



Universidad Nacional
SAN LUIS GONZAGA



Reconocimiento-NoComercial 4.0 Internacional

Esta licencia permite a otras distribuir, combinar, retocar, y crear a partir de su obra de forma no comercial y, a pesar que son nuevas obras deben siempre rendir crédito y ser no comerciales, no están obligadas a licenciar sus obras derivadas bajo los mismos términos.

<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0>



UNIVERSIDAD NACIONAL SAN LUIS GONZAGA
FACULTAD DE FARMACIA Y BIOQUÍMICA
EVALUACIÓN DE ORIGINALIDAD



CONSTANCIA

El que suscribe, deja constancia que se ha realizado el análisis con el software de verificación de similitud al documento cuyo título de **Informe final de tesis** es:

Diseño y desarrollo de tabletas recubiertas de Betahistina clorhidrato. Lima 2022

Presentado por:

MALDONADO ARONE, NAYALI PILAR

De la Facultad de **FARMACIA Y BIOQUÍMICA**. El resultado obtenido es **1%** por el cual se otorga el calificativo de:

APROBADO, según Reglamento de Evaluación de la Originalidad.

Se adjunta al presente el reporte de evaluación con el software de verificación de originalidad.

Ica, 11 de Diciembre de 2023


.....
Dra. JOSEFA BERTHA PARI OLARTE
DIRECTORA DE LA UNIDAD DE INVESTIGACION
FACULTAD DE FARMACIA Y BIOQUÍMICA

UNIVERSIDAD NACIONAL "SAN LUIS GONZAGA"

VICERRECTORADO DE INVESTIGACIÓN

Facultad de Farmacia y Bioquímica



Diseño y desarrollo de tabletas recubiertas de Betahistina
clorhidrato. Lima 2022

Línea de Investigación:

Salud pública y conservación del medio ambiente

INFORME DE TESIS

Autor:

Bach. MALDONADO ARONE, NAYALI PILAR

Ica - Perú

2023

DEDICATORIA

A Dios por darme la vida y guiarme, a mi abuela Luisa Meza de Maldonado por su amor incondicional y sus consejos que me ha brindado a lo largo de mi camino, quien hoy, ya no está conmigo este logro se lo dedico a ella.

A mi madre que sin duda es mi inspiración, gracias por tú apoyo hoy me han permitido cumplir una meta más, gracias por inculcar en mí, valores, por tu paciencia y amor incondicional que me brindaste cuando sentía que ya no podía.

A mis dos tías Sandy y Sory con todo mi amor por creer en mi capacidad y perseverancia porque siempre han estado presente en cada circunstancia que me toco atravesar, no hay palabras que puedan expresar mi gratitud hacia ellas dos seres con un alma, una energía especial.

AGRADECIMIENTOS

Un especial agradecimiento a mi jefe de área de Investigación y Desarrollo el Dr. Isaac Gómez Bautista, por haber compartido sus conocimientos y por la confianza depositada en mi como profesional.

A mi asesora la Dra. Carmen Silvia Klínar Barbuza quien ha estado durante todo este proceso, guiándome con sabiduría y rectitud, darle gracias por cada desvelada para poder terminar este proyecto, y por todas las lecciones que me transmitió.

A mis colegas de trabajo Luis Junior, Raúl Agustín quienes me han brindado su apoyo, su amistad incondicional cada día, no hay palabras suficientes para expresar mi agradecimiento sincero.

ÍNDICE

| | |
|--------------------------------------|------|
| DEDICATORIA | ii |
| AGRADECIMIENTOS..... | iii |
| ÍNDICE DE TABLAS | v |
| ÍNDICE DE IMÁGENES..... | vi |
| RESUMEN | viii |
| ABSTRACT | ix |
| I.INTRODUCCIÓN..... | 10 |
| II. ESTRATEGIA METODOLÓGICA | 14 |
| III. RESULTADOS..... | 25 |
| IV. DISCUSIÓN | 32 |
| V. CONCLUSIONES | 37 |
| VI. RECOMENDACIONES..... | 38 |
| VI. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS:..... | 38 |
| VII. ANEXOS..... | 43 |

ÍNDICE DE TABLAS

| | |
|---|----|
| Tabla 1. Caracterización de la materia prima Betahistina clorhidrato. | 26 |
| Tabla 2. Fórmulas propuestas para los ensayos de la tableta de Betahistina clorhidrato 16 mg TAB.REC. | 27 |
| Tabla 3. Resultados de los controles de procesos obtenidos de cada ensayo. | 28 |
| Tabla 4. Resultados de las pruebas de disolución realizadas a las fórmulas escogidas. | 29 |
| Tabla 5. Espacio-Diseño elaborado a partir de los resultados recopilados durante la fabricación y análisis de los pilotos. | 30 |
| Tabla 6. Caracterización de excipientes. | 44 |
| Tabla 7. Procesos utilizados durante la fabricación de los ensayos mezcla directa I. | 45 |
| Tabla 8. Procesos utilizados durante la fabricación de los ensayos mezcla directa II. | 46 |
| Tabla 9. Procesos utilizados durante la fabricación de los ensayos granulación húmeda I. | 47 |
| Tabla 10. Procesos utilizados durante la fabricación de los ensayos granulación húmeda II. | 48 |
| Tabla 11. Procesos utilizados durante la fabricación de los ensayos granulación húmeda III. | 49 |
| Tabla 12. Tren de equipos disponible. | 50 |

ÍNDICE DE IMÁGENES

| | |
|---|----|
| IMAGEN 1. Informe técnico de desarrollo de productos. | 43 |
| IMAGEN 2. Flujograma de fabricación. | 51 |
| IMAGEN 3. Tabletas dañadas, obtenidas por las fórmulas 2F y 3F | 52 |
| IMAGEN 4. Técnica analítica de producto terminado. | 53 |
| IMAGEN 5. Cromatograma de ensayo de disolución de Betahistina clorhidrato en Betahistina clorhidrato 16 mg TAB REC. Etapa tableteado, primer lote piloto. Vial 1. | 54 |
| IMAGEN 6. Cromatograma de ensayo de disolución de Betahistina clorhidrato en Betahistina clorhidrato 16 mg TAB REC. Etapa tableteado, primer lote piloto. Vial 2. | 55 |
| IMAGEN 7. Cromatograma de ensayo de disolución de Betahistina clorhidrato en Betahistina clorhidrato 16 mg TAB REC. Etapa tableteado, primer lote piloto. Vial 3. | 56 |
| IMAGEN 8. Cromatograma de ensayo de disolución de Betahistina clorhidrato en Betahistina clorhidrato 16 mg TAB REC. Etapa recubrimiento, primer lote piloto. Vial 1. | 57 |
| IMAGEN 9. Cromatograma de ensayo de disolución de Betahistina clorhidrato en Betahistina clorhidrato 16 mg TAB REC. Etapa recubrimiento, primer lote piloto. Vial 2. | 58 |
| IMAGEN 10. Cromatograma de ensayo de disolución de Betahistina clorhidrato en Betahistina clorhidrato 16 mg TAB REC. Etapa recubrimiento, primer lote piloto. Vial 3. | 59 |
| IMAGEN 11. Cromatograma de ensayo de disolución de Betahistina clorhidrato en Betahistina clorhidrato 16 mg TAB REC. Etapa tableteado, segundo lote piloto. Vial 1. | 60 |
| IMAGEN 12. Cromatograma de ensayo de disolución de Betahistina clorhidrato en Betahistina clorhidrato 16 mg TAB REC. Etapa tableteado, segundo lote piloto. Vial 2. | 61 |
| IMAGEN 13. Cromatograma de ensayo de disolución de Betahistina clorhidrato en Betahistina clorhidrato 16 mg TAB REC. Etapa tableteado, segundo lote piloto. Vial 3. | 62 |
| IMAGEN 14. Cromatograma de ensayo de disolución de Betahistina clorhidrato en Betahistina clorhidrato 16 mg TAB REC. Etapa recubrimiento, segundo lote piloto. Vial 1. | 63 |

| | |
|---|----|
| IMAGEN 15. Cromatograma de ensayo de disolución de Betahistina clorhidrato en Betahistina clorhidrato 16 mg TAB REC. Etapa recubrimiento, segundo lote piloto. Vial 2. | 64 |
| IMAGEN 16. Cromatograma de ensayo de disolución de Betahistina clorhidrato en Betahistina clorhidrato 16 mg TAB REC. Etapa recubrimiento, segundo lote piloto. Vial 3. | 65 |
| IMAGEN 17. Cromatograma de ensayo de disolución de Betahistina clorhidrato en Betahistina clorhidrato 16 mg TAB REC. Etapa tableteado, tercer lote piloto. Vial 1. | 66 |
| IMAGEN 18. Cromatograma de ensayo de disolución de Betahistina clorhidrato en Betahistina clorhidrato 16 mg TAB REC. Etapa tableteado, tercer lote piloto. Vial 2. | 67 |
| IMAGEN 19. Cromatograma de ensayo de disolución de Betahistina clorhidrato en Betahistina clorhidrato 16 mg TAB REC. Etapa tableteado, tercer lote piloto. Vial 3. | 68 |
| IMAGEN 20. Cromatograma de ensayo de disolución de Betahistina clorhidrato en Betahistina clorhidrato 16 mg TAB REC. Etapa recubrimiento, tercer lote piloto. Vial 1. | 69 |
| IMAGEN 21. Cromatograma de ensayo de disolución de Betahistina clorhidrato en Betahistina clorhidrato 16 mg TAB REC. Etapa recubrimiento, tercer lote piloto. Vial 2. | 70 |
| IMAGEN 22. Cromatograma de ensayo de disolución de Betahistina clorhidrato en Betahistina clorhidrato 16 mg TAB REC. Etapa recubrimiento, tercer lote piloto. Vial 3. | 71 |
| IMAGEN 23. Métodos de disolución según la Farmacopea Británica para formas farmacéuticas convencionales. | 72 |
| IMAGEN 24. Métodos de disolución según la Farmacopea Británica para formas farmacéuticas convencionales. (Continuación) | 73 |

RESUMEN

El objetivo del presente trabajo fue el diseñar y desarrollar una tableta recubierta de Betahistina clorhidrato 16mg por el método de granulación húmeda, que cumpla con las especificaciones de acuerdo con la normativa vigente. Para lo cual primero se desarrollaron estudios de pre-formulación en la que se caracterizó tanto las propiedades del principio activo como de los excipientes a ser utilizados. El ingrediente farmacéutico activo (IFA) fue escogido por ser de difícil manejo y representar un reto al momento de desarrollar una fórmula robusta para obtener una tableta que cumpla con las características de calidad requeridas. Se realizaron diez ensayos haciendo uso de distintos excipientes; para el proceso de fabricación se utilizaron dos métodos: la mezcla directa y la granulación húmeda. Una vez obtenidos los resultados, las fórmulas de las que se logró obtener el producto farmacéutico fueron analizadas analíticamente. Hubo diferencias entre las fórmulas escogidas, esto debido a la inestabilidad del principio activo. Luego de tener todos los datos, se procedió a fabricar tres pilotos utilizando los mismos excipientes y el mismo proceso. Finalmente, se analizaron fisicoquímicamente cada uno y se concluyó que se obtienen tabletas recubiertas de Betahistina clorhidrato con características de calidad.

Palabras clave: desarrollo, formulación, Betahistina clorhidrato, higroscopicidad.

ABSTRACT

The objective of this work was to develop and formulate coated tablets of Betahistine hydrochloride 16 mg. For this purpose, pre-formulation studies were carried out to characterize the properties of the active ingredient and the excipients to be used. The active pharmaceutical ingredient (API) was chosen because it is difficult to handle and represents a challenge at the time of developing a robust formula to obtain a tablet that meets the required quality characteristics. Ten trials were carried out using different excipients; two methods were used for the manufacturing process: direct mixing and wet granulation. Once the results were obtained, the formulas from which the pharmaceutical product was obtained were analytically analyzed. There were differences between the formulas chosen, due to the instability of the active ingredient. After having all the data, three pilots were manufactured using the same excipients and the same process. Finally, each one was analyzed physicochemically, and it was concluded that coated tablets of Betahistine hydrochloride with quality characteristics were obtained.

Keywords: *development, formulation, Betahistine hydrochloride, hygroscopicity.*

I. INTRODUCCIÓN

El desarrollo de fármacos ha sido desde siempre un reto para el sector farmacéutico. La Industria que se dedica a la fabricación de medicamentos se encuentra en constante búsqueda de nuevas invenciones para poder competir en el mercado global. Muchas de estos avances se han conseguido actualmente, permitiendo mejorar procesos y hacer más productivas a las empresas.

Para poder empezar a fabricar un producto farmacéutico es necesario hacer estudios previos y desarrollar los métodos más eficaces para poder obtener la forma farmacéutica final. El desarrollo y la formulación de un medicamento es el proceso mediante el cual un ingrediente farmacéutico activo (IFA) se mezcla con los demás componentes, haciendo uso de una serie de procesos que implican cambios ya sea a niveles físicos y químicos (1). Esta serie de procesos se conocen como operaciones unitarias (mezcla, molienda, tamizado, etc.) las cuales van a ser parte de toda la transformación que la materia tiene que seguir para poder conseguir un medicamento que cumpla con los estándares de calidad para contribuir a mejorar la salud de la población (2).

Las formas de dosificación sólidas por vía oral de fármacos son las rutas favoritas al momento de elegir el tratamiento, debido a la aceptabilidad que tiene por parte del paciente al ser no invasiva y por lo tanto se pueda promover al cumplimiento de los tratamientos oportunamente (2).

El estudio previo de las características de todas las materias primas, que se encuentren involucradas dentro del proceso de desarrollo, es muy importante. Con el avance de la síntesis de moléculas con actividad farmacológica comprobada, el número de IFAs que se encuentran actualmente disponibles para el desarrollo de fármacos es muy extenso. Es así como tenemos IFAs con características peculiares como, por ejemplo: sensibles a la luz, sensibles a la humedad (higroscópicas), sensibles a la temperatura, con incompatibilidades, con polimorfos, etc. Algunas de estas características se deben de conocer con la finalidad de poder manipular adecuadamente al IFA y evitar que pueda desestabilizarse (3). El conseguir una forma farmacéutica estable depende también mucho de los excipientes que se escojan ya que cada uno de ellos cumple una función específica en la fórmula del producto. Dentro de los excipientes de uso común en las formas farmacéuticas sólidas orales tenemos: diluyentes, aglutinantes, desintegrantes, deslizantes y lubricantes. Cada uno de estos debe ser escogido de acuerdo con el IFA con el que vaya a tener contacto, con la finalidad de no generar incompatibilidades entre las materias primas. La variabilidad de los excipientes como, por ejemplo, los cambios en las propiedades del material y la variación (cambios en la cantidad) pueden afectar la calidad del producto final y provocar fallas en los lotes. Es por eso que se deben realizar todas las pruebas necesarias y se debe asegurar que todo el proceso y el producto cumplan tanto con los parámetros críticos de proceso y atributos

críticos de calidad, respectivamente, asegurando así un enfoque de calidad en el diseño del fármaco (4).

El obtener una forma farmacéutica estable, una vez que se eligen las materias primas a utilizar, también depende del proceso elegido mediante el cual se asegure una correcta distribución de todo el principio activo. Para conseguir esto, las operaciones unitarias como por ejemplo el tamizado, la mezcla, la molienda, la granulación, etc.; son muy empleados cuando se trata de proponer una metodología de fabricación. Por mencionar dos de ellos: el tamizado nos permite tener tamaños de partículas uniformes, con la finalidad de conseguir la distribución correcta y de una manera proporcional tanto de las IFA como de los excipientes; en muchas oportunidades tamaños de partículas distintos pueden provocar problemas a las formas farmacéuticas desde el punto farmacotécnico y analítico (5). Asimismo, una mezcla nos asegura la obtención de una forma farmacéutica de calidad, debido a que es un proceso en el que dos o más ingredientes logran alcanzar un estado de equilibrio. Son tres los mecanismos principales: por convección, por difusión y por cizalla. La finalidad de toda operación unitaria es conseguir una transformación de la materia prima favorable para continuar con el proceso de obtención del fármaco (6).

Encontrar los beneficios y limitaciones de un IFA, conseguir los excipientes adecuados de acuerdo con las características de la forma farmacéutica, lograr interacciones correctas y tener el procedimiento de fabricación, son los cuatro componentes básicos para una formulación exitosa. Actualmente hay decenas de miles de fórmulas de medicamentos disponibles en el mercado, las cuales han tenido una cantidad de dinero y tiempo invertido para comprender su funcionalidad y probar su eficacia (7).

Como ya se mencionó en los párrafos anteriores, el conseguir una forma farmacéutica es uno de los principales desafíos a la hora de desarrollar un medicamento. El IFA elegido para el presente trabajo es: Betahistina, un fármaco análogo de la histamina con propiedades débilmente agonistas en los receptores H1 y un antagonista potente de los receptores H3. Dicha molécula es muy inestable a condiciones ambientales, por lo cual su manejo debe tener un cuidado especial. Actualmente en el mercado farmacéutico encontramos fármacos con betahistina, que se comercializan y que utilizan el activo en su forma de sal con 2 moléculas de cloro; así tenemos Betamark®, Histiglob®, Betavertil®, Serc® comprimidos encontramos en dos concentraciones 16 mg y 24 mg. Debido a que esta forma de molécula es utilizada en muchas fichas técnicas (como en los productos mencionados previamente) es que muchos de estos fármacos no necesitan de una protección adicional y son presentadas como tabletas solas sin recubrir. Para el presente trabajo nosotros utilizamos a la molécula del IFA en su forma de sal, pero con solo un átomo de cloro, lo cual genera que la molécula esté más expuesta y, por lo mismo, menos estable. El encontrar métodos para poder obtener tabletas de Betahistina que cumplan con los estándares de

calidad es un largo camino, el cual se debe recorrer debido a los desafíos y nuevos retos que se van descubriendo en el ámbito del desarrollo de fármacos. Es por eso por lo que se planteó como problema general: ¿Será la granulación húmeda el método adecuado para diseñar y desarrollar tabletas recubiertas de Betahistina clorhidrato que cumplan con los estándares de normativa vigente?

En la revisión bibliográfica de antecedentes sobre el manejo de IFAs que sean inestables o con una cierta dificultad de manejo, se encontraron las siguientes referencias:

Pereyra en el año 2017 en su investigación tuvo como objetivo diseñar y desarrollar una tableta de Claritromicina 500 mg recubierta, que cumpla con especificaciones de acuerdo con la USP. En su metodología realizó estudios de estabilidad acelerada y a largo plazo de la nueva fórmula, en la que incluía un perfil de disolución, resultando que su formulación cumpliera con todas las especificaciones establecidas por la farmacopea USP (8).

Basurco en su tesis del año 2018, tuvo como objetivo aplicar un enfoque de calidad desde el diseño (QbD) a la formulación y desarrollo de tabletas de Cabergolina 0,5 mg cumpliendo con estándares de calidad según la USP-41. Su método fue por mezcla directa y granulación húmeda, resultando que la fórmula E3 es la que cumple con los estándares de calidad según USP-41 (9).

