.0119159
C20 - E22	*	0.012	0.0119159	G03 - J12		0.0	0.0119159
C20 - F23		-0.002	0.0119159	H07 - I09	*	-0.026	0.0119159
C20 - G03		-0.0095	0.0119159	H07 - J12	*	-0.0305	0.0119159
C20 - H07	*	0.021	0.0119159	I09 - J12		-0.0045	0.0119159
C20 - I09		-0.005	0.0119159				

Complemento Tabla 30

Contraste	Sig.	Diferencia	+/- Límites	Contraste	Sig.	Diferencia	+/- Límites
A26 - B16	*	0.027	0.0222703	C20 - J12		-0.0185	0.0222703
A26 - C20	*	0.0245	0.0222703	D21 - E22		-0.0085	0.0222703
A26 - D21	*	0.052	0.0222703	D21 - F23	*	-0.0315	0.0222703
A26 - E22	*	0.0435	0.0222703	D21 - G03	*	-0.046	0.0222703
A26 - F23		0.0205	0.0222703	D21 - H07		0.017	0.0222703
A26 - G03		0.006	0.0222703	D21 - I09	*	-0.0405	0.0222703
A26 - H07	*	0.069	0.0222703	D21 - J12	*	-0.046	0.0222703
A26 - I09		0.0115	0.0222703	E22 - F23	*	-0.023	0.0222703
A26 - J12		0.006	0.0222703	E22 - G03	*	-0.0375	0.0222703
B16 - C20		-0.0025	0.0222703	E22 - H07	*	0.0255	0.0222703
B16 - D21	*	0.025	0.0222703	E22 - I09	*	-0.032	0.0222703
B16 - E22		0.0165	0.0222703	E22 - J12	*	-0.0375	0.0222703
B16 - F23		-0.0065	0.0222703	F23 - G03		-0.0145	0.0222703
B16 - G03		-0.021	0.0222703	F23 - H07	*	0.0485	0.0222703
B16 - H07	*	0.042	0.0222703	F23 - I09		-0.009	0.0222703
B16 - I09		-0.0155	0.0222703	F23 - J12		-0.0145	0.0222703
B16 - J12		-0.021	0.0222703	G03 - H07	*	0.063	0.0222703
C20 - D21	*	0.0275	0.0222703	G03 - I09		0.0055	0.0222703
C20 - E22		0.019	0.0222703	G03 - J12		0.0	0.0222703
C20 - F23		-0.004	0.0222703	H07 - I09	*	-0.0575	0.0222703
C20 - G03		-0.0185	0.0222703	H07 - J12	*	-0.063	0.0222703
C20 - H07	*	0.0445	0.0222703	I09 - J12		-0.0055	0.0222703
C20 - I09		-0.013	0.0222703				



Maestría en Ciencias y Tecnología Farmacéuticas

Complemento Tabla 32

Contraste	Sig.	Diferencia	+/- Límites	Contraste	Sig.	Diferencia	+/- Límites
A26 - B16	*	10.845	6.55879	C20 - J12		-5.11	6.55879
A26 - C20	*	11.445	6.55879	D21 - E22		-4.68	6.55879
A26 - D21	*	19.53	6.55879	D21 - F23	*	-10.535	6.55879
A26 - E22	*	14.85	6.55879	D21 - G03	*	-16.34	6.55879
A26 - F23	*	8.995	6.55879	D21 - H07		5.24	6.55879
A26 - G03		3.19	6.55879	D21 - I09	*	-12.12	6.55879
A26 - H07	*	24.77	6.55879	D21 - J12	*	-13.195	6.55879
A26 - I09	*	7.41	6.55879	E22 - F23		-5.855	6.55879
A26 - J12		6.335	6.55879	E22 - G03	*	-11.66	6.55879
B16 - C20		0.6	6.55879	E22 - H07	*	9.92	6.55879
B16 - D21	*	8.685	6.55879	E22 - I09	*	-7.44	6.55879
B16 - E22		4.005	6.55879	E22 - J12	*	-8.515	6.55879
B16 - F23		-1.85	6.55879	F23 - G03		-5.805	6.55879
B16 - G03	*	-7.655	6.55879	F23 - H07	*	15.775	6.55879
B16 - H07	*	13.925	6.55879	F23 - I09		-1.585	6.55879
B16 - I09		-3.435	6.55879	F23 - J12		-2.66	6.55879
B16 - J12		-4.51	6.55879	G03 - H07	*	21.58	6.55879
C20 - D21	*	8.085	6.55879	G03 - I09		4.22	6.55879
C20 - E22		3.405	6.55879	G03 - J12		3.145	6.55879
C20 - F23		-2.45	6.55879	H07 - I09	*	-17.36	6.55879
C20 - G03	*	-8.255	6.55879	H07 - J12	*	-18.435	6.55879
C20 - H07	*	13.325	6.55879	I09 - J12		-1.075	6.55879
C20 - I09		-4.035	6.55879				

Complemento Tabla 35

Contraste	Sig.	Diferencia	+/- Límites	Contraste	Sig.	Diferencia	+/- Límites
A26 - B16	*	-0.09	0.0769517	C20 - J12	*	0.146	0.070247
A26 - C20	*	-0.11	0.0769517	D21 - E22		0.005	0.0769517
A26 - D21		-0.045	0.0769517	D21 - F23		0.035	0.0769517
A26 - E22		-0.04	0.0769517	D21 - G03		0.03	0.0769517
A26 - F23		-0.01	0.0769517	D21 - H07		-0.065	0.0769517
A26 - G03		-0.015	0.0769517	D21 - I09		0.01	0.0769517
A26 - H07	*	-0.11	0.0769517	D21 - J12	*	0.081	0.070247
A26 - I09		-0.035	0.0769517	E22 - F23		0.03	0.0769517
A26 - J12		0.036	0.070247	E22 - G03		0.025	0.0769517
B16 - C20		-0.02	0.0769517	E22 - H07		-0.07	0.0769517
B16 - D21		0.045	0.0769517	E22 - I09		0.005	0.0769517
B16 - E22		0.05	0.0769517	E22 - J12	*	0.076	0.070247
B16 - F23	*	0.08	0.0769517	F23 - G03		-0.005	0.0769517
B16 - G03		0.075	0.0769517	F23 - H07	*	-0.1	0.0769517
B16 - H07		-0.02	0.0769517	F23 - I09		-0.025	0.0769517
B16 - I09		0.055	0.0769517	F23 - J12		0.046	0.070247
B16 - J12	*	0.126	0.070247	G03 - H07	*	-0.095	0.0769517
C20 - D21		0.065	0.0769517	G03 - I09		-0.02	0.0769517
C20 - E22		0.07	0.0769517	G03 - J12		0.051	0.070247
C20 - F23	*	0.1	0.0769517	H07 - I09		0.075	0.0769517
C20 - G03	*	0.095	0.0769517	H07 - J12	*	0.146	0.070247
C20 - H07		0.0	0.0769517	I09 - J12	*	0.071	0.070247
C20 - I09		0.075	0.0769517				