Iftekhar y colaboradores en el 2020, diseñaron seis formulaciones, de las que eligieron a la formulación F en las que el uso de QuickTab™ ayuda a desarrollar tabletas estables de diclorhidrato de Betahistina por el método de compresión directa la cual fue optimizada y estable (10).

Han y colaboradores en su trabajo realizado en 2022 presentaron alternativas en el desarrollo de formulaciones en el que emplean ingredientes farmacéuticos activos (IFAs) que son altamente higroscópicos para así mejorar sus características de estabilidad. Su metodología fue emplear recubrimiento, encapsulación por secado por aspersion o coacervación, co-procesamiento con excipientes, y generación de cristales por co-cristalización, resultando una mejora potencial en la reducción de la higroscopicidad explorando más allá de las estrategias tradicionales utilizadas (11).

Para el desarrollo de la investigación se planteó como objetivo general: diseñar y desarrollar una tableta recubierta de Betahistina clorhidrato 16 mg por el método de granulación húmeda, que cumpla con las especificaciones de acuerdo a la normativa vigente; teniendo como objetivos específicos: desarrollar una fórmula robusta empleando la granulación húmeda, establecer la metodología de Betahistina clorhidrato 16 mg tableta recubierta, y diseñar y formular una tableta recubierta.

El presente trabajo de investigación contiene ocho capítulos:

Capítulo I: Introducción, donde podemos evidenciar el panorama actual, así como la importancia del estudio, además se expone el problema general, y los antecedentes de trabajos similares al tema en cuestión.

Capítulo II: Estrategia Metodológica, que comprende el tipo y diseño de investigación, los materiales y métodos a utilizar, tanto para la formulación como para el desarrollo del producto.

Capítulo III: Resultados, donde evidenciaremos los resultados de todos los ensayos realizados y también el desarrollo de la fórmula escogida para el producto.

Capítulo IV: Discusión, donde se comparan los resultados obtenidos con los resultados de los ensayos y se comparan cada una de las fórmulas propuestas.

Capítulo V: Conclusiones, se explica de forma concreta las conclusiones obtenidas.

Capítulo VI: Recomendaciones.

Capítulo VII: Referencias bibliográficas.

Capítulo VIII: Anexos: comprende los formatos de registro, las técnicas utilizadas, evidencia fotográfica, etc.

II. ESTRATEGIA METODOLÓGICA

2.1. Tipo, nivel y diseño de investigación

2.1.1. Tipo de investigación:

Aplicada, la investigación se orienta a conseguir un nuevo conocimiento destinado a soluciones de problemas prácticos (12).

2.1.2. Nivel de investigación:

Exploratorio, estudian problemas o factores que han sido poco analizados o que se tienen aún datos contradictorios analizando los problemas con una perspectiva nueva (12).

2.1.3. Diseño de investigación

Experimental: existe una situación de control, la cual se manipula de forma intencional con una o más variables independientes (causas), para analizar las consecuencias de tal manipulación sobre una o más variables dependientes (efectos) (12).

2.2. Muestra

Se realizaron diez ensayos en la formulación de Betahistina clorhidrato 16 mg tabletas recubiertas, con el fin de evaluar el comportamiento de cada tipo de diluyente presente en la muestra.

2.3. Materiales y equipos

Equipos para el control en proceso

- Probeta graduada 50 mL
- Analizador de humedad
- Durómetro
- Friabilizador
- Desintegrador
- Vernier
- Cronómetro

Equipos utilizados para el desarrollo de ensayos

- Termohigrómetro Boeco
- Recipiente de acero inoxidable
- Tableteadora ADEPT RPD 16 punzones
- Punzones circulares 9 mm (Punzón superior con ranura)
- Tamices de acero inoxidable N° 6 y 30
- Estufa Memmert
- Bolsas de polietileno de capacidad adecuada
- Vaso de precipitado de 50 mL
- Balanza OHAUS de 600 g de capacidad
- Balanza analítica Mettler Toledo de 310 g de capacidad
- Dispersor Ultra Turrax TD25
- Bombo de recubrimiento
- Bomba peristáltica
- Pistola neumática
- Termómetro infrarrojo

Equipos utilizados para análisis

- Cromatógrafo líquido Agilent
- Columna cromatográfica: L1; 250 mm x 4,6 mm (5 µm), Zorbax XDB Eclipse

Reactivos:

- Fosfato de sodio monobásico
- Sodio dodecil sulfato
- Hexilamina
- Ácido fosfórico
- Agua purificada desgasificada

Selección de excipientes:

A continuación, se detalla la lista tentativa de los excipientes a utilizar:

- Núcleo:
 - Lactosa monohidrato (Diluyente)
 - Celulosa microcristalina PH 102 (Diluyente)
 - Kollidon Cl ® (Desintegrante)
 - Croscarmelosa sódica (Desintegrante)

- Almidón pregelatinizado (Desintegrante)
 - Polivinilpirrolidona K30 (Aglutinante)
 - Hidroxipropilmetilcelulosa 5 Cp (Aglutinante)
 - Talco (Lubricante)
 - Magnesio estearato (Lubricante)
 - Dióxido de silicio coloidal (Deslizante)
 - Ácido cítrico (Estabilizante)
- Recubrimiento:
 - Eudragit E 100 (Fomador de polímero)
 - Dióxido de titanio (Opacificante)
 - Talco (Opacificante)
 - Propilenglicol (Plastificante)
 - Alcohol isopropílico (Solvente)

2.4. Métodos:

2.4.1. Distribución de los ensayos a realizar

Se realizaron un total de 10 ensayos para comparar y determinar cuál de ellos es el de un mejor perfil en las pruebas fisicoquímicas a las que se sometieron.

La distribución fue de la siguiente manera:

- Fórmulas por mezcla directa: 1F, 2F, 3F, 4F, 6F.
- Fórmulas por granulación húmeda: 5F, 7F, 8F, 9F y 10F.

2.4.2. Criterios de inclusión:

En el siguiente recuadro se mencionan los criterios que se tomaron en cuenta para la elección de la fórmula que fue posteriormente escalada en tres lotes pilotos:

- Físicos:
 - Como mezcla: densidad aparente, densidad compactada, humedad, índice de compresibilidad, índice de Hausner.
 - Como tableta recubierta: aspecto, friabilidad, dureza, desintegración, espesor.

- Químicos:
 - Como mezcla: valoración
 - Como tableta recubierta: valoración, disolución.

2.4.3. Metodología y control de operaciones

Se desarrollaron 10 formulaciones por medio de métodos de mezcla directa y granulación húmeda. Se observó aspecto, características reológicas y contenido de humedad. Luego, se procedió a la obtención de tabletas que cumplieron con los atributos críticos de calidad. Se controlaron dureza, friabilidad, espesores, desintegración y aspecto. Una vez obtenidas las tabletas se procedió a recubrirlas: se preparó la solución recubridora y se programaron las condiciones para conseguir tabletas recubiertas que cumplieran con los atributos críticos de calidad.

2.4.3.1. Controles en el proceso de mezcla

Densidad aparente

Se pasó una cantidad de material suficiente para completar la prueba a través de un tamiz con aperturas mayores o iguales a 1,0 mm para deshacer los aglomerados que pudieran haberse formado durante el almacenamiento; esto se hizo cuidadosamente para evitar cambios en la naturaleza del material. Se introdujo aproximadamente 100 g de la muestra de prueba, M , pesada con una exactitud de 0.1% en una probeta graduada, seca, de 250 mL (legible hasta 2 mL). Se calculó la densidad aparente en g/mL por la fórmula M/V_0 (14).

Densidad por asentamiento (compactada)

Se procedió según se describió anteriormente para la determinación del volumen aparente (V_0). Se fijó la probeta en el soporte. Se realizaron 10, 500 y 1250 golpes en la misma muestra de polvo y se leyeron los volúmenes correspondientes V_{10} , V_{500} y V_{1250} con una aproximación a la unidad más cercana de la escala. Se calculó la densidad por

asentamiento (g/mL), usando la fórmula M/V_F en donde V_F es el volumen final por asentamiento (14).

Humedad

En una muestra de prueba de 1 a 2 gramos, se mezcló la sustancia y se redujo el tamaño de las partículas aproximadamente a 2 mm, triturando antes de pesarla. Se taró un recipiente adecuado secado previamente. Se colocó la muestra en el recipiente y se distribuyó uniformemente agitando suavemente hacia los lados. Se cerró la tapa dentro de la cámara de secado y se realizó la operación controlando la temperatura y el tiempo. (14)

Índice de compresibilidad e índice de Hausner

Se midió: 1° el volumen aparente sin asentar, V_0 , y 2° el volumen final asentado, V_F , del polvo obtenido luego de golpear suavemente el material hasta que no se observaron más cambios en el volumen (14).

Los índices de compresibilidad y de Hausner se calcularon de la siguiente manera (14):

$$\text{Índice de Compresibilidad} = 100 \times [(V_0 - V_F)/V_0]$$

$$\text{Índice de Hausner} = V_0/V_F$$

2.4.3.2. Controles en el proceso de compresión

Aspecto

Se tomaron muestras de 50 tabletas de la máquina tableteadora en operación al inicio, medio y final del proceso; se observó cada tableta muestreada sobre fondo blanco y luz blanca. Se anotaron los defectos encontrados (14).

Uniformidad de peso

Se tomaron muestras de 20 tabletas de la máquina tableteadora en operación, con ayuda de una pinza metálica. Se pesó individualmente en la balanza analítica. La frecuencia de muestreo para cada piloto fue cada 15 minutos y registró cada hora (14).

Dureza

Se tomaron muestras de 20 tabletas de la máquina Tableteadora en operación; con ayuda de una pinza metálica. Se colocaron en el durómetro, se midió la fuerza requerida para romper la tableta (14).

Friabilidad

Se tomaron muestras al inicio, medio y final del proceso, la cantidad de 10 tabletas las cuales fueron desempolvadas cuidadosamente antes de llevar a cabo la prueba. Se pesaron las tabletas. La friabilidad se determinó a 25 rpm durante 4 minutos en el friabilizador (14).

Desintegración

Se tomaron muestras de 06 tabletas de la máquina tableteadora en operación al inicio y al final del proceso de compresión, las cuales se colocaron en las canastillas del equipo de desintegración según lo establecido en USP - 43. Se registraron los tiempos obtenidos (14).

2.4.3.3. Descripción de la técnica analítica

DISOLUCIÓN DE LAS TABLETAS DE BETAHISTINA CLORHIDRATO (15)

Condiciones de disolución:

Medio: Agua purificada desgasificada

Volumen: 500 mL

Aparato #2 (Paletas): 50 rpm

Tiempo 45 minutos

Especificación: No menos de 70% (Q) de la cantidad declarada de Betahistina clorhidrato es disuelta en 45 minutos.

Procedimiento

Solución muestra: Se colocó una tableta recubierta de Betahistina clorhidrato de 16 mg por cada vaso del equipo disolutor y se agregó en el medio de disolución. Luego de haber transcurrido el tiempo de disolución se procedió a

tomar como muestra 20 mL de cada vaso. Se filtró individualmente utilizando un filtro de jeringa PVDF 0,45 μm eliminando los primeros 5 mL (*Concentración aproximada de Betahistina clorhidrato: 0,018 mg/mL*).

Solución estándar: Se pesó aproximadamente 22 mg del estándar de Betahistina clorhidrato, se llevó a una fiola de 50 mL, se adicionó 30 mL de medio de disolución, se agitó por 10 minutos o hasta que se completó la disolución, se enfrió a temperatura ambiente, se llevó a volumen con el medio de disolución y se mezcló. Se llevó 2 mL de la solución anterior a una fiola de 50 mL, se completó a volumen con medio de disolución y se mezcló, luego se filtró individualmente utilizando un filtro de jeringa PVDF (fluoruro de polivinilideno) de 0,45 μm eliminando los primeros 5 mL (*Concentración aproximada de Betahistina clorhidrato: 0,018 mg/mL*).

Uniformidad de unidades de dosificación (15)

Procedimiento

Solución 1: En una fiola de 50 mL, se colocó 1 tableta, se agregó 30 mL de fase móvil, se agitó por 10 minutos, se enfrió a temperatura ambiente y se completó a volumen con fase móvil, se mezcló. Una porción de esta solución se filtró por una membrana de PTFE de 0,2 μm de porosidad, eliminando los primeros 10 mL (*Concentración aproximada de Betahistina clorhidrato: 0,32 mg/mL*).

Solución 2: Se pesó 32,0 mg de Betahistina clorhidrato, se llevó a una fiola de 100 mL, se agregó 60 mL de fase móvil, se agitó por 10 min, se dejó enfriar y luego se llevó a volumen con fase móvil y se mezcló. Se filtró una porción de la solución por filtro de jeringa de PTFE (politetrafluoroetileno) de 0,2 μm de porosidad, eliminando los primeros 10 mL (*Concentración aproximada Betahistina clorhidrato: 0,32 mg/mL*).

Identificación de Betahistina (15)

Método a:

Procedimiento

Solución 1: Se pesó 5 mg de Betahistina clorhidrato (aproximadamente 98.44 mg de muestra). Se llevó a una fiola de 100 mL, se agregó 60 mL de agua, se agitó por 10 minutos, se dejó enfriar a T° ambiente, se llevó a volumen con agua y se mezcló. Se filtró utilizando un filtro de jeringa con membrana de PTFE de 0,22 µm de porosidad, descartando los primeros 10 mL. *(Concentración aproximada de Betahistina clorhidrato: 0,05 mg/mL)*

Solución 2: Se pesó aproximadamente 5 mg de estándar de Betahistina clorhidrato, se llevó a una fiola de 100 mL, se adicionó 60 mL de agua, se agitó por 10 minutos, se enfrió a T° ambiente, se llevó a volumen con agua y se uniformizó. Se filtró utilizando un filtro de jeringa con membrana de PTFE de 0,22 µm de porosidad, eliminando los primeros 10 mL. *(Concentración aproximada de Betahistina clorhidrato: 0,05 mg/mL)*

Método b:

Procedimiento: Se procedió según ensayo de valoración.

Especificación: En la valoración, el cromatograma obtenido con la solución mostró un pico con el mismo tiempo de retención del pico principal obtenido en el cromatograma de la Solución 2.

VALORACIÓN DE BETAHISTINA CLORHIDRATO (15)

Procedimiento

Solución 1: En un mortero, se trituró hasta obtener polvo fino 20 tab. de Betahistina clorhidrato, se pesó 32,0 mg, se llevó a una fiola de 100 mL, se adicionó 60 mL de fase

móvil y se agitó por 10 minutos constantemente, se esperó a que enfríe a T° ambiente y se completó a volumen con fase móvil, se centrifugó por 15 minutos a 4000 rpm, usando el sobrenadante y se filtró una porción de la solución usando filtro de jeringa con membrana de PTFE de 0,22 µm de porosidad, eliminando los primeros 10 mL (*Concentración aproximada de Betahistina clorhidrato: 0,32 mg/mL*).

Solución 2: Se pesó 32,0 mg de Betahistina clorhidrato, se llevó a una fiola de 100 mL, se agregó 60 mL de fase móvil, se agitó por 10 minutos, se esperó que enfríe, se completó el volumen con fase móvil y se mezcló. Se filtró una porción utilizando filtro de jeringa con membrana de PTFE de 0,22 µm de porosidad, eliminando los primeros 10 mL (*Concentración aproximada de Betahistina clorhidrato: 0,32mg/mL*).

Solución 3: Se pesó 1,6 mg de Betahistina clorhidrato y 1,6 mg (N-metil-2- piridina-2-il) en vaso de 10 mL, se añadió 5 mL de fase móvil, se agitó por 5 minutos hasta obtener la disolución. Se llevó a volumen, se mezcló y se filtró una porción de la solución usando filtro de jeringa con membrana de PTFE de 0,22 µm de porosidad. (*Concentración aproximada de Betahistina clorhidrato: 0,16 mg/mL y Concentración aproximada. de N-metil-2-piridina-2-il: 0,16 mg/mL*).

SUSTANCIAS RELACIONADAS (15)

Método: Cromatografía líquida (HPLC)

Procedimiento

Solución 1: En un mortero, se trituraron 20 tabletas a polvo fino y se llevó el peso de 32,0 mg de Betahistina clorhidrato a una fiola de 100 mL, se adicionó 60 mL de fase móvil y se agitó por 10 minutos con agitación constante, se enfrió a temperatura ambiente y se completó a volumen con fase móvil, se mezcló. Se centrifugó 15

minutos a 4000 rpm, usando el sobrenadante y se filtró una porción usando filtro de jeringa con membrana de PTFE de 0,22 μm de porosidad, descartando los primeros 10 mL (*Concentración aproximada de Betahistina clorhidrato: 0,32 mg/mL*).

Solución 2: Se transfirió 1 mL de la solución sobrenadante de la Solución 1 a una fiola de 500 mL, se llevó a volumen con fase móvil, se mezcló y se filtró una porción de esta solución usando filtro de jeringa con membrana de PTFE de 0,22 μm de porosidad, se descartaron los primeros 10 mL. (*Concentración aproximada de Betahistina clorhidrato: 0,32 mg/mL*).

Solución 3: Se pesó 1,6 mg de (N-metil-2-piridina-2-il) en una fiola de 10 mL, se agregó 5 mL de fase móvil y se agitó por 5 minutos hasta disolverlo completamente. Se llevó a volumen, se mezcló y se filtró una porción de la solución usando filtro de jeringa con membrana de PTFE de 0,22 μm de porosidad. (*Concentración aproximada de N-metil-2-piridina-2-il: 0,16 mg/mL*).

Solución 4: Se pesó 3,2 mg de (2-vinilpiridina) en una fiola de 100 mL, se agregaron 60 mL de acetonitrilo y se agitó por 5 minutos hasta disolverlo completamente. Se llevó a volumen con acetonitrilo, homogenizarlo. Se transfirió 1 mL de la solución anterior a una fiola de 100 mL, se completó a volumen y se filtró una porción de la solución usando filtro de jeringa con membrana de PTFE de 0,22 μm de porosidad. (*Concentración aproximada de 2-vinilpiridina: 0,00032 mg/mL*).

Solución 5: Se pesó 1,6 mg de Betahistina clorhidrato y 1,6 mg (N-metil-2-piridina-2-il) en una fiola de 10 mL, se añadió 5 mL de fase móvil, se agitó por 5 minutos hasta disolverlo completamente. Se llevó a volumen, se mezcló y se filtró una porción de la solución usando filtro de jeringa con membrana de PTFE de 0,22 μm de porosidad. (*Concentración aproximada de Betahistina*

clorhidrato: 0,16 mg/mL y Concentración aproximada de N-metil-2-piridina-2-il: 0,16 mg/mL).

Límites:

Criterios de aceptación:

En el cromatograma obtenido con la Solución 1:

- El área de cualquier pico debido a la N-metil-bis [β -(2-piridil) etil] amina no fue mayor que el área del pico principal en el cromatograma, obtenido con la Solución 3 (criterio de aceptación: no más del 0,2 %);
- El área de cualquier pico correspondiente a 2-vinilpiridina no fue superior al doble del área del principal en el cromatograma, obtenido con la Solución 4 (criterio de aceptación: no más del 0,2%);
- El área de cualquier otro pico secundario no fue mayor que el área del pico principal en el cromatograma, obtenido con la Solución 2 (criterio de aceptación: no más del 0,2%);
- La suma de las áreas de los picos correspondientes a la N-metil-bis [β -(2-piridil) etilamina, la 2-vinilpiridina y cualquier otro pico secundario no fueron superior a 10 veces el área del pico principal en el cromatograma obtenido con Solución 2 (criterio de aceptación: no más del 2%);
- Se eliminó cualquier pico con un área inferior al 0,05% del pico principal en el cromatograma obtenido con Solución 1 (criterio de aceptación: no más del 0,05%)

III.RESULTADOS

Tabla 1. Caracterización de la materia prima Betahistina clorhidrato

| PRINCIPIO ACTIVO | BETAHISTINA CLORHIDRATO (16) | |
|--|--|------------------|
| PRUEBA | ESPECIFICACIÓN | RESULTADO |
| DESCRIPCIÓN (16) | Polvo cristalino blanco a casi amarillo. Muy higroscópico | Conforme |
| SOLUBILIDAD (16) | Muy soluble en agua, fácilmente soluble en alcohol; prácticamente insoluble en alcohol isopropílico. | Conforme |
| VALORACIÓN (16) | No menos de 99,0% y no más de 101,0%, calculado con respecto a la sustancia seca. | 99,8% |
| PÉRDIDA POR SECADO (16) | No más de 1,0% | Conforme |
| ESTABILIDAD (10) | Higroscópica. | Conforme |
| SISTEMA DE CLASIFICACIÓN BIOFARMACÉUTICA (17) | Clase I | |

Tabla 2. Fórmulas propuestas para los ensayos de la tableta de Betahistina clorhidrato 16 mg TAB REC

| FÓRMULAS | 1F | 2F | 3F | 4F | 5F | 6F | 7F | 8F | 9F | 10F |
|------------------------------------|---------------|---------------|---------------|---------------|---------------|---------------|---------------|---------------|---------------|---------------|
| IFA/EXCIPIENTES/CANTIDAD | mg/Tab | mg/Tab | mg/Tab | mg/Tab | mg/Tab | mg/Tab | mg/Tab | mg/Tab | mg/Tab | mg/Tab |
| NÚCLEO | | | | | | | | | | |
| BETAHISTINA CLORHIDRATO | 16.00 | 16.00 | 16.00 | 16.00 | 16.00 | 16.00 | 16.00 | 16.00 | 16.00 | 16.00 |
| LACTOSA MONOHIDRATO | 126.00 | - | 122.00 | - | 75.00 | 116.00 | 116.00 | - | - | - |
| MANITOL | - | 73.80 | - | 75.00 | - | - | - | - | - | 171.80 |
| PVP K30 | 3.00 | - | - | 6.00 | 9.00 | 9.00 | 9.00 | 9.00 | 9.00 | 9.00 |
| ÁCIDO CÍTRICO | 9.00 | 6.60 | 9.00 | 6.60 | 6.60 | 6.60 | 6.60 | - | - | 6.60 |
| AVICEL PH101 | 116.00 | - | 120.00 | - | - | - | - | 166.40 | 166.40 | - |
| AVICEL PH102 | - | 172.10 | - | 164.10 | 161.10 | 123.30 | 123.30 | 75.00 | 75.00 | 75.00 |
| ALMIDÓN DE MAÍZ | - | - | - | - | - | - | - | 15.00 | 15.00 | - |
| TALCO | 15.00 | 19.50 | 21.00 | 19.50 | 19.50 | 19.50 | 19.50 | - | - | 6.00 |
| DIÓXIDO DE SILICIO COLOIDAL | 6.00 | 6.00 | 6.00 | 0.70 | 0.70 | 0.60 | 0.60 | 0.60 | 0.60 | 0.60 |
| LHOC MBD 021 | - | - | - | - | - | - | - | - | 9.00 | - |
| ACDISOL | 3.00 | - | - | 9.00 | 9.00 | 3.00 | 3.00 | 9.00 | - | 9.00 |
| ÁCIDO ESTEÁRICO | 6.00 | 6.00 | 6.00 | 3.00 | 3.00 | 6.00 | 6.00 | 9.00 | 9.00 | 9.00 |
| ALCOHOL ETÍLICO | - | - | - | - | 0.03 | - | 0.02 | 0.03 | 0.03 | 0.03 |
| AGUA PURIFICADA | - | - | - | - | 0.02 | - | - | 0.02 | 0.02 | 0.02 |
| Peso del núcleo | 300.0 mg | 300.0 mg | 300.0 mg | 300.0 mg | 300.0 mg | 300.0 mg | 300.0 mg | 300.0 mg | 300.0 mg | 300.0 mg |
| RECUBIERTA | | | | | | | | | | |
| EUDRAGIT E100 | 3.57 | 3.57 | 3.57 | 3.57 | 3.57 | 3.57 | 3.57 | 3.57 | 3.57 | 3.57 |
| DIÓXIDO DE TITANIO | 3.21 | 3.21 | 3.21 | 3.21 | 3.21 | 3.21 | 3.21 | 3.21 | 3.21 | 3.21 |
| TALCO | 6.08 | 6.08 | 6.08 | 6.08 | 6.08 | 6.08 | 6.08 | 6.08 | 6.08 | 6.08 |
| PROPILENGLICOL | 0.89 | 0.89 | 0.89 | 0.89 | 0.89 | 0.89 | 0.89 | 0.89 | 0.89 | 0.89 |
| MAGNESIO ESTEARATO | 1.25 | 1.25 | 1.25 | 1.25 | 1.25 | 1.25 | 1.25 | 1.25 | 1.25 | 1.25 |
| ALCOHOL ISOPROPÍLICO | 84 | 84 | 84 | 84 | 84 | 84 | 84 | 84 | 84 | 84 |
| Peso con cubierta | 315.0 mg | 315.0 mg | 315.0 mg | 315.0 mg | 315.0 mg | 315.0 mg | 315.0 mg | 315.0 mg | 315.0 mg | 315.0 mg |

Tabla 3. Resultados de los controles de procesos obtenidos de cada ensayo.

| FASE | ENSAYO | ESPECIFICACIÓN | 1F* | 2F* | 3F* | 4F* | 5F** | 6F* | 7F** | 8F** | 9F** | 10F** |
|--------------------|---------------------------|---|-------------------------|-------------------------|-------------------------|-------------------------|-------------------------|-------------------------|-------------------------|-------------------------|-------------------------|-------------------------|
| MEZCLA / GRANULADO | ASPECTO: | Polvo granulado homogéneo de color blanco a blanco cremoso. | Conforme | Conforme | Conforme | Conforme | Conforme | Conforme | Conforme | Conforme | Conforme | Conforme |
| | DENSIDAD APARENTE (14): | Por determinar según metodología USP | 0.465 g/cm ³ | 0.437 g/cm ³ | 0.452 g/cm ³ | 0.437 g/cm ³ | 0.427 g/cm ³ | 0.380 g/cm ³ | 0.402 g/cm ³ | 0.412 g/cm ³ | 0.380 g/cm ³ | 0.352 g/cm ³ |
| | DENSIDAD COMPACTADA (14): | Por determinar según metodología USP | 0.593 g/cm ³ | 0.619 g/cm ³ | 0.557 g/cm ³ | 0.583 g/cm ³ | 0.525 g/cm ³ | 0.503 g/cm ³ | 0.515 g/cm ³ | 0.545 g/cm ³ | 0.491 g/cm ³ | 0.448 g/cm ³ |
| | HUMEDAD (14): | Por determinar según metodología USP | 3.78% | 2.58% | 1.84% | 3.52% | 2.45% | 2.18% | 1.87% | 3.82% | 3.54% | 1.84% |
| TABLETEADO | ASPECTO: | Tabletas circulares, biconvexas, de color blanco a blanco cremoso. | Conforme | Conforme | Conforme | Conforme | Conforme | Conforme | Conforme | Conforme | Conforme | Conforme |
| | TAMAÑO DE PUNZÓN: | Circular 9 mm C/R | Conforme | Conforme | Conforme | Conforme | Conforme | Conforme | Conforme | Conforme | Conforme | Conforme |
| | PESO: | 300.0 mg | Conforme | Conforme | Conforme | Conforme | Conforme | Conforme | Conforme | Conforme | Conforme | Conforme |
| | DUREZA (14) | Cp No menos de 4 Kp | 8.43 Kp | 6.56 Kp | 8.7 Kp | 12.11 Kp | 8.7 Kp | 9.4 Kp | 9.3 Kp | 3.82 Kp | 6.56 Kp | 9.44 Kp |
| | FRIABILIDAD (14) | No mayor de 1% | 0.100% | 0% | 0.030% | 0.033% | 0.133% | 0.070% | 0% | 0% | 0.198% | 0.134% |
| | DESINTEGRACIÓN (14) | No más de 25 minutos | 4 min 6 seg | 12 min | 12 min 41 seg | 1 min 30 seg | 1 min 30 seg | 10 min 52 seg | 2 min 40 seg | 8 min 30 seg | 15 min | 14 min |
| RECUBRIMIENTO | ASPECTO: | Tabletas recubiertas, circulares, biconvexas, de color blanco a blanco cremoso. | Conforme | Conforme | Conforme | Conforme | Conforme | Conforme | Conforme | Conforme | Conforme | Conforme |
| | PESO | 315.0 mg | Conforme | Conforme | Conforme | Conforme | Conforme | Conforme | Conforme | Conforme | Conforme | Conforme |
| | DUREZA (14) | Por determinar según metodología USP | 6.9 Kp | 5.33 Kp | Se lamina y se hincha | Se lamina y se hincha | Se lamina y se hincha | Se lamina y se hincha | Se lamina y se hincha | 12.8 Kp | 13.1 Kp | Se lamina y se hincha |

* Los ensayos 1F, 2F, 3F, 4F, 6F y 7F fueron fabricados mediante una metodología de mezcla directa.

** Los ensayos 5F, 7F, 8F, 9F y 10F fueron fabricados mediante una metodología de granulación húmeda.

Tabla 4. Resultados de las pruebas de disolución realizadas a las fórmulas escogidas.

| DISOLUCIÓN DE BETAHISTINA CLORHIDRATO | | | | |
|--|--|----------------------|-------------------------------------|----------------------|
| ESPECIFICACIÓN | No menos de 70% (Q) en 45 minutos | | | |
| MEDIO DE DISOLUCIÓN | Agua purificada desgasificada, Aparato 2, 50 rpm | | | |
| LOTE | 2F | 3F | 8F | 9F |
| ETAPA | RECUBRIMIENTO | RECUBRIMIENTO | RECUBRIMIENTO | RECUBRIMIENTO |
| MUESTRA | % | % | % | % |
| D1 | 129.74 | 101.47 | 98.12 | 100.32 |
| D2 | 134.87 | 96.8 | 98.95 | 102.25 |
| D3 | 133.06 | 87.67 | 100.15 | 100.58 |
| D4 | 119.78 | 90.35 | 101.01 | 101.24 |
| D5 | 127.88 | 112.61 | 99.33 | 100.24 |
| D6 | 126.24 | 97.82 | 98.05 | 103.05 |
| PROMEDIO | 129 % | 98% | 99% | 101% |
| DESVIACIÓN ESTANDAR RELATIVA | 4.179 | 9.052 | 1.168 | 1.135 |
| PLACEBO | 0 | 0 | 0 | 0 |
| OBSERVACIÓN | Las tabletas se encuentran laminadas | | Las tabletas se encuentran íntegras | |

Tabla 5. Espacio-Diseño elaborado a partir de los resultados recopilados durante la fabricación y análisis de los pilotos.

| ESPACIO - DISEÑO DE BETAHISTINA CLORHIDRATO 16 mg TAB REC | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|---|--|--|-------------|--|--------|------|------|-------|--------------------------|-------|------|------|-------|--------------------------|-------|------|------|------|
| N° | | 1 | | | | | 2 | | | | | 3 | | | | | | |
| MEZCLA | MEZCLA | Aspecto | | Polvo granulado homogéneo de color blanco a blanco cremoso. | | | | | | | | | | | | | | |
| | | Densidad aparente / compactada | | 0.405 g/mL // 0.608 g/mL | | | | | 0.382 g/mL // 0.507 g/mL | | | | | 0.378 g/mL // 0.500 g/mL | | | | |
| | | Índice de Hausner ($\delta c/\delta a$) | | 1.68 | | | | | 1.32 | | | | | 1.32 | | | | |
| | | Índice de Carr (%) ($(\delta c - \delta a) / \delta c \times 100$) | | 40% | | | | | 24% | | | | | 24% | | | | |
| | | Humedad Piloto (Final) | | 2.87% | | | | | 1.96% | | | | | 1.77% | | | | |
| | | Humedad Placebo (Final) | | 3.55% | | | | | | | | | | | | | | |
| COMPRESIÓN | PROCESO | Aspecto | | Tabletas circulares, biconvexa de color blanco a blanco cremoso, ranurada en una de sus caras. | | | | | | | | | | | | | | |
| | | Peso | | 300 mg/Tab. | | | | | | | | | | | | | | |
| | | # Punzón / # Cápsula | | 9 mm (Con ranura en punzón superior). | | | | | | | | | | | | | | |
| | | Espesor mm. | | 4.78 | 4.79 | 4.81 | 4.82 | 4.82 | 4.79 | 4.82 | 4.77 | 4.78 | 4.8 | 4.87 | 4.84 | 4.84 | 4.87 | 4.82 |
| | | | | 4.82 | 4.81 | 4.77 | 4.81 | 4.76 | 4.82 | 4.79 | 4.81 | 4.79 | 4.8 | 4.86 | 4.87 | 4.86 | 4.81 | 4.84 |
| | | | | 4.80 | 4.79 | 4.82 | 4.80 | 4.84 | 4.83 | 4.81 | 4.80 | 4.79 | 4.8 | 4.87 | 4.83 | 4.86 | 4.83 | 4.85 |
| | | | | 4.80 | | | | | 4.80 | | | | | 4.84 | | | | |
| | | Friabilidad | | 0.033% | | | | | 0.000% | | | | | 0.000% | | | | |
| | | Dureza (kg - Kp) (DURANTE EL PROCESO) | Kp | 12 | 12.4 | 11.7 | 12.2 | 11.3 | 14.3 | 14.1 | 13.9 | 14.5 | 13.4 | 13.1 | 12.8 | 12.9 | 12.5 | 13.1 |
| | | | | 12.1 | 1.17 | 12.9 | 12.2 | 12.2 | 13.4 | 6.7 | 12.9 | 13.1 | 13.7 | 12.0 | 13.7 | 12.0 | 13.4 | 12.0 |
| | | | | 11.3 | 12.3 | 14.1 | 14.7 | 14.2 | 14.0 | 14.1 | 13.7 | 12.8 | 14.1 | 13.4 | 12.1 | 13.2 | 12.7 | 12.2 |
| | | VALORES ÓPTIMOS | Dureza (Kp) | 11.8 | | | Kp | | 13.2 | | | Kp | | 12.7 | | | Kp | |
| | | ESPECIFICACIÓN DUREZA | | 7.0 Kp/tab - 17.0 Kp/tab | | | | | | | | | | | | | | |
| | | TIEMPO DE DESINTEGRACIÓN | ESTÁTICA | 17 | min | 0 | s | 20 | min | 30 | s | 16 | min | 21 | s | | | |
| DESINTEGRADOR | 6 | | min | 56 | s | 7 | min | 56 | s | 7 | min | 30 | s | | | | | |
| VALOR ÓPTIMO | 7 | | | | | min | 27 | s | | | | | | | | | | |
| BIODISPONIBILIDAD | Disolución: No menos de 70 % / (Q) en 45 minutos | 100% | | | | | 97% | | | | | 98% | | | | | | |
| | | % | 100.67 | | 99.71 | | % | 98.03 | | 97.69 | | % | 96.99 | | 98.11 | | | |
| | | | 100.89 | | 97.53 | | | 92.14 | | 98.06 | | | 99.06 | | 95.35 | | | |
| | | | 100.47 | | 100.23 | | | 96.83 | | 97.76 | | | 98.11 | | 97.99 | | | |

Continuación de la Tabla 5

| N° | | 1P | | | | | 2P | | | | | 3P | | | | | | | | |
|--|---------|--|---------|---|---------|---------|-------------------|---------|-------------------|---------|--------|-------------------|---------|--------------------|---------|---------|------|------|------|-------|
| RECUBRIMIENTO | PROCESO | Aspecto | | Tabletas circulares, biconvexas con cubierta color blanco, con ranura en una de sus caras | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | | Peso | | 315 | | | | | mg/tab. | | | | | | | | | | | |
| | | Individuales | | 310 | 309 | 310 | 310 | 310 | 310 | 311 | 312 | 311 | 311 | 312 | 310 | 312 | 309 | 312 | | |
| | | | | 309 | 310 | 310 | 310 | 311 | 309 | 310 | 309 | 309 | 310 | 312 | 312 | 309 | 312 | 311 | | |
| | | % en peso ganado de cubierta | | 309.9 mg/Tab.Rec. | | | | | 310.2 mg/Tab.Rec. | | | | | 311.11 mg/Tab.Rec. | | | | | | |
| | | | | 3.19% | | | | | 3.29% | | | | | 3.57% | | | | | | |
| | | Dureza (kg - Kp) (DURANTE EL PROCESO) | | Kp | | 12.4 | 13.4 | 13.7 | 12.9 | 12.5 | 13.4 | 12.4 | 13.4 | 13.4 | 12.1 | 12.4 | 13.4 | 13.7 | 12.4 | 12.5 |
| | | | | | | 13.6 | 13.6 | 13.4 | 12.7 | 13.5 | 12.9 | 13.9 | 12.4 | 12.5 | 12.5 | 13.6 | 13.5 | 13.4 | 12.7 | 13.5 |
| | | | | | | 13.8 | 13.2 | 13.6 | 13.2 | 13.6 | 12.9 | 13.6 | 13.5 | 13.2 | 13.4 | 13.6 | 13.9 | 13.6 | 13.5 | 13.81 |
| | | Dureza (Kp) | | 13.2 | | | Kp | | 12.9 | | | Kp | | 13.1 | | | Kp | | | |
| | | ESPECIFICACIÓN DUREZA | | 7.0 Kp/tab - 17.0 Kp/tab | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | | TIEMPO DE DESINTEGRACIÓN | | ESTÁTICA | | 17 | min | 0 | s | 20 | min | 30 | s | 16 | min | 21 | s | | | |
| | | | | DESINTEGRADOR | | 6 | min | 56 | s | 7 | min | 56 | s | 7 | min | 30 | s | | | |
| | | | | VALOR ÓPTIMO | | 7 | | | | | min | | 27 | s | | | | | | |
| | | BIODISPONIBILIDAD | | Disolución: No menos de 70 % (Q) en 45 minutos | | 100% | | | | | 101% | | | | | 100% | | | | |
| % | 99.51 | | | | | 101.24 | | % | 99.81 | | 103.11 | | % | 98.62 | | 99.41 | | | | |
| | 98.85 | | | | | 101.37 | | | 101.51 | | 102.24 | | | 98.54 | | 102.11 | | | | |
| | 99.13 | | | | | 100.85 | | | 100.45 | | 100.22 | | | 100.84 | | 98.82 | | | | |
| VALORACIÓN DE BETAHISTINA CLORHIDRATO: 15.20 mg/Tab - 16.80 mg/Tab (95% - 105%) | | 15.9 mg/Tab.Rec. | | | | | 16.43 mg/Tab.Rec. | | | | | 16.74 mg/Tab.Rec. | | | | | | | | |
| | | 99.2% | | | | | 104.6% | | | | | 104.6% | | | | | | | | |
| VALOR DE ACEPTACIÓN (AV) ≤ L1 % | | 3.0% | | | | | 9.3% | | | | | 9.6% | | | | | | | | |
| UNIFORMIDAD DE UNIDADES DE DOSIFICACIÓN | | 102.659 | 103.033 | 102.216 | 103.418 | 103.989 | 104.137 | 103.373 | 105.840 | 104.789 | 99.986 | 102.807 | 101.140 | 103.327 | 102.099 | 103.499 | | | | |
| | | 102.647 | 102.869 | 102.490 | 103.450 | 104.507 | 102.985 | 102.794 | 104.485 | 109.727 | 99.460 | 102.134 | 103.417 | 101.120 | 101.945 | 102.206 | | | | |
| | | 103.1% | | | | | 103.8% | | | | | 102.4% | | | | | | | | |
| SUSTANCIAS RELACIONADAS | | N-metil-bis[β-(2-piridil) etil]amina: No más de 2.0% | | 0.000% | | | | | 0.000% | | | | | 0.000% | | | | | | |
| | | | | 0.000% | | | | | 0.000% | | | | | 0.000% | | | | | | |
| | | 2-vinilpiridina: No más de 2.0% | | 0.000% | | | | | 0.000% | | | | | 0.000% | | | | | | |
| | | | | 0.000% | | | | | 0.000% | | | | | 0.000% | | | | | | |
| | | Impureza individual: No más de 2.0% | | No más de 2.0% | | | | | No más de 2.0% | | | | | No más de 2.0% | | | | | | |
| Suma de impurezas: No más de 2.0% | | No más de 2.0% | | | | | No más de 2.0% | | | | | No más de 2.0% | | | | | | | | |