Complemento Tabla 38

Contraste	Sig.	Diferencia	+/- Límites	Contraste	Sig.	Diferencia	+/- Límites
A26 - B16	*	-2.75	0.897155	C20 - J12	*	3.21	0.897155
A26 - C20	*	-2.29333	0.897155	D21 - E22		-0.76	0.897155
A26 - D21		0.243333	0.897155	D21 - F23		-0.616667	0.897155
A26 - E22		-0.516667	0.897155	D21 - G03		-0.346667	0.897155
A26 - F23		-0.373333	0.897155	D21 - H07	*	-1.67667	0.897155
A26 - G03		-0.103333	0.897155	D21 - I09	*	-2.84333	0.897155
A26 - H07	*	-1.43333	0.897155	D21 - J12		0.673333	0.897155
A26 - I09	*	-2.6	0.897155	E22 - F23		0.143333	0.897155
A26 - J12	*	0.916667	0.897155	E22 - G03		0.413333	0.897155
B16 - C20		0.456667	0.897155	E22 - H07	*	-0.916667	0.897155
B16 - D21	*	2.99333	0.897155	E22 - I09	*	-2.08333	0.897155
B16 - E22	*	2.23333	0.897155	E22 - J12	*	1.43333	0.897155
B16 - F23	*	2.37667	0.897155	F23 - G03		0.27	0.897155
B16 - G03	*	2.64667	0.897155	F23 - H07	*	-1.06	0.897155
B16 - H07	*	1.31667	0.897155	F23 - I09	*	-2.22667	0.897155
B16 - I09		0.15	0.897155	F23 - J12	*	1.29	0.897155
B16 - J12	*	3.66667	0.897155	G03 - H07	*	-1.33	0.897155
C20 - D21	*	2.53667	0.897155	G03 - I09	*	-2.49667	0.897155
C20 - E22	*	1.77667	0.897155	G03 - J12	*	1.02	0.897155
C20 - F23	*	1.92	0.897155	H07 - I09	*	-1.16667	0.897155
C20 - G03	*	2.19	0.897155	H07 - J12	*	2.35	0.897155
C20 - H07		0.86	0.897155	I09 - J12	*	3.51667	0.897155
C20 - I09		-0.306667	0.897155				

Complemento Tabla 40

Contraste	Sig.	Diferencia	+/- Límites	Contraste	Sig.	Diferencia	+/- Límites
A26 - B16		-1.97	2.91693	C20 - J12		0.126667	2.91693
A26 - C20	*	-3.12333	2.91693	D21 - E22	*	-3.11	2.91693
A26 - D21		-1.69	2.91693	D21 - F23		-2.55333	2.91693
A26 - E22	*	-4.8	2.91693	D21 - G03		0.46	2.91693
A26 - F23	*	-4.24333	2.91693	D21 - H07	*	-3.15667	2.91693
A26 - G03		-1.23	2.91693	D21 - I09		-1.05333	2.91693
A26 - H07	*	-4.84667	2.91693	D21 - J12		-1.30667	2.91693
A26 - I09		-2.74333	2.91693	E22 - F23		0.556667	2.91693
A26 - J12	*	-2.99667	2.91693	E22 - G03	*	3.57	2.91693
B16 - C20		-1.15333	2.91693	E22 - H07		-0.0466667	2.91693
B16 - D21		0.28	2.91693	E22 - I09		2.05667	2.91693
B16 - E22		-2.83	2.91693	E22 - J12		1.80333	2.91693
B16 - F23		-2.27333	2.91693	F23 - G03	*	3.01333	2.91693
B16 - G03		0.74	2.91693	F23 - H07		-0.603333	2.91693
B16 - H07		-2.87667	2.91693	F23 - I09		1.5	2.91693
B16 - I09		-0.773333	2.91693	F23 - J12		1.24667	2.91693
B16 - J12		-1.02667	2.91693	G03 - H07	*	-3.61667	2.91693
C20 - D21		1.43333	2.91693	G03 - I09		-1.51333	2.91693
C20 - E22		-1.67667	2.91693	G03 - J12		-1.76667	2.91693
C20 - F23		-1.12	2.91693	H07 - I09		2.10333	2.91693
C20 - G03		1.89333	2.91693	H07 - J12		1.85	2.91693
C20 - H07		-1.72333	2.91693	I09 - J12		-0.253333	2.91693
C20 - I09		0.38	2.91693				



Complemento Tabla 43

Contraste	Sig.	Diferencia	+/- Límites	Contraste	Sig.	Diferencia	+/- Límites
A26 - B16	*	-2.11333	1.02079	C20 - J12		0.176667	1.02079
A26 - C20	*	-1.39	1.02079	D21 - E22	*	-2.18667	1.02079
A26 - D21		-0.146667	1.02079	D21 - F23	*	-1.43	1.02079
A26 - E22	*	-2.33333	1.02079	D21 - G03	*	-1.59333	1.02079
A26 - F23	*	-1.57667	1.02079	D21 - H07	*	-1.34667	1.02079
A26 - G03	*	-1.74	1.02079	D21 - I09	*	-2.39333	1.02079
A26 - H07	*	-1.49333	1.02079	D21 - J12	*	-1.06667	1.02079
A26 - I09	*	-2.54	1.02079	E22 - F23		0.756667	1.02079
A26 - J12	*	-1.21333	1.02079	E22 - G03		0.593333	1.02079
B16 - C20		0.723333	1.02079	E22 - H07		0.84	1.02079
B16 - D21	*	1.96667	1.02079	E22 - I09		-0.206667	1.02079
B16 - E22		-0.22	1.02079	E22 - J12	*	1.12	1.02079
B16 - F23		0.536667	1.02079	F23 - G03		-0.163333	1.02079
B16 - G03		0.373333	1.02079	F23 - H07		0.0833333	1.02079
B16 - H07		0.62	1.02079	F23 - I09		-0.963333	1.02079
B16 - I09		-0.426667	1.02079	F23 - J12		0.363333	1.02079
B16 - J12		0.9	1.02079	G03 - H07		0.246667	1.02079
C20 - D21	*	1.24333	1.02079	G03 - I09		-0.8	1.02079
C20 - E22		-0.943333	1.02079	G03 - J12		0.526667	1.02079
C20 - F23		-0.186667	1.02079	H07 - I09	*	-1.04667	1.02079
C20 - G03		-0.35	1.02079	H07 - J12		0.28	1.02079
C20 - H07		-0.103333	1.02079	I09 - J12	*	1.32667	1.02079
C20 - I09	*	-1.15	1.02079				

Complemento Tabla 47

Contraste	Sig.	Diferencia	+/- Límites	Contraste	Sig.	Diferencia	+/- Límites
A26 - B16	*	4.24	1.0603	C20 - J12		-0.7	1.0603
A26 - C20	*	4.35	1.0603	D21 - E22		-0.506667	1.0603
A26 - D21	*	5.41333	1.0603	D21 - F23	*	-5.11333	1.0603
A26 - E22	*	4.90667	1.0603	D21 - G03		-0.63	1.0603
A26 - F23		0.3	1.0603	D21 - H07	*	-1.62	1.0603
A26 - G03	*	4.78333	1.0603	D21 - I09	*	-1.09667	1.0603
A26 - H07	*	3.79333	1.0603	D21 - J12	*	-1.76333	1.0603
A26 - I09	*	4.31667	1.0603	E22 - F23	*	-4.60667	1.0603
A26 - J12	*	3.65	1.0603	E22 - G03		-0.123333	1.0603
B16 - C20		0.11	1.0603	E22 - H07	*	-1.11333	1.0603
B16 - D21	*	1.17333	1.0603	E22 - I09		-0.59	1.0603
B16 - E22		0.666667	1.0603	E22 - J12	*	-1.25667	1.0603
B16 - F23	*	-3.94	1.0603	F23 - G03	*	4.48333	1.0603
B16 - G03		0.543333	1.0603	F23 - H07	*	3.49333	1.0603
B16 - H07		-0.446667	1.0603	F23 - I09	*	4.01667	1.0603
B16 - I09		0.0766667	1.0603	F23 - J12	*	3.35	1.0603
B16 - J12		-0.59	1.0603	G03 - H07		-0.99	1.0603
C20 - D21	*	1.06333	1.0603	G03 - I09		-0.466667	1.0603
C20 - E22		0.556667	1.0603	G03 - J12	*	-1.13333	1.0603
C20 - F23	*	-4.05	1.0603	H07 - I09		0.523333	1.0603
C20 - G03		0.433333	1.0603	H07 - J12		-0.143333	1.0603
C20 - H07		-0.556667	1.0603	I09 - J12		-0.666667	1.0603
C20 - I09		-0.0333333	1.0603				



Maestría en Ciencias y Tecnología Farmacéuticas

ANEXO 4 ENVÍO DE ARTÍCULO



Maestría en Ciencias y Tecnología Farmacéuticas

17/1/2018

Envío artículo Forma y Flujo de Polvo Farmacéutico

Responder a todos | Eliminar Correo no deseado | ...

Envío artículo Forma y Flujo de Polvo Farmacéutico

MR

Mariana Ortiz Reynoso

mié 10/01 16:42

Rev Mex Cienc Farm <rmcf@afmac.org.mx>

Responder a todos |

Elementos enviados

ARTICULO FLUJO RAF...
42 KB

Figuras y tablas artícu...
833 KB

CartaAutoresArtETAF...
309 KB

Mostrar todos 3 archivos adjuntos (1 MB) Descargar todo Guardar todo en OneDrive - Universidad Autónoma del Estado de México

Estimado Q.F.B. José Ignacio Vázquez Olvera:

Enviamos a Usted el artículo "Evaluación del efecto de la forma de partícula en el índice de flujo de un polvo farmacéutico mediante análisis de imagen automatizado y celda de corte" derivado de una investigación realizada en la Universidad Autónoma del Estado de México, para que sea evaluada la viabilidad de ser publicado en la Revista Mexicana de Ciencias Farmacéuticas. Anexo archivos de artículo, archivos de gráficos y tablas y carta de autores.

Sin otro particular, me despido quedando a sus apreciables órdenes.