IV. DISCUSIÓN

Luego del desarrollo de la investigación se obtuvieron tabletas circulares, biconvexas con cubierta color blanco a blanco cremoso, con ranura en una de sus caras que cumplen con todos los parámetros fisicoquímicos. Durante el desarrollo de los ensayos se probaron con diferentes excipientes y métodos de fabricación, una vez obtenidos los resultados se escogió la fórmula que cumplió con todos los atributos críticos de calidad para el producto. Luego de tener la fórmula se procedió a realizar el piloto correspondiente, para asegurar la reproducibilidad de esta.

La Betahistina es una aminoalquilpiridina perteneciente a la clase I según el sistema de clasificación biofarmacéutica lo que indica que es un fármaco con alta permeabilidad y alta solubilidad, ejerce su acción como un agonista de la histamina y es un vasodilatador, además se cree que mejora la microcirculación cerebrovascular (16). Como bien se sabe la Histamina (HA) es un transmisor neuromodulador que se encuentra involucrado en diversas funciones cerebrales, las neuronas histaminérgicas se localizan exclusivamente en los núcleos tuberomamilares (TM) del hipotálamo posterior. Se han identificado tres receptores de histamina (H1, H2 y H3), la Betahistina, al ser un análogo estructural de la HA actúa como un agonista débil del receptor H1 y posee propiedades antagonistas del receptor H3 (18). Es aquí donde ejerce sus efectos farmacológicos permitiendo un aumento del flujo sanguíneo del cerebro, especialmente en la porción del oído interno, tanto en la parte coclear como en la vestibular. Entre sus características físicas tenemos que es un polvo cristalino de color blanco a casi amarillo, muy higroscópico, resiste temperaturas elevadas (144 – 150°C) (19). En su molécula consta de un anillo de piridina y una cadena alifática que contienen un grupo amina, lo que la relaciona con compuestos como la feniletilamina, la anfetamina y la histamina (20).

Como ya se mencionó el principio activo elegido para el estudio fue la Betahistina, se sabe que es una molécula muy higroscópica como se indica en la Tabla 1, se define como la susceptibilidad de un sólido a absorber y retener agua de su entorno, normalmente está relacionado a sustancias que poseen grupos funcionales polares o sitios específicos que sean afines a formar puentes de hidrógeno con el agua (21). Esta característica sigue cinco condiciones: una diferencia entre la presión de vapor parcial del agua del medio ambiente y la concentración de humedad de equilibrio del sólido; la temperatura del ambiente, el área superficial expuesta del sólido, velocidad del aire húmedo, y la reactividad del sólido al agua. Estos puntos favorecen a que las moléculas busquen su unión con el agua (22). Los problemas que puede traer la humedad son ya conocidos y se observaron en los ensayos realizados: degradación del principio activo, inversión hacia una forma cristalina que impacte en su biodisponibilidad, y la humectación de los sólidos, afectando no sólo a sus propiedades de estabilidad, sino a sus propiedades de flujo, compactibilidad, precisión de

dosificación, dureza de los polvos, lo que genera problemas en el manejo y formulación de las formas farmacéuticas (23).

En la Tabla 2 Fórmulas propuestas para los ensayos de la tableta Betahistina clorhidrato 16 mg TAB. REC. Se presentan 10 fórmulas tentativas. Dentro de estas se consideraron como diluyentes: lactosa monohidratada, manitol y celulosa microcristalina PH 101 y 102 (Avicel). La lactosa es un excipiente presente en más de la mitad de todos los medicamentos sólidos posee muchas ventajas, en las cuales tenemos que es un material abundante, barato y generalmente considerado seguro, la USP42 la describe como un disacárido natural obtenido de la leche, la cual está compuesta de una unidad galactosa y glucosa, dependiendo del tipo de síntesis se obtienen en proporción la alfa-lactosa (lactosa monohidratada) y la beta-lactosa (lactosa anhidra). En su estado aparece como un polvo cristalino blanco con olor y sabor dulce. Varios grados de lactosa se encuentran comercialmente disponibles y tienen diferentes propiedades físicas como la distribución del tamaño de partícula y sus propiedades de flujo, lo cual permite seleccionar el más adecuado; por ejemplo, en el caso de una granulación húmeda es común utilizar grados muy finos de lactosa ya que permiten una mejor mezcla con las formas farmacéuticas (24, 25). Otros de los diluyentes a utilizar en los ensayos fueron los pertenecientes a la familia de las celulosas microcristalinas (Avicel PH 101 y PH 102). Al igual que sus contrapartes lactosas, su uso es muy común en el desarrollo de tabletas y cápsulas, se describe como un polvo cristalino, incoloro e inodoro, de color blanco, es prácticamente insoluble en agua y tiene un tamaño de partícula promedio entre 20 – 200 μm (esto dependiendo del grado que se utilice) (26). Su síntesis se basa en una hidrólisis controlada con una solución ácida mineral, y luego purificada por filtración. Si bien es cierto ambos diluyentes presentan características similares, la celulosa microcristalina posee mejores propiedades de compresión y una mejor plasticidad, lo que nos es beneficioso para la formación de la tableta (27, 28).

Los otros grupos de excipientes que también participan dentro de formulaciones farmacéuticas, como las tabletas, son los aglutinantes y desintegrantes. Si bien muchas de las materias primas comparten propiedades (como en el caso de los almidones), van a ser dependientes de la concentración y de los demás excipientes que los acompañen. Para este trabajo se prueba como aglutinante a la Polivinilpirrolidona (PVP K30). La USP 42 la describe como un polímero sintético consistente esencialmente de un grupo lineal 1-vinil-2-pirrolidona, con diferentes grados de polimerización de varios pesos moleculares. Es de los aglutinantes más conocidos y con presencia en muchas formulaciones como parte de un proceso de granulación húmeda, como en el presente trabajo que se utilizó una solución alcohólica de PVP K30, como nuestra solución aglutinante. Aparece como un polvo fino incoloro e inodoro, de color blanco a blanco cremoso. Los gránulos que se forman a partir de la operación tienden a ser quebradizos dependiendo de la concentración que se utilice (29). Dentro de la fórmula también tenemos a los excipientes almidón

de maíz y Croscarmelosa sódica (Acdisol). El almidón de maíz como se mencionó en un inicio posee propiedades tanto de aglutinante como de desintegrante, en el caso particular de nuestra fórmula le da un soporte al Acdisol ya que en la proporción que se utiliza va a permitir la formación de nuevos poros mediante los cuales se va a poder dar el fenómeno de la liberación. Asimismo, debido a su ya conocida capacidad aglutinante, sumará a las fuerzas necesarias durante el proceso de compresión para obtener una tableta con los atributos críticos de calidad deseados (30). El Acdisol es un conocido desintegrante, perteneciente a la familia de los polímeros de carboximetilcelulosa, puede ser usado tanto en procedimientos de mezcla directa o granulación húmeda dependiendo de la factibilidad de desarrollar la fórmula. Es insoluble en agua, aunque en contacto con ella se hincha hasta cuatro u ocho veces más. Algunos autores mencionan que el uso de la Croscarmelosa sódica junto con IFAs inestables podría beneficiar al desarrollo de fármacos, debido a que gracias a que la Croscarmelosa posee una naturaleza higroscópica, compite a su vez por la captación de agua, bloqueando de esta manera en parte la afinidad del IFA por ganar humedad (31).

Finalmente, entre los últimos grupos de excipientes que son comunes en formas farmacéuticas como las tabletas, tenemos a los deslizantes y los lubricantes. El dióxido de silicio coloidal es una materia prima que puede actuar como absorbente, deslizante y estabilizante, su pequeño tamaño de partícula (15 nm) y su gran área superficial mejoran las propiedades de flujo del polvo seco. Es un polvo amorfo, claro, suelto, inodoro e insípido, de color blanco azulado. Su naturaleza higroscópica le permite actuar como absorbente ya que puede lograr atrapar grandes cantidades de agua sin necesidad de licuefacción (32). Por último, dentro de la familia de los lubricantes tenemos a los que forman parte de los compuestos de ácido esteárico. El ácido esteárico como tal es un polvo cristalino blanco o blanco amarillento (33). Los lubricantes se agregan comúnmente para ayudar en la formación de tabletas de muchas formulaciones. Después de la compresión, se debe expulsar una tableta del troquel de la prensa de tabletas, es por ello por lo que los lubricantes reducen la fricción entre la tableta y la superficie de metal del troquel, lo que reduce la fuerza de expulsión y ayuda a garantizar que la tableta se expulse entera (34).

En la Tabla 2 se observa también que para el desarrollo de nuestra tableta se escogió una recubierta con EUDRAGIT E 100, el cual forma parte de una alta gama de polímeros sintéticos pertenecientes a la familia de los polimetacrilatos. Estos son polímeros catiónicos y aniónicos sintéticos de metacrilatos de dimetilaminoetilo, ácido metacrílico y ésteres de ácido metacrílico en proporciones variables. La rama específica del EUDRAGIT E100 tiene como característica el tener un peso molecular aproximado de 47.000 g/mol, índice alcalino de 180 mg KOH/g, y su temperatura de transición vítrea es 48 °C. Es utilizado comúnmente en recubrimientos de películas debido a su baja viscosidad, alta capacidad, buena adhesión y bajo aumento de peso del polímero. Asimismo, ofrece protección contra la humedad y la luz. Es por eso que utilizar este tipo de

recubiertas es la estrategia que se emplea para conseguir una tableta estable y con las características deseadas. El tener una tableta recubierta con este tipo de excipiente sintético permite proteger de una manera más eficiente al API y así no se vea afectado por las condiciones a las cuales está expuesto (35).

El Dióxido de titanio, el talco y el propilenglicol, también son excipientes utilizados para la preparación de la cubierta. Es conocida la función que cumplen cada una de ellos y las cuales se describirán brevemente. Tanto el Dióxido de titanio como el talco poseen propiedades opacificantes, lo cual permitió la obtención uniforme del color escogido, para el caso de nuestra tableta, una recubierta de color blanco.(36, 37) El propilenglicol actúa como un plastificante, facilitando la adherencia y la formación de la película.(38) El medio en el cual se encuentran dispersos todos los excipientes es el alcohol isopropílico, el cual es utilizado debido a su rápida evaporación, lo que ayuda a que exista un tiempo de proceso más corto, y por tanto menos tiempo de contacto con el medio ambiente al núcleo.

En la Tabla 3 se puede observar los resultados farmacotécnicos obtenidos durante el desarrollo de los ensayos. Los ensayos 1F, 2F, 3F, 4F y 6F fueron fabricados mediante métodos de mezcla directa; en tanto los ensayos 5F, 7F, 8F, 9F y 10F, se fabricaron haciendo uso de una metodología de granulación húmeda. Se observó que las mejores características en tabletas se obtuvieron en los ensayos 8F y 9F, esto tiene su explicación ya que, si bien no fueron los únicos ensayos que utilizaron métodos de granulación húmedas, si se emplearon excipientes diferentes. Distintas proporciones de aglutinante, por ejemplo, se pasó de utilizar 1% de PVPK30 a utilizar 3% del mismo, el uso de celulosa microcristalina (Avicel PH 101 y PH102) en lugar de utilizar lactosa monohidratada como diluyente, y el uso de almidón de maíz, son algunas de las diferencias que se realizaron durante la fabricación entre los lotes. Es así que, de los ensayos 8 F y 9 F se obtienen tabletas con buen aspecto, dureza conforme, espesores adecuados, resultado de friabilidad menor a lo que indica la norma y sin variación de peso durante el proceso de tableteado y recubrimiento.

En la Tabla 4 se muestran los resultados de cuatro de los ensayos realizados. 2F, 3F, 8F y 9F. Se observa que los dos primeros resultados poseen datos de hasta 134% de liberación y 87.67% de liberación, respectivamente, mientras que los ensayos 8F y 9F, tiene resultados de 99% a 101%. De acuerdo a lo obtenido, las diferencias en los métodos de fabricación aparecen nuevamente; al obtener tabletas más estables se asegura una mejor mezcla, con la distribución correcta de los excipientes y la cantidad adecuada al momento de realizar los ensayos de disolución. En el caso de los ensayos 2F y 3F se observó mucha variación, así como se logró observar tabletas que se fueron hinchando con el tiempo y no se mantuvieron estables, incluso estando recubiertas. Es por eso por lo que los ensayos 8F y 9F fueron los escogidos, no solo por sus características físicas, sino también por los resultados obtenidos al momento de los análisis de disolución. Brevemente,

la metodología de disolución fue escogida según lo que indica la Farmacopea Británica (BP), en donde, para formas farmacéuticas sólidas de liberación convencional (por ejemplo, tabletas recubiertas) se propone los aparatos 1 (canastas) y 2 (paletas). En el laboratorio se cuenta con el aparato tipo 2. El procedimiento general es el colocar el volumen establecido del medio de disolución en el vaso y llevar las condiciones del medio a $37^{\circ}\text{C} \pm 0.5^{\circ}\text{C}$. Se coloca una unidad de dosificación en el aparato, teniendo cuidado de evitar la formación de burbujas en la superficie de la forma farmacéutica. En los rangos de tiempo establecidos se retira de la parte central una alícuota del medio de disolución y se lleva a viales para su posterior inyección al sistema de análisis, que para nuestro caso se considera el análisis por cromatografía líquida de alta resolución (HPLC) y cuyos cromatogramas pueden observarse en los anexos (15).

Una vez obtenida la fórmula se procedió a fabricar unos tres lotes pilotos, para de esta manera asegurar la reproducibilidad de la fórmula a escalas más grandes. Se debe tener en cuenta que el desarrollo de fármacos higroscópicos merece de una atención especial, esto debido a que muchos factores pueden ser perjudiciales en la estabilidad de estas. Como se observa en la Tabla 5, en el desarrollo de los tres pilotos se obtuvieron resultados similares a los del ensayo escogido. En esta parte del desarrollo del producto se realizaron pruebas para poder asegurar que la forma farmacéutica cumpliera con ser segura y eficaz. Estas fueron: la valoración del IFA, donde se obtienen valores de 99.2%, 104.6% y 104.8%, respectivamente, lo que asegura la presencia del principio activo dentro de la forma farmacéutica; se realizó también pruebas de uniformidad de contenido, donde se obtuvieron valores de 103.1%, 103.8% y 102.4%, respectivamente, esta prueba aseguró que la cantidad a dosificar dentro de cada tableta fue la correcta y así poder lograr el efecto terapéutico; y finalmente la prueba de impurezas, donde todos los pilotos mostraron resultados acorde a lo que exige la norma, es decir el IFA se mantiene estable y no se evidencia presencia de las mismas.

Los resultados obtenidos en el presente trabajo corresponden al proceso de fabricación y posterior obtención de tabletas de Betahistina clorhidrato recubiertas, el cual como ya se mencionó son altamente inestables a condiciones ambientales normales. Para poder realizar el escalamiento de esta fórmula se deben realizar estudios respectivos de estabilidad acelerada y largo plazo como lo contemplan las autoridades reguladoras, así como evaluar los materiales de empaque que se van a utilizar, entre otros elementos necesarios para que finalmente pueda salir al mercado. No obstante, el haber obtenido una tableta que se mantenga estable durante las distintas etapas del proceso de fabricación es el paso inicial que se debe dar para asegurar y predecir el comportamiento a futuro del producto.

V. CONCLUSIONES

1. De las 10 formulaciones para tabletas recubiertas de Betahistina clorhidrato 16 mg, las desarrolladas por el método de granulación húmeda (8F y 9F) cumplen con todos los parámetros de calidad exigidos por la normativa vigente.
2. Los resultados obtenidos (dureza, espesor, aspecto, disolución, valoración, uniformidad de contenido, sustancias relacionadas) en los análisis de los tres pilotos (1P, 2P y 3P) se encuentran dentro de los rangos establecidos en las literaturas oficiales.
3. El diseño y la fórmula elegida para la realización de los pilotos demostraron ser las adecuadas para la obtención de tabletas recubiertas de Betahistina clorhidrato 16 mg, que cumplan con todos los parámetros de calidad exigidos por la normativa vigente.

VI. RECOMENDACIONES

1. Evaluar el comportamiento de las fórmulas durante el tiempo mediante estudios de estabilidad acelerada y a largo plazo, según lo indicado en las normas internacionales.
2. Realizar estudios donde se evalúe cual es el material de empaque inmediato y mediano adecuado para garantizar que el producto obtenido no pierda sus características de calidad.
3. Realizar el proceso de transferencia aplicando los lineamientos internacionales como el enfoque QbD, para garantizar la reproducibilidad, robustez y la calidad del proceso industrial.

VII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS:

1. Shanta A, Vikas G. Pharmaceutical Formulation. StatPearls. NIH. 2022. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK562239/>
2. Peng Soh JL, Liew CV, Sia Heng PW. Impact Of Excipient Variability on Drug Product Processing and Performance. *Curr Pharm Des.* 2015; 21(40):5890-9. Doi: 10.2174/1381612821666151008124932. PMID: 26446469.
3. Mangal S, Meiser F, Morton D, Larson I. Particle Engineering of Excipients for Direct Compression: Understanding the Role of Material Properties. *Curr Pharm Des.* 2015; 21(40):5877-89. Doi: 10.2174/1381612821666151008125117. PMID: 26446468.
4. Espinoza B. Operaciones Unitarias Farmacéuticas. UNAM, FES ZARAGOZA. 2019. ISBN: 978-607-30-1996-5
5. Alyami H, Dahmash E, Bowen J, Mohammed AR. An investigation into the effects of excipient particle size, blending techniques and processing parameters on the homogeneity and content uniformity of a blend containing low-dose model drug. *PLoS One.* 2017 Jun 13; 12(6): e0178772. Doi: 10.1371/journal.pone.0178772. PMID: 28609454; PMCID: PMC5469472.
6. Shi G, Lin L, Liu Y, Chen G, Luo Y, Wu Y, Li H. Pharmaceutical application of multivariate modelling techniques: a review on the manufacturing of tablets. *RSC Adv.* 2021 feb 23; 11(14):8323-8345. Doi: 10.1039/d0ra08030f. PMID: 35423324; PMCID: PMC8695199.
7. Zarmpi P. Biopharmaceutical understanding of excipient variability in drug product performance. UNIVERSITY OF BATH. 2019. Disponible en: <https://researchportal.bath.ac.uk/en/studentTheses/biopharmaceutical-understanding-of-excipient-variability-in-drug->
8. Pereyra L. Diseño y Desarrollo de una tableta de claritromicina 500 mg tableta recubierta por el método de granulación seca activada por humedad-MADG. Tesis. Universidad Nacional Mayor de San Marcos. 2017. Disponible en: <https://cybertesis.unmsm.edu.pe/handle/20.500.12672/6649>
9. Basurco F. Aplicación del enfoque de la calidad desde el diseño (QbD) a la formulación y desarrollo de tabletas de Cabergolina 0,5 mg cumpliendo con estándares de calidad según farmacopea americana (USP-41) Tacna 2018. Tesis. Universidad Nacional Jorge Basadre Grohmann. 2018. Disponible en: <http://repositorio.unjbg.edu.pe/handle/UNJBG/3985>

10. Iftekhhar Q, Fatima S, Naveed S, Usman S, Ishaq S, Rehman H. Formulation development of Betahistine dihydrochloride by using co-processed QuickTab™: a strategy to shelf stable tablets of hygroscopic drug. *Lat. Am. J. Pharm.* 2020. 39(6): 1240-5. Disponible en:
https://www.researchgate.net/publication/341803998_Formulation_Development_of_Betahistine_Dihydrochloride_by_using_Coprocesed_QuickTaba_Strategy_to_Shelf_Stable_Tablets_of_Hygroscopic_Drug
11. Ng, L.H.; Ling, J.K.U.; Hadinoto, K. Formulation Strategies to Improve the Stability and Handling of Oral Solid Dosage Forms of Highly Hygroscopic Pharmaceuticals and Nutraceuticals. *Pharmaceutics*. 2022
12. Hernández - Sampieri R, Mendoza C. Metodología de la investigación: las rutas cuantitativa, cualitativa y mixta. Mc Graw Hill México. 2014.6th Edición.
13. Khedr A, Sheha M. Stress degradation studies on Betahistine and development of a validated stability-indicating assay method. *Journal of Chromatography B*. 2008. 111-117. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.jchromb.2008.05.030>
14. THE UNITES STATES CONVENTION. Farmacopea de los Estados Unidos de América: Formulario Nacional, Compendios de normas oficiales. USP 43 – NF38. Rockville. USA. 2020
15. Técnica analítica de productos terminados. Betahistina clorhidrato. IDTPT291A. Departamento de Investigación y Desarrollo. Lima, Perú.
16. National Center for Biotechnology Information. PubChem Compound Summary for CID 203875, Betahistine hydrochloride. <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Betahistine-hydrochloride>.
17. Shawahna R, Ghanem M, Ghanem A, Mansour A, Ahmad N, Naser A. Establishing similarity between multisource Betahistine Dihydrochloride oral dosage forms using *in vitro* methods. *Polish Pharmaceutical Society*. 2015. Vol 72. No 6: 1245 – 1252. Disponible en: <https://staff-old.najah.edu/sites/default/files/1245.pdf>
18. Lacour M, van de Heyning PH, Novotny M, Tighilet B. Betahistine in the treatment of Meniere's disease. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2007 Aug; 3(4):429-40. PMID: 19300572; PMID: PMC2655085.
19. Della Pepa C, Guidetti G, Eandi M. Betahistine in the treatment of vertiginous syndromes: a meta-analysis. *Acta Otorhinolaryngol Ital*. 2006 Aug; 26(4):208-15. PMID: 18236637; PMID: PMC2640000.
20. Lacour M, Sterkers O. Histamine and Betahistine in the treatment of vertigo: elucidation of mechanisms of action. *CNS Drugs*. 2001; 15(11):853-70. Doi: 10.2165/00023210-200115110-00004. PMID: 11700150.
21. Al-Tamimi, D.J.; Ammoo, A.M.; Alani, M.E.; Ibraheem, J.J. Pharmacokinetics and Dose

- Proportionality of Betahistine in Healthy Individuals. *Si. Pharm.* 2020, 88, 13. <https://doi.org/10.3390/scipharm88010013>
22. Boča, R., Štofko, J. Molecular properties of Betahistine—an ab initio study. *Chem. Pap.* 2023. <https://doi.org/10.1007/s11696-023-02873-6>
 23. Ng, L.H.; Ling, J.K.U.; Hadinoto, K. Formulation Strategies to Improve the Stability and Handling of Oral Solid Dosage Forms of Highly Hygroscopic Pharmaceuticals and Nutraceuticals. *Pharmaceutics* 2022, 14, 2015.
 24. Rowe R, Sheskey P, Owen S. Monograph: Lactose monohydrate. *Handbook of pharmaceutical excipients*. 389 – 395
 25. Rowe R, Sheskey P, Owen S. Monograph: Mannitol. *Handbook of pharmaceutical excipients*. 449 – 453
 26. Rowe R, Sheskey P, Owen S. Monograph: Cellulose microcrystalline. *Handbook of pharmaceutical excipients*. 132 – 135
 27. Zgoda MM, Nachajski MJ, Kołodziejczyk MK. Celuloza mikrokrystaliczna i jej granulometryczno -- morfologiczne modyfikacje, jako emetine substancje pomocnicze w technologii tabletkowania środków leczniczych o ustalonej strukturze krystalograficznej, a także suchych mianowanych ekstraktów roślinnych [Microcrystalline cellulose and their flow -- morphological properties modifications as an effective excipient in tablet formulation technology containing lattice established API and also dry plant extract]. *Polim Med.* 2009; 39(1):17-30. Polish. PMID: 19580170.
 28. Namdeo Tukaram B, Vidaya Rajagopalan I, Sushi Ikumar Shartchandra P. The Effects of Lactose, Microcrystalline Cellulose and Dicalcium Phosphate on Swelling and Erosion of Compressed HPMC Matrix Tablets: Texture Analyzer. *Iran J Pharm Res.* 2010 Fall; 9(4):349-58. PMID: 24381599; PMCID: PMC3870058.
 29. Rowe R, Sheskey P, Owen S. Monograph: Povidone. *Handbook of pharmaceutical excipients*. 611 – 616
 30. Rowe R, Sheskey P, Owen S. Monograph: Croscarmellose sodium. *Handbook of pharmaceutical excipients*. 211 – 213
 31. Rowe R, Sheskey P, Owen S. Monograph: Starch. *Handbook of pharmaceutical excipients*. 725 – 730
 32. Rowe R, Sheskey P, Owen S. Monograph: Colloidal Silicon Dioxide. *Handbook of pharmaceutical excipients*. 188 – 191
 33. Rowe R, Sheskey P, Owen S. Monograph: Stearic Acid. *Handbook of pharmaceutical excipients*. 737 – 739
 34. Morin G, Briens L. The effect of lubricants on powder flowability for pharmaceutical application. *AAPS Pharm SciTech.* 2013 Sep; 14(3):1158-68. Doi: 10.1208/s12249-013-0007-5. Epub 2013 Jul 30. PMID: 23897035; PMCID: PMC3755167.

35. Niranjan C, Priya R. Pharmaceutical significance of Eudragit: A review. *Future Journal of Pharmaceutical Sciences*. Elsevier. 2017.3(1):33 – 45. Disponible en:
<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2314724516301273#cebib0010>
36. Rowe R, Sheskey P, Owen S. Monograph: Titanium Dioxide. *Handbook of pharmaceutical excipients*. 741 – 744
37. Rowe R, Sheskey P, Owen S. Monograph: Talc. *Handbook of pharmaceutical excipients*. 728 – 731
38. Rowe R, Sheskey P, Owen S. Monograph: Propylene glycol. *Handbook of pharmaceutical excipients*. 592 – 594

VIII. ANEXOS

IMAGEN 1. ESTUDIO DE PREFORMULACIÓN

INFORME TÉCNICO DE DESARROLLO DE PRODUCTOS

AL : JEFE DE INVESTIGACIÓN Y DESARROLLO

JEFE DE DESARROLLO FARMACOTÉCNICO

DE : ASISTENTE DE DESARROLLO FARMACOTÉCNICO
(Naya Pilar Maldonado Arce)

ASUNTO : RESULTADOS DEL DESARROLLO DE PRE-FORMULACIÓN: BETAHISTINA CLORHIDRATO 16 mg TAB REC.

FECHA : MARZO - 2023

Se informa que se ha realizado la pre-formulación y formulación de ensayos del producto VERTIGIREX 16 mg TABLETA RECUBIERTA, el cual se detalla en las siguientes etapas:

1. **DEFINICION DEL PRODUCTO**

| NOMBRE | BETAHISTINA CLORHIDRATO 16 mg TABLETA RECUBIERTA |
|---------------------------|--|
| PRESENTACION | BLISTER ALU ALU x 15 TABLETAS |
| FORMA FARMACEUTICA | COMPRIMIDOS |
| TAMAÑO DE LOTE ENSAYO | 250 TABLETAS |
| TAMAÑO DE LOTE PILOTO | 1000 TABLETAS |
| TAMAÑO DE LOTE INDUSTRIAL | 100 000 TABLETAS |
| ENVASE INMEDIATO | Aluminio ALU ALU x 230 mm |
| ENVASE MEDIATO | CAJA CONVENCIONAL |
| PRODUCTO DE REFERENCIA | Betahistina cifa 16 mg comprimidos EFG. |

Fuente:

- FUENTE PROPIA

2. **PERFIL O ESPECIFICACIONES DE CALIDAD DEL PRODUCTO**

| ENSAYO FISICOQUIMICO | ESPECIFICACIONES |
|--|---|
| Aspecto | Tabletas circulares biconvexas, con cubierta de color blanco a blanco cremoso. |
| Peso Promedio | 210 mg peso promedio por tableta/pc. |
| Disolución | Tolerancias: No menos de 70% (Q) de la cantidad declarada en 45 minutos. |
| Uniformidad de unidades de dosificación | Valor de aceptación (AV) \pm 1%; L1 = 15,0 |
| Identificación de betahistina clorhidrato. | A. El espectro de absorción UV de la muestra, en el rango de 230 a 350 nm exhibe un máximo a aproximadamente 260 nm, menos definido a 267 nm y un hombro a aproximadamente 286 nm. B. En la valoración, el cromatograma obtenido con la solución (1) muestra un pico con el mismo tiempo de retención del pico principal obtenido en el cromatograma de la solución (2). |
| Valoración de betahistina clorhidrato. | El Clorhidrato de Betahistina contiene no menos de 95,0% y no más de 105,0% de clorhidrato de betahistina (C ₈ H ₁₂ N ₂ · 2HCl |
| Sustancias relacionadas. | N-metil-bis[β-(2-piridil)etil]amina No más de 2 % 2-vinilpiridina No más de 0,2 % Impureza individual No más de 0,2 % Suma de impurezas No más de 2 % |

2

Tabla 6. CARACTERIZACIÓN DE EXCIPIENTES

| CARACTERIZACIÓN DE LOS INSUMOS | | | | | | | | | |
|--------------------------------|--|--|-----------------------------------|--|--|---|---|---|---|
| EXCIPIENTES | CELULOSA MICROCRISTALINA PH 102 | CROSCARMELOSA SÓDICA | MAGNESIO ESTEARATO | DIÓXIDO DE SILICIO COLOIDAL | LACTOSA MONOHIDRATO | POLIVINILPIRROLIDONA PVP K30 | TALCO | KOLLIDON CL | ÁCIDO CÍTRICO |
| SOLUBILIDAD | Prácticamente insoluble en agua, ácidos diluidos y la mayoría de solventes orgánicos, ligeramente soluble en hidróxido de sodio al 5 % | Insoluble en agua, se hincha rápidamente de 4 - 8 veces su volumen original en contacto con el agua. | Insoluble en agua, alcohol y éter | Soluble en soluciones calientes de hidróxidos alcalinos, insoluble en agua y en ácido (excepto fluorhídrico) | Fácil pero lentamente soluble en agua; prácticamente insoluble en alcohol. | Fácilmente soluble en agua, en metanol y en alcohol; poco soluble en acetona; prácticamente insoluble en éter | Prácticamente insoluble en ácidos y álcalis diluidos, disolventes orgánicos y agua. | Prácticamente insoluble en agua. | Soluble 1 en 1,5 partes de etanol (95%) y 1 en menos de 1 parte de agua; poco soluble en éter |
| TAMAÑO DE PARTÍCULA | Promedio 100 µm | se encuentra comprendido entre 20 y 150 µm. | Tamaño de partículas de 12 µm. | 7-16 nm | <75µm. 48 - 65%. 59%. <100µm. 83 - 100%. | En rango de tamaño de partículas de 20 a 100 micrones. | Varía según la fuente y el grado de material. Dos grados típicos son ≤99% a 74 mm (# 200 malla) o ≤99% a través de 44 mm (malla # 325). | Aproximadamente el 50% mayor de 50 mm y máximo del 3% mayor de 250 mm en tamaño | - |
| CONTENIDO DE HUMEDAD | ≤ 1.5 % | ≤ 10.0% | ≤ 6.0% | - | No pierde más de 0.5 % de su peso | No más de 5.0 % | - | ≤ 0.4% | ≤ 1.0% |
| pH | 5.0 – 7.5 | 5.0-7.0 | - | 3.8 – 4.2 | - | 3.0-5.0 | 7.0 – 10.0 | 5.0–8.0 | 2.2 |
| DENSIDAD | 1.512–1.668 g/cm ³ | 1.543 g/cm ³ | 0.159 g/cm ³ | 0.029–0.042 g/cm ³ | 0.66 g/cm ³ | 1.2 g/cm ³ | - | 1.22 g/cm ³ | 1.542 g/cm ³ |

Tabla 7. PROCESOS UTILIZADOS DURANTE LA FABRICACIÓN DE LOS ENSAYOS MEZCLA DIRECTA I.

| | PROCEDIMIENTO | CONTROL DE OPERACIONES |
|---------------|---|-------------------------------|
| PASO 1 | Tamizar por malla #30: LACTOSA MONOHIDRATO | Tamizado homogéneo |
| PASO 2 | Realizar una premezcla de: API + TALCO + ÁCIDO CÍTRICO + DIOXIDO + 10%AVICEL Tamizar por malla #40. | Tamizado homogéneo |
| PASO 3 | Realizar una premezcla de: PVP K30 + ACDISOL + 10% AVICEL Tamizar por malla #40 | Tamizado homogéneo |
| PASO 4 | Tamizar por malla #30 AVICEL | Tamizado homogéneo |
| PASO 5 | Mezclar el PASO 1, 2, 3, 4 por 5 minutos | Mezcla homogénea |
| PASO 6 | Pre mezclar Mg ESTEARATO + 50% DIOXIDO + 2g PASO 5 y tamizar por malla #30 | Tamizado homogéneo |
| PASO 7 | Mezclar por 1 min y 30 segundos el PASO 6 + PASO 5 | Mezcla homogénea |
| PASO 8 | Realizar controles | Aspecto: |
| | | % Humedad Final |
| | | Densidad |
| | | Índice de Hausner: |
| | | Índice de Carr (%) |

Tabla 8. PROCESOS UTILIZADOS DURANTE LA FABRICACIÓN DE LOS ENSAYOS MEZCLA DIRECTA II.

| | PROCEDIMIENTO | CONTROL DE OPERACIONES | |
|-----------------|---|-----------------------------------|---|
| PASO 1 | Tamizar por malla #30: MANITOL | Tamizado homogéneo | |
| PASO 1* | Tamizar por malla #30: LACTOSA | Tamizado homogéneo | |
| PASO 2 | Realizar una premezcla de: API + TALCO + ÁCIDO CÍTRICO+10% AVICEL + DIÓXIDO y tamizar por malla #40 | Tamizado homogéneo | |
| PASO 3 | Tamizar por malla #30 AVICEL | Tamizado homogéneo | |
| PASO 3** | Tamizar por malla #30 AVICEL + ACDISOL + PVP | | |
| PASO 4 | Mezclar el PASO 1, 2 y 3 durante 5 minutos | Mezcla homogénea | |
| PASO 5 | Pre mezclar ÁCIDO ESTEÁRICO + 2g PASO 4 y tamizar por malla #30 | Tamizado homogéneo | |
| PASO 6 | Mezclar por 1 min y 30 segundos el PASO 4 + PASO 5 | Mezcla homogénea | |
| PASO 7 | Realizar controles | Aspecto: | |
| | | % Humedad Final | |
| | | Densidad | Aparente compactada |
| | | Características Reológicas | Índice de Hausner: Índice de Carr (%): |