Saludos cordiales,

Dra. Mariana Ortiz Reynoso
Profesora de Tiempo Completo
Coordinadora de la Maestría y Doctorado en
Ciencias y Tecnología Farmacéuticas
Laboratorio de Farmacia
Facultad de Química
Universidad Autónoma del Estado de México
Tel. + 722 217 5109



Maestría en Ciencias y Tecnología Farmacéuticas

13.0 BIBLIOGRAFÍA



12.0 Bibliografía

- [1] Acevedo C, C M, Manuel C, Roberto C. Informe Sobre La Epilépsia En Latinoamerica. Ops 2008.
- [2] Chong J, Hesdorffer DC, Thurman DJ, Lopez D, Harris RB, Hauser WA, et al. The prevalence of epilepsy along the Arizona-Mexico border. *Epilepsy Res* 2013;105:206–15. doi:10.1016/j.eplepsyres.2012.12.006.
- [3] Manuel Campos P, Eduardo Barragán P, Lilian Cuadra O. Realidad actual de las epilepsias en Chile y Latinoamérica. *Rev Médica Clínica Las Condes* 2013;24:891–902. doi:10.1016/S0716-8640(13)70242-6.
- [4] San-Juan D, Alvarado-León S, Barraza-Díaz J, Davila-Avila NM, Ruíz AH, Anshel DJ. Prevalence of epilepsy, beliefs and attitudes in a rural community in Mexico: A door-to-door survey. *Epilepsy Behav* 2015;46:140–3. doi:10.1016/j.yebeh.2015.03.025.
- [5] Perucca E, Tomson T. The pharmacological treatment of epilepsy in adults. *Lancet Neurol* 2011;10:446–56. doi:10.1016/S1474-4422(11)70047-3.
- [6] Schmidt D, Schachter SC. Drug treatment of epilepsy in adults. *BMJ* 2014;348:g254. doi:10.1136/bmj.g254.
- [7] Bathia MS, Srivastava S, Rajender G, Kumar P. Magnesium valproate. *Delhi Psychiatry J* 2009;12:126–32. doi:10.2165/00128415-201012990-00076.
- [8] Löscher W. Basic pharmacology of valproate: a review after 35 years of clinical use for the treatment of epilepsy. *CNS Drugs* 2002;16:669–94. doi:161003 [pii].
- [9] Scher È, Lo W. Valproate : a Reappraisal of Its Pharmacodynamic Properties and Mechanisms of Action 1999;58.
- [10] Real Academia Española. Diccionario de la lengua española. 2017.
- [11] Zhang GGZ, Zhou D. Chapter 2 -Crystalline and Amorphous Solids. Elsevier Inc.; 2009. doi:10.1016/B978-0-444-53242-8.00002-3.
- [12] Vippagunta SR, Brittain HG, Grant DJW. Crystalline solids. *Adv Drug Deliv*



- Rev 2001;48:3–26. doi:10.1016/S0169-409X(01)00097-7.
- [13] Fahlman B. Chapter 2 Solid-State Chemistry. *Mater. Chemistry*, Springer; 2011, p. 13–156.
- [14] Raghavan SL, Ristic RI, Sheen DB, Sherwood JN. Dissolution kinetics of single crystals of alpha-lactose monohydrate. *J Pharm Sci* 2002;91:2166–74. doi:10.1002/jps.10208.
- [15] Kuminek G, Rauber GS, Riekes MK, Campos CEM de, Monti GA, Bortoluzzi AJ, et al. Single crystal structure, solid state characterization and dissolution rate of terbinafine hydrochloride. *J Pharm Biomed Anal* 2013;78–79:105–11. doi:10.1016/j.jpba.2013.02.001.
- [16] Bukovec P, Meden A, Smrkolj M, Vrečer F. Influence of crystal habit on the dissolution of simvastatin single crystals. *Acta Chim Slov* 2015;62:958–66. doi:10.17344/acsi.2015.1849.
- [17] Rao VM, Sanghvi R, Zhu H. Chapter 1 -Solubility of Pharmaceutical Solids. *Dev Solid Oral Dos Forms* 2009. doi:10.1016/B978-0-444-53242-8.00001-1.
- [18] Aulton ME. *Farmacía: La ciencia del diseño de las formas farmacéuticas*. Second ed. Madrid, España: Elsevier Science Ltd.; 2004.
- [19] Solvang S, Finholt P. Effect of Tablet Processing and Formulation Factors on Dissolution Rate of the Active Ingredient in Human Gastric Juice. *J Pharm Sci* 1970;59:49–52. doi:10.1002/jps.2600590106.
- [20] Burgess DJ, Duffy E, Etzler F, Hickey AJ. Particle size analysis: AAPS workshop report, cosponsored by the Food and Drug Administration and the United States Pharmacopeia. *AAPS J* 2004;6:e20. doi:10.1208/aapsj060320.
- [21] Shekunov BY, Chattopadhyay P, Tong HHY, Chow AHL. Particle size analysis in pharmaceuticals: Principles, methods and applications. *Pharm Res* 2007;24:203–27. doi:10.1007/s11095-006-9146-7.
- [22] Toshio Yajima, Shigeru Itai, Hidefumi Hayashi KT and TN. Optimization of size distribution on granules for tablet compresion. *Chem Pharm Bull*



- 1996;44:1056–1050. doi:<http://doi.org/10.1248/cpb.44.1056>.
- [23] Herting MG, Kleinebudde P. Roll compaction/dry granulation: Effect of raw material particle size on granule and tablet properties. *Int J Pharm* 2007;338:110–8. doi:[10.1016/j.ijpharm.2007.01.035](https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2007.01.035).
- [24] Tatsuro Shiraishi, Akimitsu Sano, Shuji Kondo HY and YK. Studies on the granulation process of granules for tableting with a high speed mixer. II Influence of particle size of active substance on granulation. *Chem Pharm Bull* 1995;43:659–654. doi:<http://doi.org/10.1248/cpb.43.654>.
- [25] Takashi Yao, Misuzu Yamada HY and MY. Tableting of coated particules. II. Influence of particule size of pharmaceutical additives on protection of coating membrane from mechanical damage compression process. *Chem Pharm Bull* 1998;46:826–30. doi:<http://doi.org/10.1248/cpb.46.826>.
- [26] Simões S, Sousa A, Figueiredo M. Dissolution rate studies of pharmaceutical multisized powders -a practical approach using the Coulter method. *Int J Pharm* 1996;127:283–91. doi:[10.1016/0378-5173\(95\)04312-8](https://doi.org/10.1016/0378-5173(95)04312-8).
- [27] Swaminathan V, Kildsig DO. Polydisperse Powder Mixtures: Effect of Particle Size and Shape on Mixture Stability. *Drug Dev Ind Pharm* 2002;28:41–8. doi:[10.1081/DDC-120001484](https://doi.org/10.1081/DDC-120001484).
- [28] Sun C, Grant DJW. Influence of crystal shape on the tableting performance of L-lysine monohydrochloride dihydrate. *J Pharm Sci* 2001;90:569–79. doi:[10.1002/1520-6017\(200105\)90:5<569::AID-JPS1013>3.0.CO;2-4](https://doi.org/10.1002/1520-6017(200105)90:5<569::AID-JPS1013>3.0.CO;2-4).
- [29] Rasenack N, Müller BW. Crystal habit and tableting behavior. *Int J Pharm* 2002;244:45–57. doi:[10.1016/S0378-5173\(02\)00296-X](https://doi.org/10.1016/S0378-5173(02)00296-X).
- [30] Rasenack N, Müller BW. Properties of Ibuprofen Crystallized Under Various Conditions: A Comparative Study. *Drug Dev Ind Pharm* 2002;28:1077–89. doi:[10.1081/DDC-120014575](https://doi.org/10.1081/DDC-120014575).
- [31] Di Martino P, Beccerica M, Joiris E, Palmieri GF, Gayot A, Martelli S. Influence of crystal habit on the compression and densification mechanism of ibuprofen.