Tabla 9. PROCESOS UTILIZADOS DURANTE LA FABRICACIÓN DE LOS ENSAYOS GRANULACIÓN HÚMEDA I

| | PROCEDIMIENTO | CONTROL DE OPERACIONES |
|----------------|---|--|
| PASO 1 | Pre mezclar y tamizar por malla N° 30: 50% AVICEL + LACTOSA + TALCO | Tamizado homogéneo |
| PASO 1* | Tamizar por malla 30#: TALCO + MANITOL | |
| PASO 2 | Mezclar el paso 1 por 5 minutos | Mezcla uniforme |
| PASO 3 | Disolver el API en AGUA Disolver el ÁCIDO CÍTRICO + PVP en ALCOHOL Y mezclar ambas soluciones | Solución translúcida |
| PASO 3* | Disolver el API + ÁCIDO CÍTRICO + PVP en ALCOHOL | |
| PASO 4 | Granular el paso N° 2 con la solución del paso N° 3 y secar a 60 °C Tiempo de secado: Contenido de humedad menor al 1.5% | Amasado homogéneo |
| PASO 5 | Tamizar por malla # 30: Granulado del paso N° 4 | Tamizado homogéneo |
| PASO 6 | Pre mezclar: AVICEL + DIÓXIDO Tamizar por malla # 30 | Tamizado homogéneo |
| PASO 7 | Mezclar por 5 minutos lo siguiente: paso N° 5 + paso N° 6 | Mezcla uniforme |
| PASO 8 | Pre mezclar ÁCIDO ESTEÁRICO + 2g PASO 7 Tamizar por malla #30 | Tamizado homogéneo |
| PASO 9 | Mezclar por 1 min 30 seg el PASO 7 + PASO 8 | Mezcla homogénea |
| PASO 10 | Realizar controles | Mezcla uniforme, libre de partículas extrañas |
| | | % Humedad Final |
| | | Densidad |
| | | Característi cas Reológicas |
| | | Aparente |
| | | Compactada |
| | | Índice de Hausner: |
| | | Índice de Carr (%): |

Tabla 10. PROCESOS UTILIZADOS DURANTE LA FABRICACIÓN DE LOS ENSAYOS GRANULACIÓN HÚMEDA II.

| | PROCEDIMIENTO | CONTROL DE OPERACIONES | |
|-----------------------------------|--|--|-------------------|
| PASO 1 | Tamizar por malla 30#: 50%TALCO + LACTOSA | Tamizado homogéneo | |
| PASO 2 | Mezclar el paso 1 | Mezcla uniforme | |
| PASO 3 | Disolver el API + ÁCIDO CÍTRICO en ALCOHOL | Solución translúcida | |
| PASO 4 | Humectar el PASO 2 con la solución del PASO 3. Tamizar por malla 30# | Tamizado homogéneo | |
| PASO 5 | Pre mezclar: AVICEL + DIÓXIDO + ACDISOL + PVP Tamizar por malla # 30 | Tamizado homogéneo | |
| PASO 6 | Mezclar por 5 minutos lo siguiente: paso N° 5 | Mezcla uniforme | |
| PASO 7 | Pre mezclar ÁCIDO ESTEÁRICO + 50% TALCO + 2g PASO 6 Tamizar por malla #30 | Tamizado homogéneo | |
| PASO 8 | Mezclar por 1 min 30 seg el PASO 6 + PASO 7 | Mezcla homogénea | |
| PASO 9 | Realizar controles | Mezcla uniforme, libre de partículas extrañas | |
| | | % Humedad Final | |
| | | Densidad | Aparente |
| | | | Compactada |
| Características Reológicas | Índice de Hausner: | | |
| | Índice de Carr (%): | | |

Tabla 11. PROCESOS UTILIZADOS DURANTE LA FABRICACIÓN DE LOS ENSAYOS GRANULACIÓN HÚMEDA III.

| | PROCEDIMIENTO | CONTROL DE OPERACIONES | |
|-----------------------------------|---|--|-------------------|
| PASO 1 | Tamizar por malla 30#: AVICEL 101+ ALMIDÓN + ACDISOL 50% | Tamizado homogéneo | |
| PASO 2 | Disolver el API + ÁCIDO CÍTRICO en ALCOHOL | Solución translúcida | |
| PASO 3 | Granular el paso N° 2 con la solución del paso N° 3 y secar a 60 °C Tiempo de secado: Contenido de humedad menor al 1.5% | Amasado homogéneo | |
| PASO 4 | Tamizar por malla # 30: CROSCARMELOSA 50% + AVICEL 102 | Tamizado homogéneo | |
| PASO 4* | Tamizar por malla # 30: LHPC + AVICEL 102 | | |
| PASO 5 | Mezclar por 5 minutos lo siguiente: paso N° 3 y paso N°4 | Mezcla uniforme | |
| PASO 6 | Pre mezclar ÁCIDO ESTEÁRICO + DIÓXIDO + 2g PASO 5 Tamizar por malla #30 | Tamizado homogéneo | |
| PASO 7 | Mezclar por 1 min 30 seg el PASO 5 + PASO 6 | Mezcla homogénea | |
| PASO 8 | Realizar controles | Mezcla uniforme, libre de partículas extrañas | |
| | | % Humedad Final | |
| | | Densidad | Aparente |
| | | | Compactada |
| Características Reológicas | Índice de Hausner: | | |
| | Índice de Carr (%): | | |

Tabla 12. TREN DE EQUIPOS DISPONIBLE

| ETAPA DE PROCESO | CÓDIGO | DESCRIPCIÓN | |
|-------------------------|---------------|--------------------|--|
| MANUFACTURA | X | S/C | BOLSAS DE POLIETILENO DE 1 y 2 kg de CAPACIDAD |
| | X | S/C | MALLA DE ACERO INOXIDABLE # 30 |
| | X | S/C | MALLA DE ACERO INOXIDABLE # 40 |
| | X | S/C | MALLA DE ACERO INOXIDABLE # 6 |
| | X | ID-PB-23 | PROBETA 50 mL |
| TABLETEADO | X | ID-ES-01 | ESTUFA MEMMERT |
| | X | S/C | PUNZÓN CIRCULAR C/R 9 mm |
| | X | MAN-52-01-18 | TABLETEADORA ADEPT RPD 16 PUNZONES |
| | X | ID-DIS-01 | DISPERSOR ULTRA TURRAX TD25 |
| RECUBRIMIENTO | X | S/C | RECIPIENTE DE ACERO INOXIDABLE |
| | X | MAN-17-01-06 | BOMBO DE RECUBRIMIENTO |
| | X | S/C | BOMBA PERISTÁLTICA |
| | X | S/C | PISTOLA NEUMÁTICA |
| | X | ID-TIR-01 | TERMÓMETRO INFRARROJO |

IMAGEN 2. FLUJOGRAMA DE FABRICACIÓN

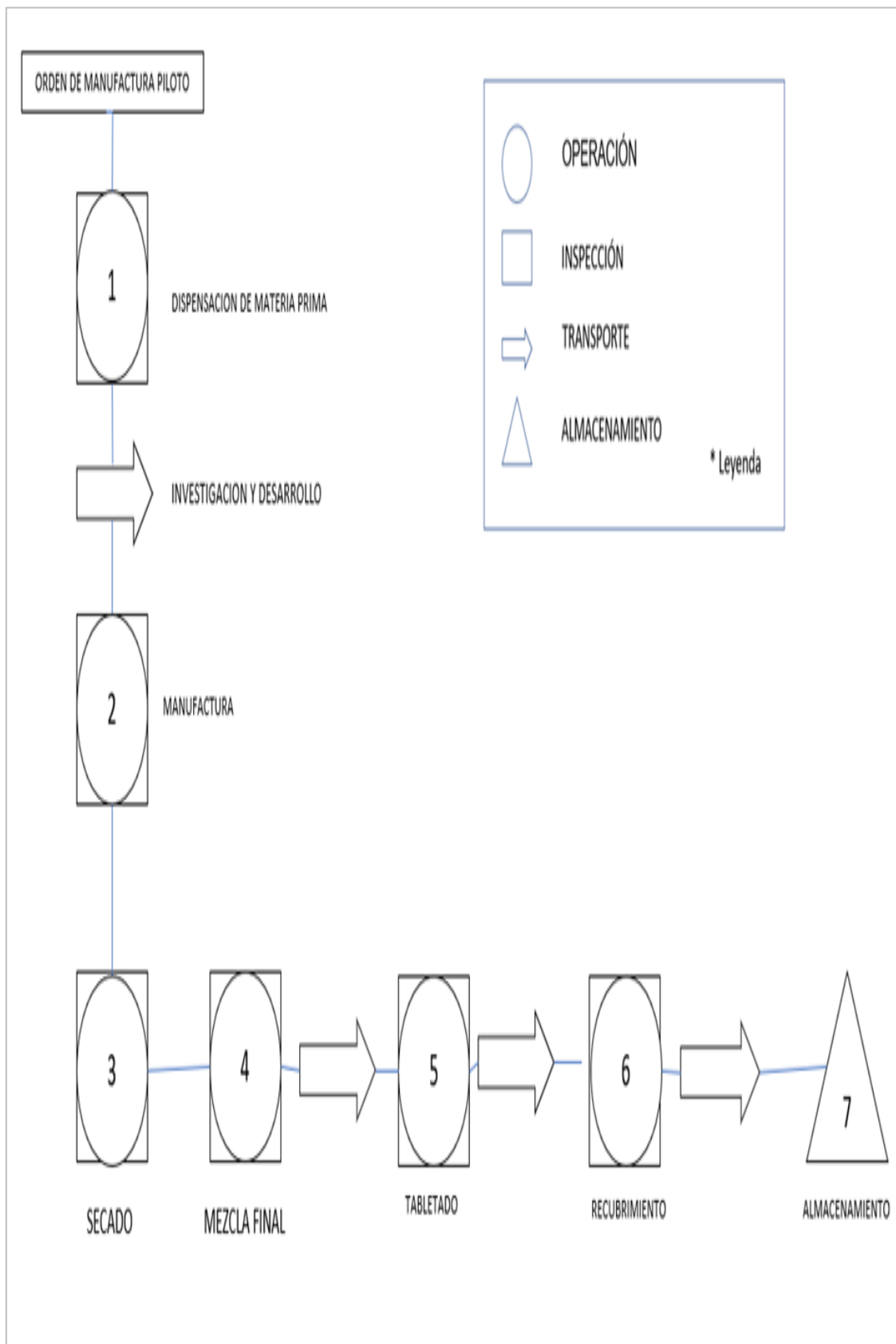


IMAGEN 3. TABLETAS DAÑADAS, OBTENIDAS POR LAS FORMULAS 2F Y 3F



IMAGEN 4. TÉCNICA ANALÍTICA DE PRODUCTOS TERMINADOS

| | | |
|------------------------------|---|---------------------------------------|
| | DEPARTAMENTO DE INVESTIGACIÓN Y DESARROLLO | Pág.: 1 de 9 |
| | TÉCNICA ANALÍTICA DE PRODUCTOS TERMINADOS | Nº Revisión: 00 |
| Vigente desde: 07-03-2023 | BETAHISTINA CLORHIDRATO 16 mg TABLETA RECUBIERTA | Fecha Próxima Revisión: 04-2024 |

1. ASPECTO

Observar las tabletas sobre fondo blanco y con luz blanca.

Especificación: Tabletas circulares, biconvexas con cubierta color blanco a blanco cremoso, con ranura en una de sus caras.

2. PESO PROMEDIO

Referencia = BP vigente.

Equipo = Balanza analítica.

Procedimiento: Obtener el peso promedio de 20 unidades.

Especificación: 299,25 mg/tab.rac. – 330,75 mg/tab.rac.

3. DISOLUCIÓN

Método = Cromatografía líquida (HPLC)

Referencia = BP vigente.

3.1 SISTEMA CROMATOGRÁFICO

Equipos:

- Cromatógrafo líquido Agilent

Columna Cromatográfica: L1; 250 mm x 4,6 mm (5 µm), Zorbax XDB Eclipse

3.2 CONDICIONES CROMATOGRÁFICAS

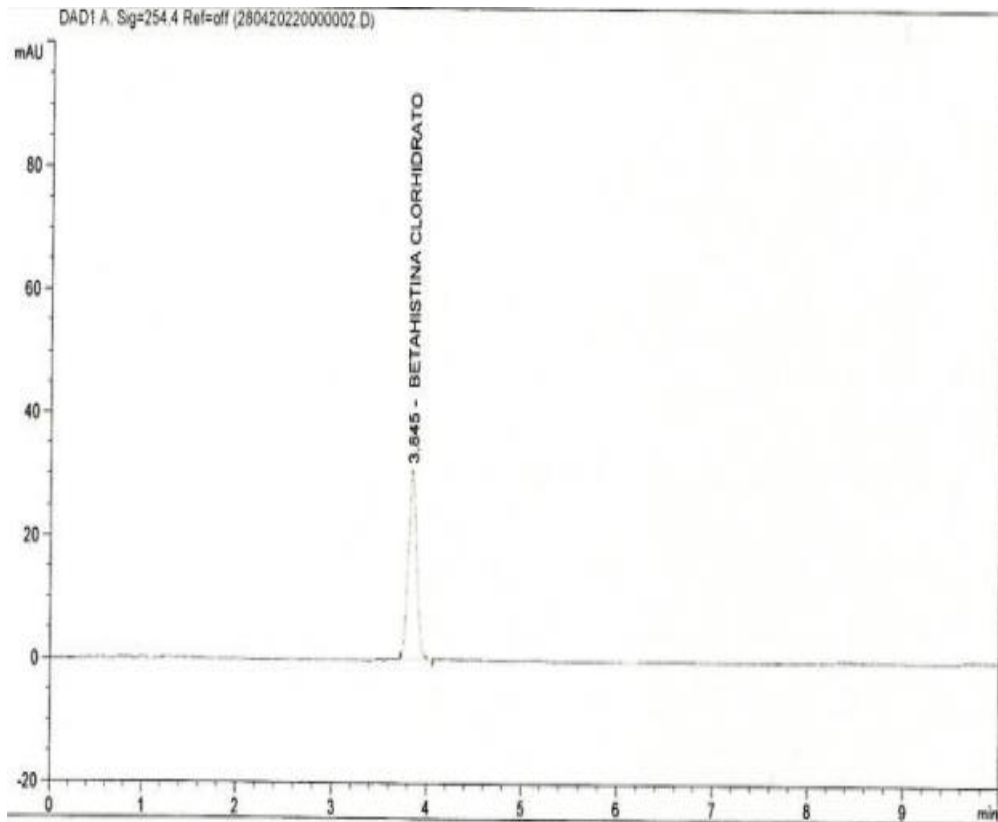
Longitud de onda : 254 nm

Flujo = 2,0 mL/min

Volumen de inyección : 20 µL

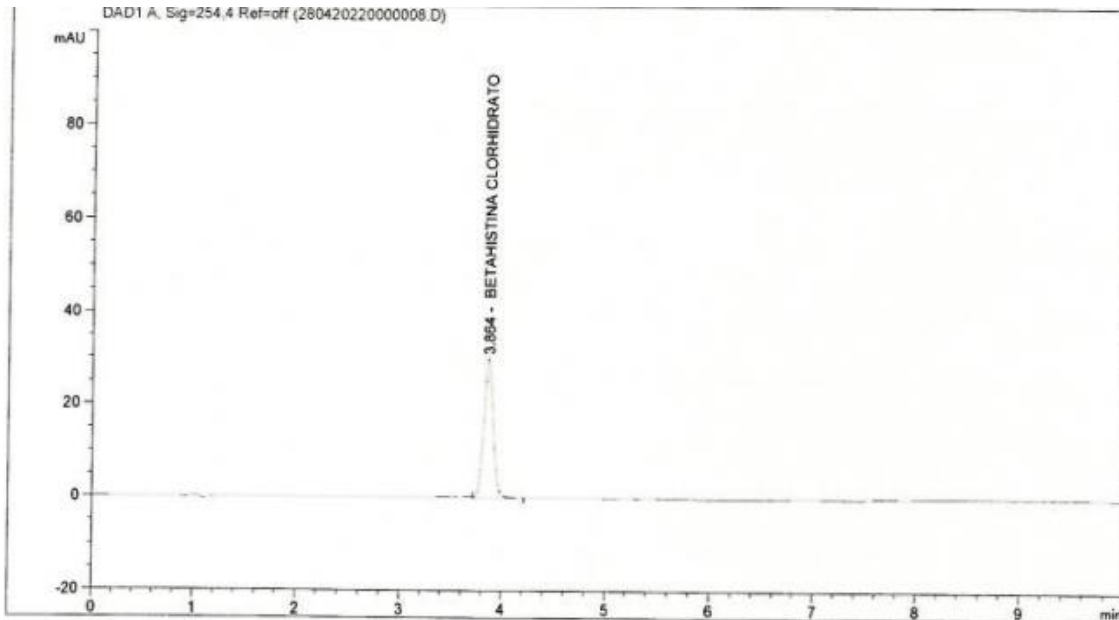
Temperatura de la columna : 30 °C

IMAGEN 5. Cromatograma de ensayo de disolución de Betahistina clorhidrato en Betahistina clorhidrato 16 mg TAB REC. Etapa tableado, primer lote piloto. Vial 1.



| RetTime [min] | Lvl Sig | Amount [%] | Area | Amt/Area | Ref Grp Name |
|-------------------------|------------|--|-----------|------------|-------------------------|
| 3.845 | 1 1 | 101.45250 | 191.08028 | 5.30942e-1 | BETAHISTINA CLORHIDRATO |
| Rel. Reference Window : | | 5.000 % | | | |
| Abs. Reference Window : | | 0.000 min | | | |
| Rel. Non-ref. Window : | | 5.000 % | | | |
| Abs. Non-ref. Window : | | 0.000 min | | | |
| Uncalibrated Peaks : | | not reported | | | |
| Partial Calibration : | | Yes, identified peaks are recalibrated | | | |
| Correct All Ret. Times: | | No, only for identified peaks | | | |
| Curve Type : | | Linear | | | |
| Origin : | | Included | | | |
| Weight : | | Equal | | | |

IMAGEN 6. Cromatograma de ensayo de disolución de Betahistina clorhidrato en Betahistina clorhidrato 16 mg TAB REC. Etapa tableado, primer lote piloto. Vial 2.

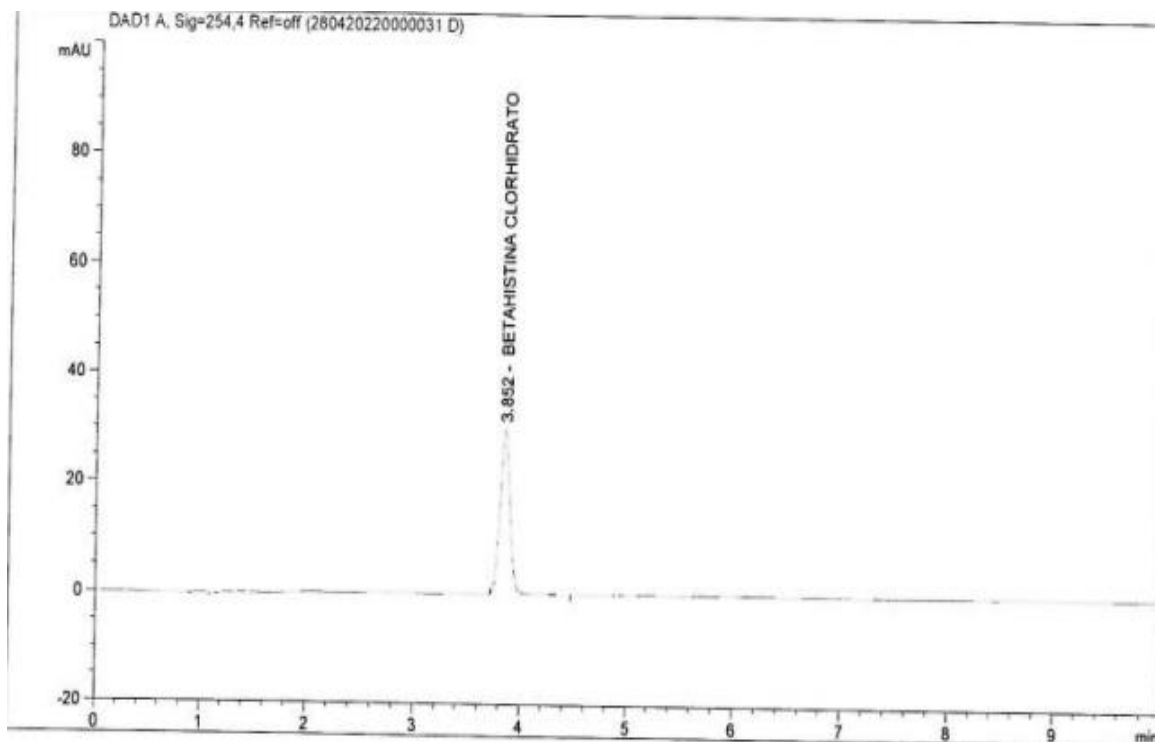


```
Signal 1: DAD1 A, Sig=254,4 Ref=off
```

| RetTime (min) | Type | Area (mAU*s) | Amt/Area | Amount (%) | Grp | Name |
|------------------|------|-----------------|------------|---------------|-----|-------------------------|
| 3.864 | BB | 189.54172 | 5.30942e-1 | 100.63561 | | BETAHISTINA CLORHIDRATO |
| Totals : | | | | 100.63561 | | |

=====
 *** End of Report ***

IMAGEN 7. Cromatograma de ensayo de disolución de Betahistina clorhidrato en Betahistina clorhidrato 16 mg TAB REC. Etapa tableado, primer lote piloto. Vial 3.

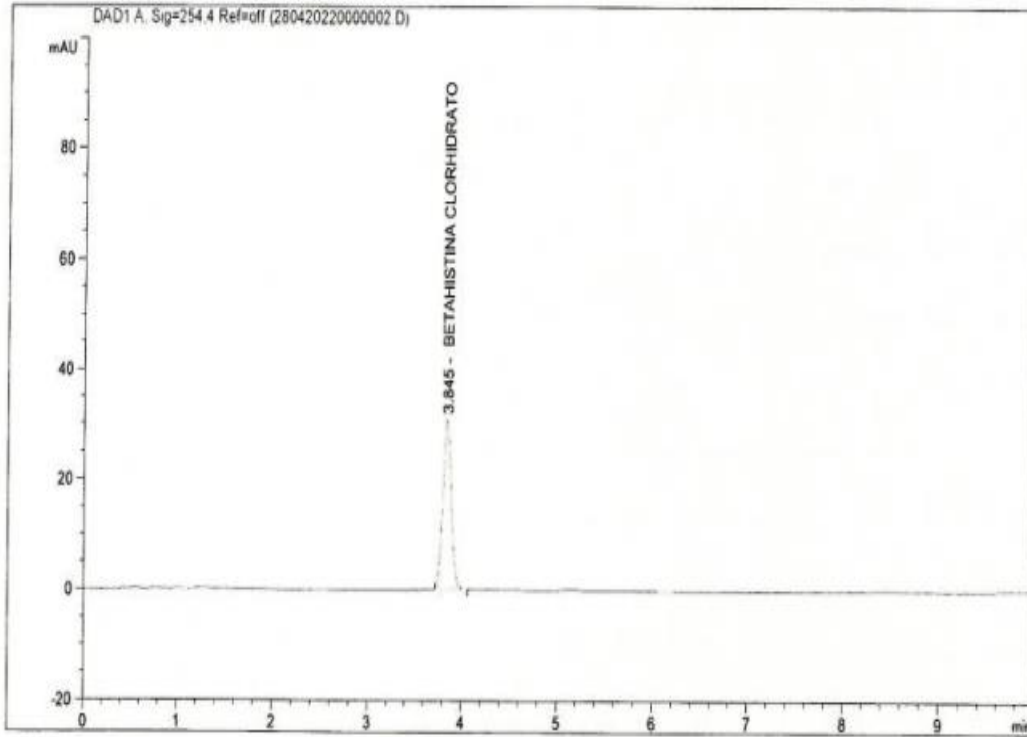


Signal 1: DAD1 A, Sig=254,4 Ref=off

| RetTime [min] | Type | Area [mAU*s] | Amt/Area | Amount [%] | Grp | Name |
|------------------|------|-----------------|------------|---------------|-----|-------------------------|
| 3.852 | BB | 190.77510 | 5.27691e-1 | 100.67023 | | BETAHISTINA CLORHIDRATO |
| Totals : | | | | 100.67023 | | |

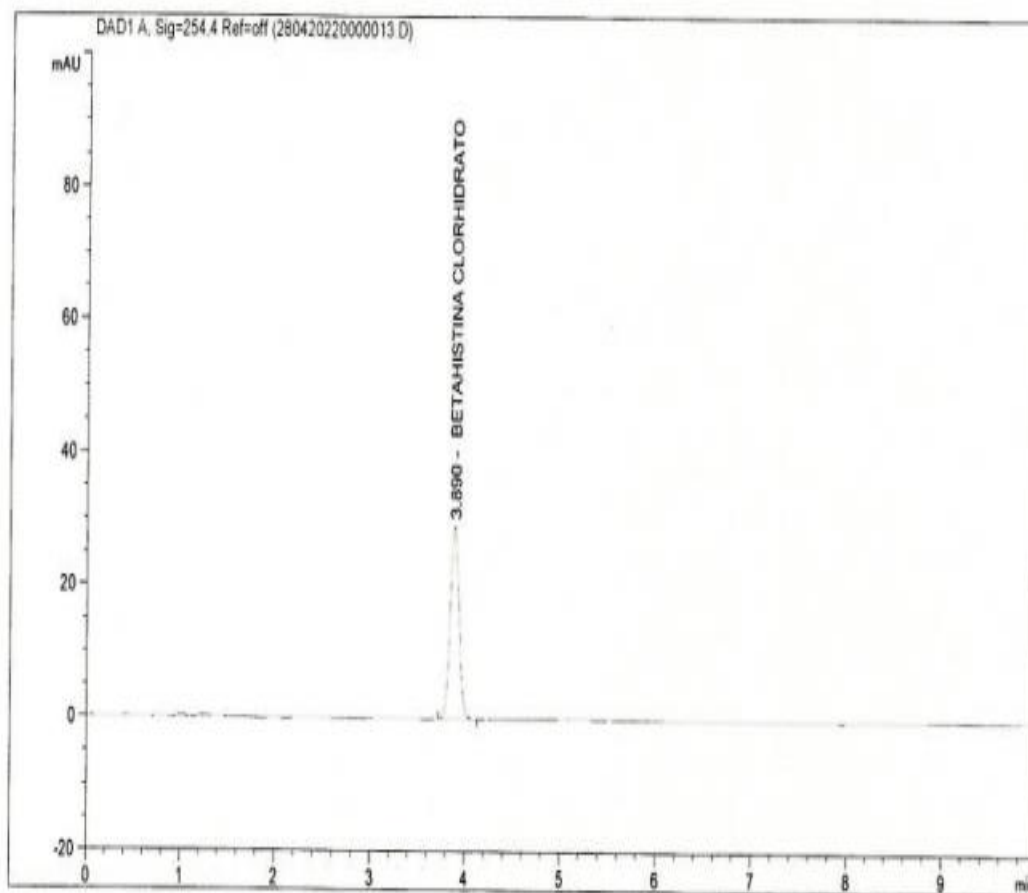
*** End of Report ***

IMAGEN 8. Cromatograma de ensayo de disolución de Betahistina clorhidrato en Betahistina clorhidrato 16 mg TAB REC. Etapa recubrimiento, primer lote piloto. Vial 1.



| RetTime [min] | Lvl Sig | Amount [%] | Area | Amt/Area | Ref Grp Name |
|-------------------------|------------|--|-----------|------------|-------------------------|
| 3.845 | 1 1 | 101.45250 | 191.08028 | 5.30942e-1 | BETAHISTINA CLORHIDRATO |
| Rel. Reference Window : | | 5.000 % | | | |
| Abs. Reference Window : | | 0.000 min | | | |
| Rel. Non-ref. Window : | | 5.000 % | | | |
| Abs. Non-ref. Window : | | 0.000 min | | | |
| Uncalibrated Peaks : | | not reported | | | |
| Partial Calibration : | | Yes, identified peaks are recalibrated | | | |
| Correct All Ret. Times: | | No, only for identified peaks | | | |
| Curve Type : | | Linear | | | |
| Origin : | | Included | | | |
| Weight : | | Equal | | | |

IMAGEN 10. Cromatograma de ensayo de disolución de Betahistina clorhidrato en Betahistina clorhidrato 16 mg TAB REC. Etapa recubrimiento, primer lote piloto. Vial 3.

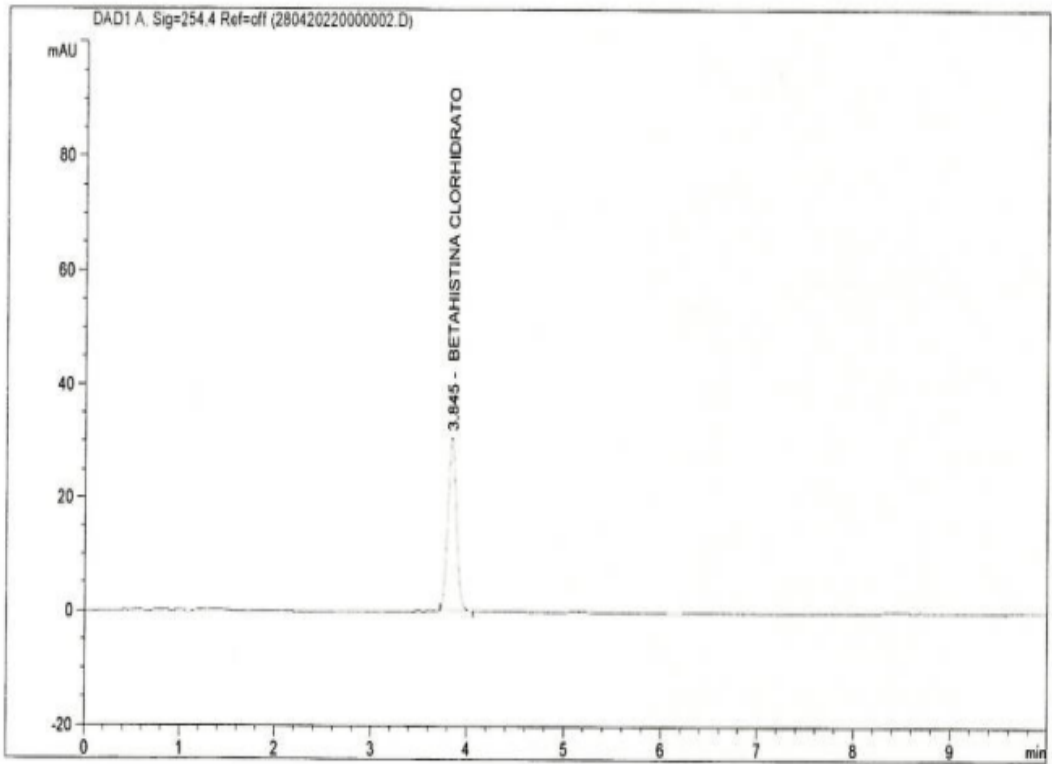


Signal 1: DAD1 A, Sig=254,4 Ref=off

| RetTime [min] | Type | Area [mAU*s] | Amt/Area | Amount [%] | Grp | Name |
|---------------|------|--------------|------------|------------|-----|-------------------------|
| 3.890 | BB | 188.57947 | 5.30942e-1 | 100.12472 | | BETAHISTINA CLORHIDRATO |
| Totals : | | | | 100.12472 | | |

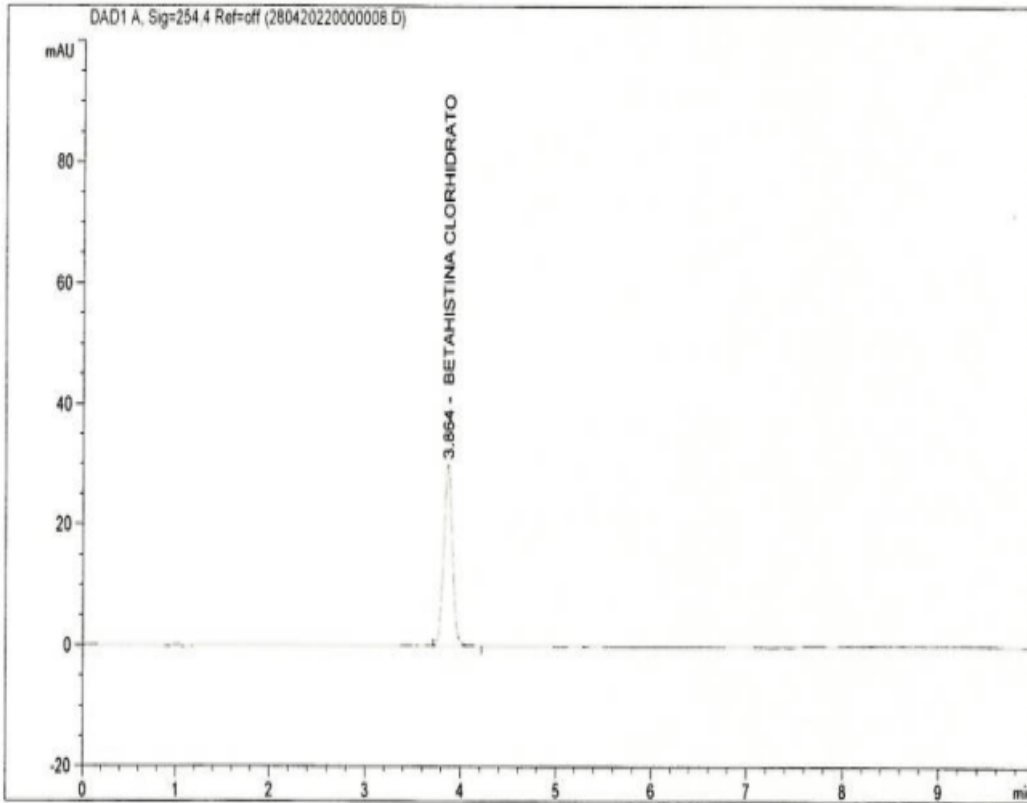
*** End of Report ***

IMAGEN 11 Cromatograma de ensayo de disolución de Betahistina clorhidrato en Betahistina clorhidrato 16 mg TAB REC. Etapa tableado, segundo lote piloto. Vial 1.



| RetTime [min] | Lvl Sig | Amount [%] | Area | Amt/Area | Ref Grp Name |
|-------------------------|------------|--|-----------|------------|-------------------------|
| 3.845 | 1 1 | 101.45250 | 191.08028 | 5.30942e-1 | BETAHISTINA CLORHIDRATO |
| Rel. Reference Window : | | 5.000 % | | | |
| Abs. Reference Window : | | 0.000 min | | | |
| Rel. Non-ref. Window : | | 5.000 % | | | |
| Abs. Non-ref. Window : | | 0.000 min | | | |
| Uncalibrated Peaks : | | not reported | | | |
| Partial Calibration : | | Yes, identified peaks are recalibrated | | | |
| Correct All Ret. Times: | | No, only for identified peaks | | | |
| Curve Type : | | Linear | | | |
| Origin : | | Included | | | |
| Weight : | | Equal | | | |

IMAGEN 12. Cromatograma de ensayo de disolución de Betahistina clorhidrato en Betahistina clorhidrato 16 mg TAB REC. Etapa tableado, segundo lote piloto. Vial 2.

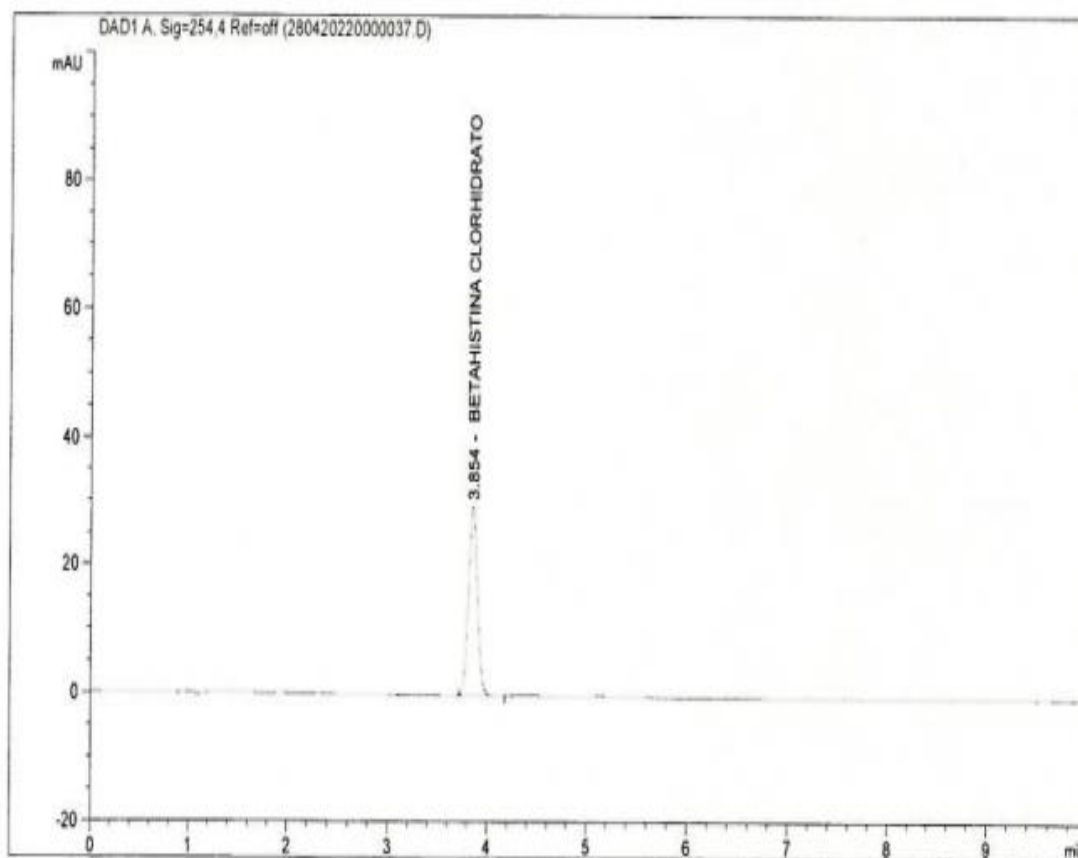


Signal 1: DAD1 A, Sig=254,4 Ref=off

| RetTime [min] | Type | Area [mAU*s] | Amt/Area | Amount [%] | Grp | Name |
|------------------|------|-----------------|------------|---------------|-----|-------------------------|
| 3.864 | BB | 189.54172 | 5.30942e-1 | 100.63561 | | BETAHISTINA CLORHIDRATO |
| Totals : | | | | 100.63561 | | |

*** End of Report ***

IMAGEN 13. Cromatograma de ensayo de disolución de Betahistina clorhidrato en Betahistina clorhidrato 16 mg TAB REC. Etapa tableado, segundo lote piloto. Vial 3.