- J Cryst Growth 2002;243:345–55. doi:10.1016/S0022-0248(02)01523-3.
- [32] Cote NV and AS, Doherty MF. From Form to Function: Crystallization of Active Pharmaceutical Ingredients Narayan. VTT Publ 2008;54:1682–8. doi:10.1002/aic.
- [33] Burt HM, Mitchell AG. Effect of habit modification on dissolution rate. Int J Pharm 1980;5:239–51. doi:10.1016/0378-5173(80)90131-3.
- [34] Shekunov BY, York P. Crystallization processes in pharmaceutical technology and drug delivery design. J Cryst Growth 2000;211:122–36. doi:10.1016/S0022-0248(99)00819-2.
- [35] Kaspersen FM, Vlieg E. Understanding the Effect of a Solvent on the Crystal Growth (Lakeland) 2004:2–5.
- [36] Tenho M, Heinänen P, Tanninen VP, Lehto VP. Does the preferred orientation of crystallites in tablets affect the intrinsic dissolution? J Pharm Biomed Anal 2007;43:1315–23. doi:10.1016/j.jpba.2006.10.038.
- [37] Khan GM, Jiabi Z. Preparation, Characterization, and Evaluation of Physicochemical Properties of Different Crystalline Forms of Ibuprofen. Drug Dev Ind Pharm 1998;24:463–71. doi:10.3109/03639049809085644.
- [38] Sever NE, Warman M, Mackey S, Dziki W, Jiang M. Chapter 35 -Process Analytical Technology in Solid Dosage Development and Manufacturing. Dev Solid Oral Dos Forms 2009;827–41. doi:10.1016/B978-0-444-53242-8.00035-7.
- [39] Tinke AP, Carnicer A, Govoreanu R, Scheltjens G, Lauwerysen L, Mertens N, et al. Particle shape and orientation in laser diffraction and static image analysis size distribution analysis of micrometer sized rectangular particles. Powder Technol 2008;186:154–67. doi:10.1016/j.powtec.2007.11.017.
- [40] Amidon GE, Secreast PJ, Mudie D. Chapter 8 -Particle, Powder, and Compact Characterization. Dev Solid Oral Dos Forms 2009:163–86. doi:10.1016/B978-0-444-53242-8.00008-4.



- [41] Marangoni AG, Peyronel MF. X-Ray Powder Diffractometry. *Am Oil Chem Soc* 2014;70:1. doi:10.1081/E-EPT-100200014.
- [42] Igwebike-Ossi CD. X-Ray Techniques. *Fail Anal Prev* 2017. doi:10.5772/intechopen.72447.
- [43] Harris KDM, Tremayne M, Kariuki BM. Contemporary Advances in the Use of Powder X-Ray Diffraction for Structure Determination. *Angew Chem Int Ed Engl* 2001;40:1626–51. doi:10.1002/1521-3773(20010504)40:9<1626::AID-ANIE16260>3.0.CO;2-7.
- [44] Brittain HG. X-ray Diffraction III: Pharmaceutical Applications. *Spectroscopy* 2001;16:14.
- [45] Mah PT, Laaksonen T, Rades T, Peltonen L, Strachan CJ. Differential scanning calorimetry predicts the critical quality attributes of amorphous glibenclamide. *Eur J Pharm Sci* 2015;80:74–81. doi:10.1016/j.ejps.2015.08.006.
- [46] Pani NR, Nath LK, Acharya S, Bhuniya B. Application of DSC, IST, and FTIR study in the compatibility testing of nateglinide with different pharmaceutical excipients. *J Therm Anal Calorim* 2012;108:219–26. doi:10.1007/s10973-011-1299-x.
- [47] Rathgeber C, Miró L, Cabeza LF, Hiebler S. Measurement of enthalpy curves of phase change materials via DSC and T-History: When are both methods needed to estimate the behaviour of the bulk material in applications? *Thermochim Acta* 2014;596:79–88. doi:10.1016/j.tca.2014.09.022.
- [48] Ladbury JE. Calorimetry as a tool for understanding biomolecular interactions and an aid to drug design. *Biochem Soc Trans* 2010;38:888–93. doi:10.1042/BST0380888.
- [49] Mahmood S, Hilmi NNB, Husain NKB, Chatterjee B, Mandal UK. Differential scanning calorimetric characterization of pharmaceutical powder blend uniformity in a laboratory-scale V-blender. *Powder Technol* 2016;287:152–9.



doi:10.1016/j.powtec.2015.10.004.

- [50] Ramos M del SL, Baltazar EH. FF SOLIDAS ALPIZAR.pdf. Segunda Ed. Mexico, D.F.: UNAM; 2009.
- [51] Lieberman HA, Lachman L, Schwartz JB. Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets. vol. 2. Second. New York: Informa healthcare; 2007.
- [52] Salud S de. NOM-073-SSA1-2005, Estabilidad de fármacos y medicamentos. COFEPRIS; 2005.
- [53] FEUM. Métodos Generales II 274-375. In: Salud S de, editor. FEUM, Farm. los Estados Unidos Mex. 11th ed., Madrid, España: Secretaría de Salud; 2014, p. 274–375.
- [54] Carrión Recio D, González Delgado CA, Olivera Ruano L, Correa Fernández A. Bioequivalencia. Introducción a la correlación in vivo-in vitro. Parte I. Rev Cuba Farm 1999;33:137–42.
- [55] Brown CK, Chokshi HP, Nickerson B, Reed RA, Rohrs BR, Shah PA. Acceptable analytical practices for dissolution testing of poorly soluble compounds. Dissolution Technol 2005;12:6–12. doi:10.14227/DT120405P6.
- [56] Uddin R, Saffoon N, Sutradhar KB. Dissolution and Dissolution Apparatus : A Review. Int J Curr Biomed Pharm Res 2011;1:201–7.
- [57] Fotaki N. Flow-through cell apparatus (USP Apparatus 4): Operation and features. Dissolution Technol 2011;18:46–9. doi:10.14227/DT180411P46.
- [58] Shekunov B, Montgomery ER. Theoretical Analysis of Drug Dissolution: I. Solubility and Intrinsic Dissolution Rate. J Pharm Sci 2016;105:2685–97. doi:10.1016/j.xphs.2015.12.006.
- [59] Cardot J-M, Davit BM. In vitro–In Vivo Correlations: Tricks and Traps. AAPS J 2012;14:491–9. doi:10.1208/s12248-012-9359-0.
- [60] Gibaldi M, Feldman S. Establishment of sink conditions in dissolution rate determinations. Theoretical considerations and application to nondisintegrating dosage forms. J Pharm Sci 1967;56:1238–42.



Maestría en Ciencias y Tecnología Farmacéuticas

doi:10.1002/jps.2600561005.

- [61] Adeyeye MC, Brittain HG. *Preformulation in Solid Dosage Form Development*. First Edit. New York: Informa healthcare; 2008.
- [62] USP. (1087) Apparent intrinsic dissolution-dissolution testing procedures for rotating disk and stationary disk. *United State Pharmacop* 2012:609–12.
- [63] Tacey X, Viegas Lise L, Van Winkle, and Gerald Brinker * Roxanne U. Curatella. Measurement of Intrinsic Drug Dissolution Rates Using Two Types of Apparatus. *Pharm Technol* 2001:44–53.
- [64] Agilent. *Intrinsic Dissolution Apparatus Operator's Manual* 2010.
- [65] Zakeri-Milani P, Barzegar-Jalali M, Azimi M, Valizadeh H. Biopharmaceutical classification of drugs using intrinsic dissolution rate (IDR) and rat intestinal permeability. *Eur J Pharm Biopharm* 2009;73:102–6. doi:10.1016/j.ejpb.2009.04.015.
- [66] Avdeef A, Tsinman O. Miniaturized rotating disk intrinsic dissolution rate measurement: Effects of buffer capacity in comparisons to traditional wood's apparatus. *Pharm Res* 2008;25:2613–27. doi:10.1007/s11095-008-9679-z.
- [67] Issa MG, Ferraz HG. Intrinsic dissolution as a tool for evaluating drug solubility in accordance with the biopharmaceutics classification system. *Dissolution Technol* 2011;18:6–13. doi:10.14227/DT180311P6.
- [68] Skinner M, Kanfer I. Intrinsic dissolution rate and solubility studies on josamycin, a macrolide antibiotic. *Int J Pharm* 1992;88:151–8. doi:10.1016/0378-5173(92)90311-O.
- [69] Tseng YC, Patel M, Zhao Y. Determination of intrinsic dissolution rate using miniaturized rotating and stationary disk systems. *Dissolution Technol* 2014;21:24–9. doi:10.14227/DT210214P24.
- [70] Chan HK, Grant DJW. Influence of compaction on the intrinsic dissolution rate of modified acetaminophen and adipic acid crystals. *Int J Pharm* 1989;57:117–24. doi:10.1016/0378-5173(89)90299-8.



- [71] Issa MG, Ferraz HG. Intrinsic dissolution as a tool for evaluating drug solubility in accordance with the biopharmaceutics classification system. *Dissolution Technol* 2011;18:6–13. doi:10.14227/DT180311P6.
- [72] Šehić S, Betz G, Hadžidedić Š, El-Arini SK, Leuenberger H. Investigation of intrinsic dissolution behavior of different carbamazepine samples. *Int J Pharm* 2010;386:77–90. doi:10.1016/j.ijpharm.2009.10.051.
- [73] Bartolomei M, Bertocchi P, Antoniella E, Rodomonte A. Physico-chemical characterisation and intrinsic dissolution studies of a new hydrate form of diclofenac sodium: Comparison with anhydrous form. *J Pharm Biomed Anal* 2006;40:1105–13. doi:10.1016/j.jpba.2005.09.009.
- [74] Charoenchaitrakool M, Dehghani F. Micronization by rapid expansion of supercritical solutions to enhance the dissolution rates of poorly water-soluble pharmaceuticals. *Ind Eng Chem Res* 2000;39:4794–802. doi:10.1021/ie000151a.
- [75] Wlodarski K, Tajber L, Sawicki W. Physicochemical properties of direct compression tablets with spray dried and ball milled solid dispersions of tadalafil in PVP-VA. *Eur J Pharm Biopharm* 2016;109:14–23. doi:10.1016/j.ejpb.2016.09.011.
- [76] Issa MG, Ferraz HG. Intrinsic dissolution as a tool for evaluating drug solubility in accordance with the biopharmaceutics classification system. *Dissolution Technol* 2011;18:6–13. doi:10.14227/DT180311P6.
- [77] Laihanen N, Muttonen E, Laaksonen M. Solubility and intrinsic dissolution rate of alprazolam crystal modifications. *Pharm Dev Technol* 1996;1:373–80. doi:10.3109/10837459609031432.
- [78] Alsenz J, Haenel E, Anedda A, Du Castel P, Cirelli G. Miniaturized INtrinsic DISSolution Screening (MINDISS) assay for preformulation. *Eur J Pharm Sci* 2016;87:3–13. doi:10.1016/j.ejps.2015.09.008.
- [79] Tsinman K, Avdeef A, Tsinman O, Voloboy D. Powder dissolution method for



- estimating rotating disk intrinsic dissolution rates of low solubility drugs. *Pharm Res* 2009;26:2093–100. doi:10.1007/s11095-009-9921-3.
- [80] Peltonen L, Liljeroth P, Heikkilä T, Kontturi K, Hirvonen J. Dissolution testing of acetylsalicylic acid by a channel flow method - Correlation to USP basket and intrinsic dissolution methods. *Eur J Pharm Sci* 2003;19:395–401. doi:10.1016/S0928-0987(03)00140-4.
- [81] Tenho M, Aaltonen J, Heinänen P, Peltonen L, Lehto VP. Effect of texture on the intrinsic dissolution behaviour of acetylsalicylic acid and tolbutamide compacts. *J Appl Crystallogr* 2007;40:857–64. doi:10.1107/S0021889807034553.
- [82] Chow AHL, Hsia CK, Gordon JD, Young JWM, Vargha-Butler EI. Assessment of wettability and its relationship to the intrinsic dissolution rate of doped phenytoin crystals. *Int J Pharm* 1995;126:21–8. doi:10.1016/0378-5173(95)04060-9.
- [83] Lehto P, Aaltonen J, Niemelä P, Rantanen J, Hirvonen J, Pekka V, et al. Simultaneous measurement of liquid-phase and solid-phase transformation kinetics in rotating disc and channel flow cell dissolution devices 2008;363:66–72. doi:10.1016/j.ijpharm.2008.07.001.
- [84] Conditions ET. Appendix XII B . ANNEX: Recommendations on dissolution testing - British Pharmacopoeia ... Página 1 de 19 Appendix XII B . ANNEX: Recommendations on dissolution testing Appendix XII B . ANNEX: Recommendations on dissolution testing - British Pharmacopoeia ... Page 2017:1–19.
- [85] Medina JR, Salazar DK, Hurtado M, Cortés AR, Domínguez-Ramírez AM. Comparative in vitro dissolution study of carbamazepine immediate-release products using the USP paddles method and the flow-through cell system. *Saudi Pharm J* 2014;22:141–7. doi:10.1016/j.jsps.2013.02.001.
- [86] Qiao N, Wang K, Schlindwein W, Davies A, Li M. In situ monitoring of carbamazepine-nicotinamide cocrystal intrinsic dissolution behaviour. *Eur J*



- Pharm Biopharm 2013;83:415–26. doi:10.1016/j.ejpb.2012.10.005.
- [87] Nidhi K, Indrajeet S, Khushboo M, Gauri K, Sen DJ. Hydrotropy: A promising tool for solubility enhancement: A review. *Int J Drug Dev Res* 2011;3:26–33. doi:10.1002/jps.
- [88] Fotaki N, Symillides M, Reppas C. In vitro versus canine data for predicting input profiles of isosorbide-5-mononitrate from oral extended release products on a confidence interval basis. *Eur J Pharm Sci* 2005;24:115–22. doi:10.1016/j.ejps.2004.10.003.
- [89] Kakhi M. Classification of the flow regimes in the flow-through cell. *Eur J Pharm Sci* 2009;37:531–44. doi:10.1016/j.ejps.2009.04.003.
- [90] Bhattachar SN, Wesley JA, Fioritto A, Martin PJ, Babu SR. Dissolution testing of a poorly soluble compound using the flow-through cell dissolution apparatus. *Int J Pharm* 2002;236:135–43. doi:10.1016/S0378-5173(02)00027-3.
- [91] Silva G. Desarrollo de tabletas de liberación prolongada de diclofenaco sódico a partir de una matriz hidrofílica 2012:121.
- [92] Andrew LS. *Applied Biopharmaceutics and pharmacokinetics*. 5th ed. USA: Mc Graw Hill; 2012.
- [93] Arancibia A. Calidad Biofarmacéutica. Estudios in vitro e in vivo. *Acta Farm Bonaer* 1991;10:123–33.
- [94] BUCKTON G. Surface Characterization: Understanding Sources of Variability in the Production and Use of Pharmaceuticals. *J Pharm Pharmacol* 1995;47:265–75. doi:10.1111/j.2042-7158.1995.tb05794.x.
- [95] Kayrak-Talay D, Dale S, Wassgren C, Litster J. Quality by design for wet granulation in pharmaceutical processing: Assessing models for a priori design and scaling. *Powder Technol* 2013;240:7–18. doi:10.1016/j.powtec.2012.07.013.
- [96] Meulenaar J, Beijnen JH, Schellens JHM, Nuijen B. Slow dissolution behaviour



Maestría en Ciencias y Tecnología Farmacéuticas

- of amorphous capecitabine. *Int J Pharm* 2013;441:213–7. doi:10.1016/j.ijpharm.2012.11.041.
- [97] Han X, Ghoroi C, Davé R. Dry coating of micronized API powders for improved dissolution of directly compacted tablets with high drug loading. *Int J Pharm* 2013;442:74–85. doi:10.1016/j.ijpharm.2012.08.004.
- [98] Robles LV. Los excipientes y su funcionalidad en productos farmacéuticos sólidos; *Rev Mex Ciencias Farm* 2011;42:18–36.
- [99] Garekani HA, Sadeghi F, Badiie A, Mostafa SA, Rajabi-Siahboomi AR, Rajabi-Siahboomi AR. Crystal Habit Modifications of Ibuprofen and Their Physicomechanical Characteristics. *Drug Dev Ind Pharm* 2001;27:803–9. doi:10.1081/DDC-100107243.
- [100] Otsuka Y, Yamamoto M, Abe H, Otsuka M. Effects of polymorphic transformation on pharmaceutical properties of direct compressed tablets containing theophylline anhydrate bulk powder under high humidity. *Colloids Surfaces B Biointerfaces* 2013;102:931–6. doi:10.1016/j.colsurfb.2012.07.049.
- [101] Shah U V., Olusanmi D, Narang AS, Hussain MA, Gamble JF, Tobby MJ, et al. Effect of crystal habits on the surface energy and cohesion of crystalline powders. *Int J Pharm* 2014;472:140–7. doi:10.1016/j.ijpharm.2014.06.014.
- [102] Arenas-García JI, Herrera-Ruiz D, Morales-Rojas H, Herrero Pfl H. Interrelation of the dissolution behavior and solid-state features of acetazolamide cocrystals. *Eur J Pharm Sci* 2017;96:299–308. doi:10.1016/j.ejps.2016.09.025.
- [103] Zegarac M, Leksic E, Sket P, Plavec J, Devcic Bogdanovic M, Bucar D-K, et al. A sildenafil cocrystal based on acetylsalicylic acid exhibits an enhanced intrinsic dissolution rate. *CrystEngComm* 2014;16:32–5. doi:10.1039/c3ce42013b.
- [104] Grossjohann C, Eccles KS, Maguire AR, Lawrence SE, Tajber L, Corrigan OI,



- et al. Characterisation , solubility and intrinsic dissolution behaviour of benzamide : dibenzyl sulfoxide cocrystal. *Int J Pharm* 2012;422:24–32. doi:10.1016/j.ijpharm.2011.10.016.
- [105] Vrečer F, Vrbinc M, Meden A. Characterization of piroxicam crystal modifications. *Int J Pharm* 2003;256:3–15. doi:10.1016/S0378-5173(03)00057-7.
- [106] Pereira BG, Fonte-Boa FD, Resende JALC, Pinheiro CB, Fernandes NG, Yoshida MI, et al. Pseudopolymorphs and intrinsic dissolution of nevirapine. *Cryst Growth Des* 2007;7:2016–23. doi:10.1021/cg0704495.
- [107] Lenz E, Jensen KT, Blaabjerg LI, Knop K, Grohganz H, L?bmann K, et al. Solid-state properties and dissolution behaviour of tablets containing co-amorphous indomethacin-arginine. *Eur J Pharm Biopharm* 2015;96:44–52. doi:10.1016/j.ejpb.2015.07.011.
- [108] Löbmann K, Laitinen R, Grohganz H, Gordon KC, Strachan C, Rades T. Coamorphous drug systems: Enhanced physical stability and dissolution rate of indomethacin and naproxen. *Mol Pharm* 2011;8:1919–28. doi:10.1021/mp2002973.
- [109] Sonnergaard JM. A critical evaluation of the Heckel equation. *Int J Pharm* 1999;193:63–71. doi:10.1016/S0378-5173(99)00319-1.
- [110] Mockus L, Peterson JJ, Lainez JM, Reklaitis G V. Batch-to-Batch Variation: A Key Component for Modeling Chemical Manufacturing Processes. *Org Process Res Dev* 2015;19:908–14. doi:10.1021/op500244f.
- [111] McDonald K. ICH Q11: development and manufacture of drug substances—chemical and biotechnological/biological entities. vol. 1. 2012. doi:10.5639/gabij.2012.0103.025.
- [112] USP 31. [1174] Powder Flow, 2008.
- [113] Li Q, Rudolph V, Weigl B, Earl A. Interparticle van der Waals force in powder flowability and compactibility. *Int J Pharm* 2004;280:77–93.



doi:10.1016/j.ijpharm.2004.05.001.

- [114] Liu LX, Marziano I, Bentham AC, Litster JD, E.T.White, Howes T. Effect of particle properties on the flowability of ibuprofen powders. *Int J Pharm* 2008;362:109–17. doi:10.1016/j.ijpharm.2008.06.023.
- [115] Thalberg K, Lindholm D, Axelsson A. Comparison of different flowability tests for powders for inhalation. *Powder Technol* 2004;146:206–13. doi:10.1016/j.powtec.2004.08.003.
- [116] Geldart D, Abdullah EC, Hassanpour A, Nwoke LC, Wouters I. Characterization of powder flowability using measurement of angle of repose. *China Particuology* 2006;4:104–7. doi:10.1016/S1672-2515(07)60247-4.
- [117] Prescott J, Barnum R. On powder flowability. *Pharm Technol* 2000;24:60–84.
- [118] Modi SR, Dantuluri AKR, Perumalla SR, Sun CC, Bansal AK. Effect of crystal habit on intrinsic dissolution behavior of celecoxib due to differential wettability. *Cryst Growth Des* 2014;14:5283–92. doi:10.1021/cg501084a.
- [119] Sinclair BD, Arbor A. Crystallization : Significance in Product Development , Processing , and Performance. *Pharm Technol* n.d.
- [120] Yu W, Muteki K, Zhang L, Kim G. Prediction of Bulk Powder Flow Performance Using Comprehensive Particle Size and Particle Shape Distributions. *J Pharm Sci* 2011;100:284–93. doi:10.1002/jps.22254.
- [121] Horio T, Yasuda M, Matsusaka S. Effect of particle shape on powder flowability of microcrystalline cellulose as determined using the vibration shear tube method. *Int J Pharm* 2014;473:572–8. doi:10.1016/j.ijpharm.2014.07.040.
- [122] Sinka IC, Motazedian F, Cocks ACF, Pitt KG. The effect of processing parameters on pharmaceutical tablet properties. *Powder Technol* 2009;189:276–84. doi:10.1016/j.powtec.2008.04.020.
- [123] Hagsten A, Casper Larsen C, Møller Sonnergaard J, Rantanen J, Hovgaard L. Identifying sources of batch to batch variation in processability. *Powder Technol* 2008;183:213–9. doi:10.1016/j.powtec.2007.07.042.