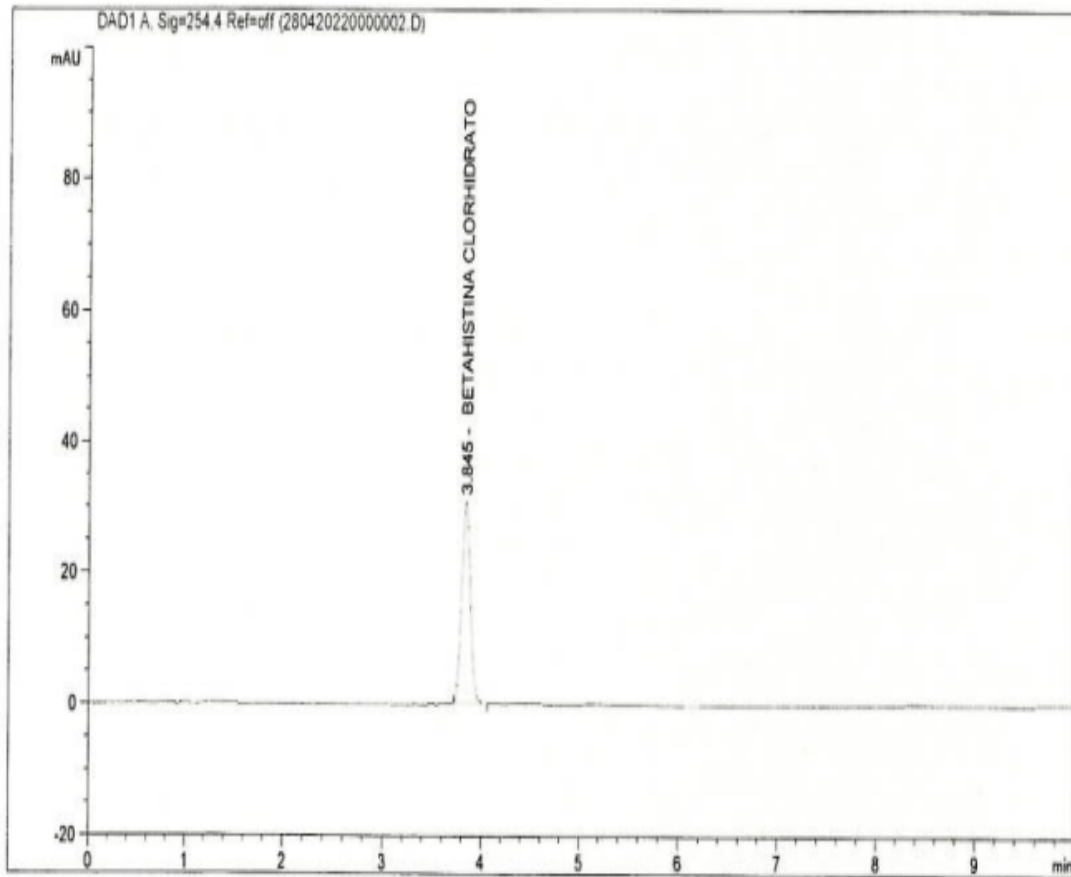


```
Signal 1: DAD1 A, Sig=254,4 Ref=off
```

| RetTime [min] | Type | Area [mAU*s] | Amt/Area | Amount [%] | Grp | Name |
|------------------|------|-----------------|------------|---------------|-----|-------------------------|
| 3.854 | BB | 185.77556 | 5.30942e-1 | 98.63600 | | BETAHISTINA CLORHIDRATO |
| Totals : | | | | 98.63600 | | |

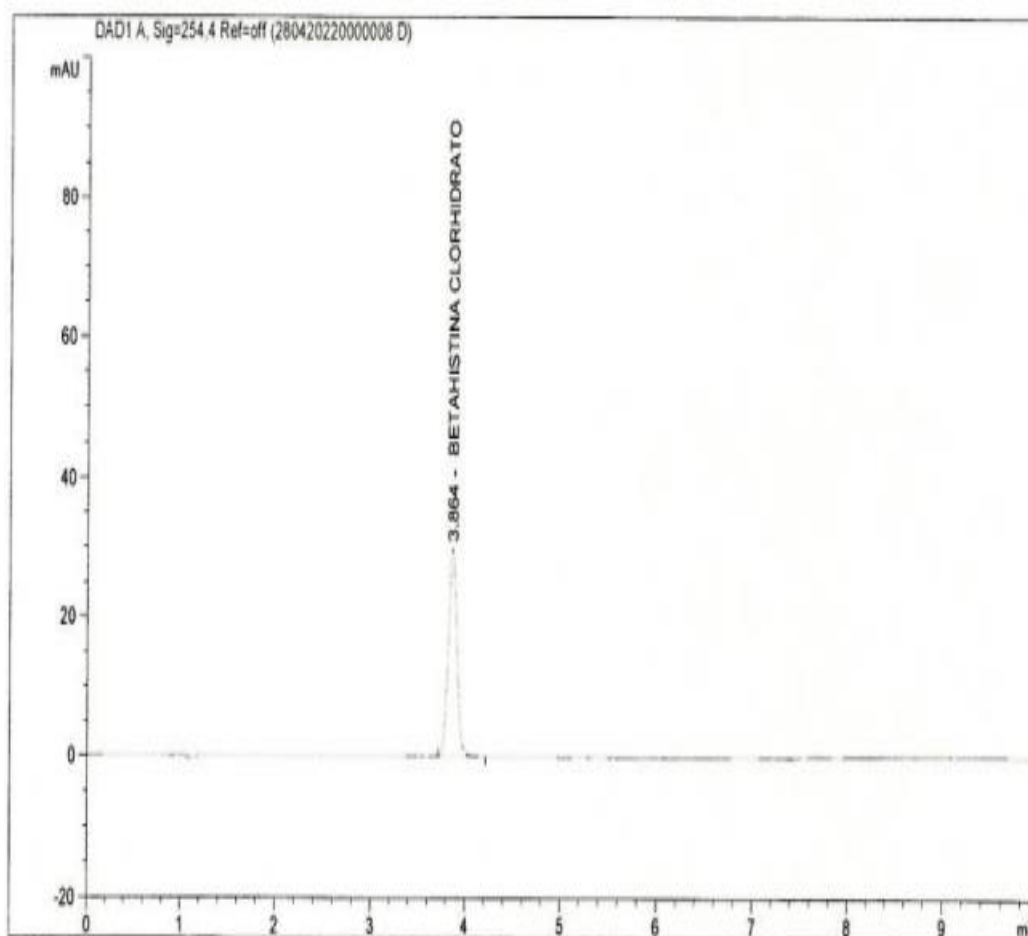
*** End of Report ***

IMAGEN 14. Cromatograma de ensayo de disolución de Betahistina clorhidrato en Betahistina clorhidrato 16 mg TAB REC. Etapa recubrimiento, segundo lote piloto. Vial 1.



| RetTime [min] | Lvl Sig | Amount [%] | Area | Amt/Area | Ref Grp Name |
|-------------------------|------------|--|-----------|------------|-------------------------|
| 3.845 | 1 1 | 101.45250 | 191.08028 | 5.30942e-1 | BETAHISTINA CLORHIDRATO |
| Rel. Reference Window : | | 5.000 % | | | |
| Abs. Reference Window : | | 0.000 min | | | |
| Rel. Non-ref. Window : | | 5.000 % | | | |
| Abs. Non-ref. Window : | | 0.000 min | | | |
| Uncalibrated Peaks : | | not reported | | | |
| Partial Calibration : | | Yes, identified peaks are recalibrated | | | |
| Correct All Ret. Times: | | No, only for identified peaks | | | |
| Curve Type : | | Linear | | | |
| Origin : | | Included | | | |
| Weight : | | Equal | | | |

IMAGEN 15. Cromatograma de ensayo de disolución de Betahistina clorhidrato en Betahistina clorhidrato 16 mg TAB REC. Etapa recubrimiento, segundo lote piloto. Vial 2.

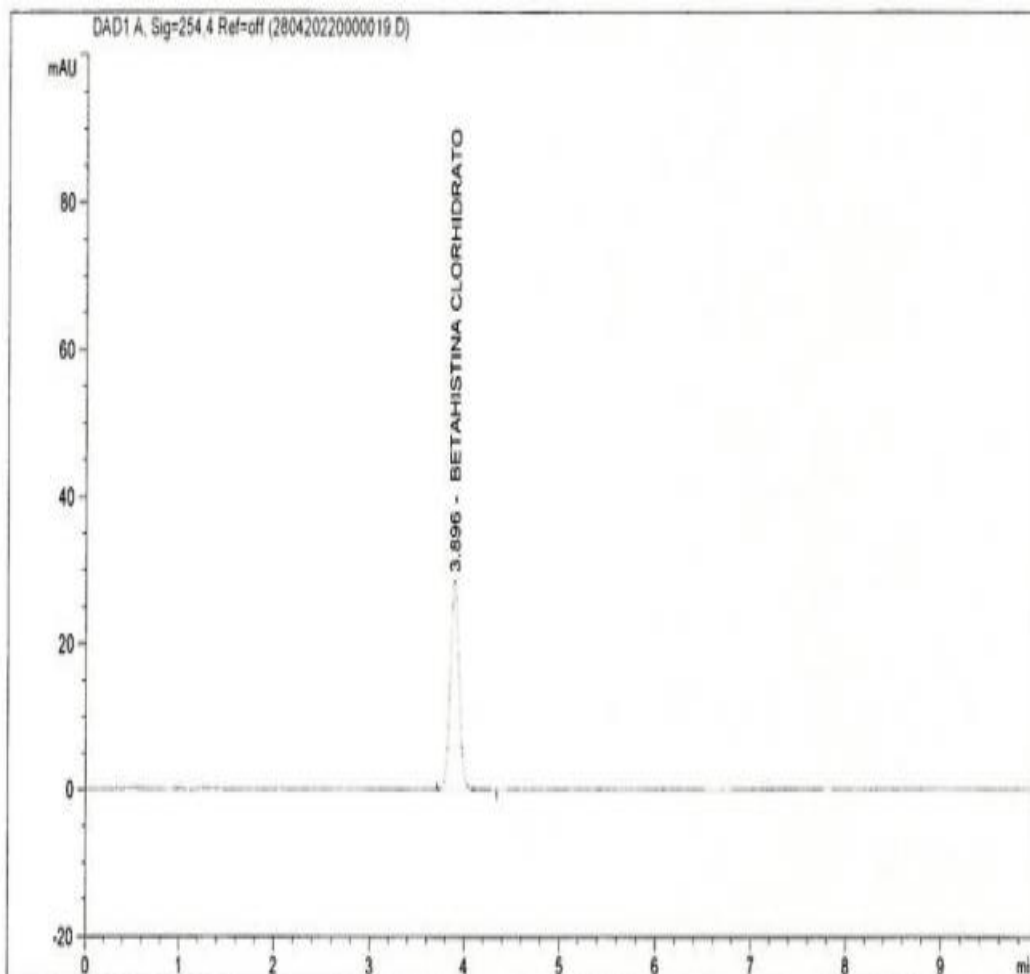


```
Signal 1: DAD1 A, Sig=254,4 Ref=off
```

| RetTime [min] | Type | Area [mAU*s] | Amt/Area | Amount [%] | Grp | Name |
|---------------|------|--------------|------------|------------|-----|-------------------------|
| 3.864 | BB | 189.54172 | 5.30942e-1 | 100.63561 | | BETAHISTINA CLORHIDRATO |
| Totals : | | | | 100.63561 | | |

*** End of Report ***

IMAGEN 16. Cromatograma de ensayo de disolución de Betahistina clorhidrato en Betahistina clorhidrato 16 mg TAB REC. Etapa recubrimiento, segundo lote piloto. Vial 3.

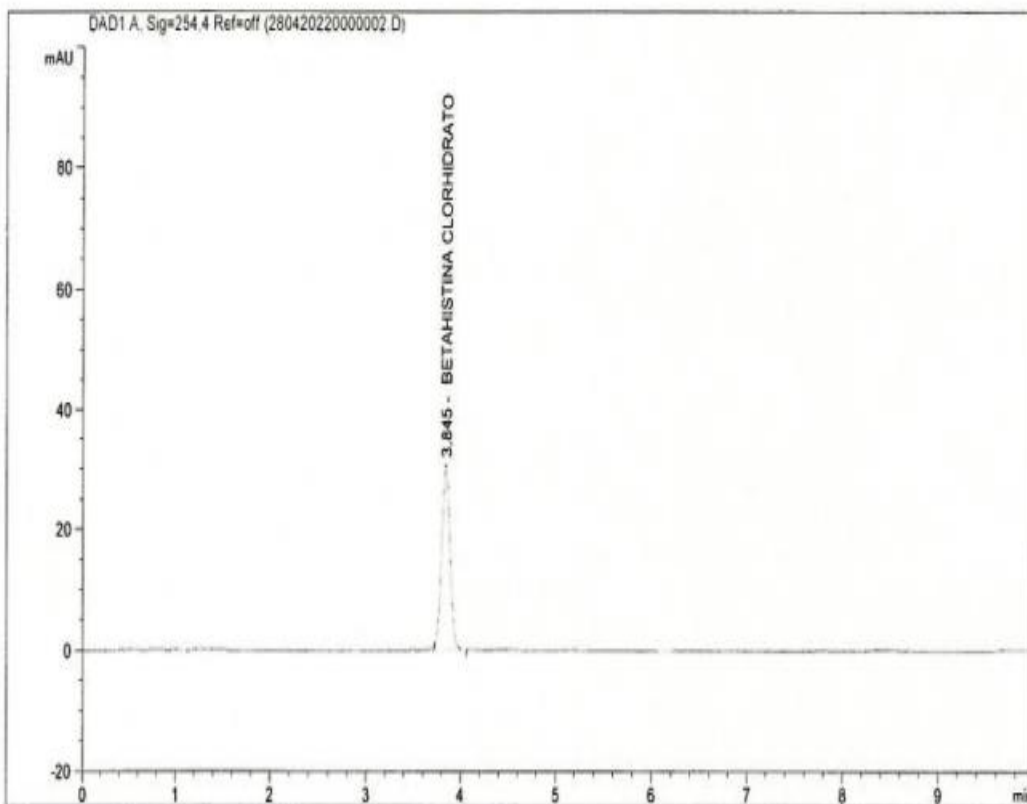


```
Signal 1: DAD1 A, Sig=254,4 Ref=off
```

| RetTime [min] | Type | Area [mAU*s] | Amt/Area | Amount [%] | Grp | Name |
|---------------|------|--------------|------------|------------|-----|-------------------------|
| 3.896 | BB | 189.15376 | 5.30942e-1 | 100.42963 | | BETAHISTINA CLORHIDRATO |
| Totals : | | | | 100.42963 | | |

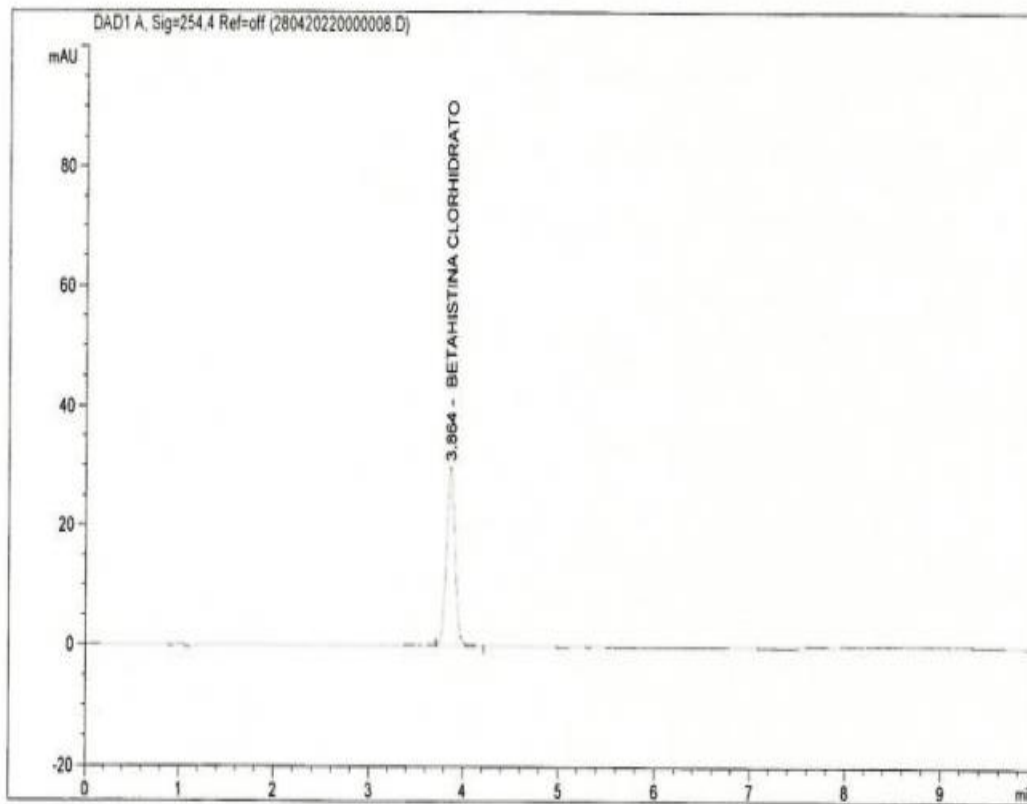
*** End of Report ***

IMAGEN 17. Cromatograma de ensayo de disolución de Betahistina clorhidrato en Betahistina clorhidrato 16 mg TAB REC. Etapa tableteado, tercer lote piloto. Vial 1.



| RetTime [min] | Lvl Sig | Amount [%] | Area | Amt/Area | Ref Grp Name |
|-------------------------|------------|--|-----------|------------|-------------------------|
| 3.845 | 1 1 | 101.45250 | 191.08028 | 5.30942e-1 | BETAHISTINA CLORHIDRATO |
| Rel. Reference Window : | | 5.000 % | | | |
| Abs. Reference Window : | | 0.000 min | | | |
| Rel. Non-ref. Window : | | 5.000 % | | | |
| Abs. Non-ref. Window : | | 0.000 min | | | |
| Uncalibrated Peaks : | | not reported | | | |
| Partial Calibration : | | Yes, identified peaks are recalibrated | | | |
| Correct All Ret. Times: | | No, only for identified peaks | | | |
| Curve Type : | | Linear | | | |
| Origin : | | Included | | | |
| Weight : | | Equal | | | |

IMAGEN 18. Cromatograma de ensayo de disolución de Betahistina clorhidrato en Betahistina clorhidrato 16 mg TAB REC. Etapa tableteado, tercer lote piloto. Vial 2.

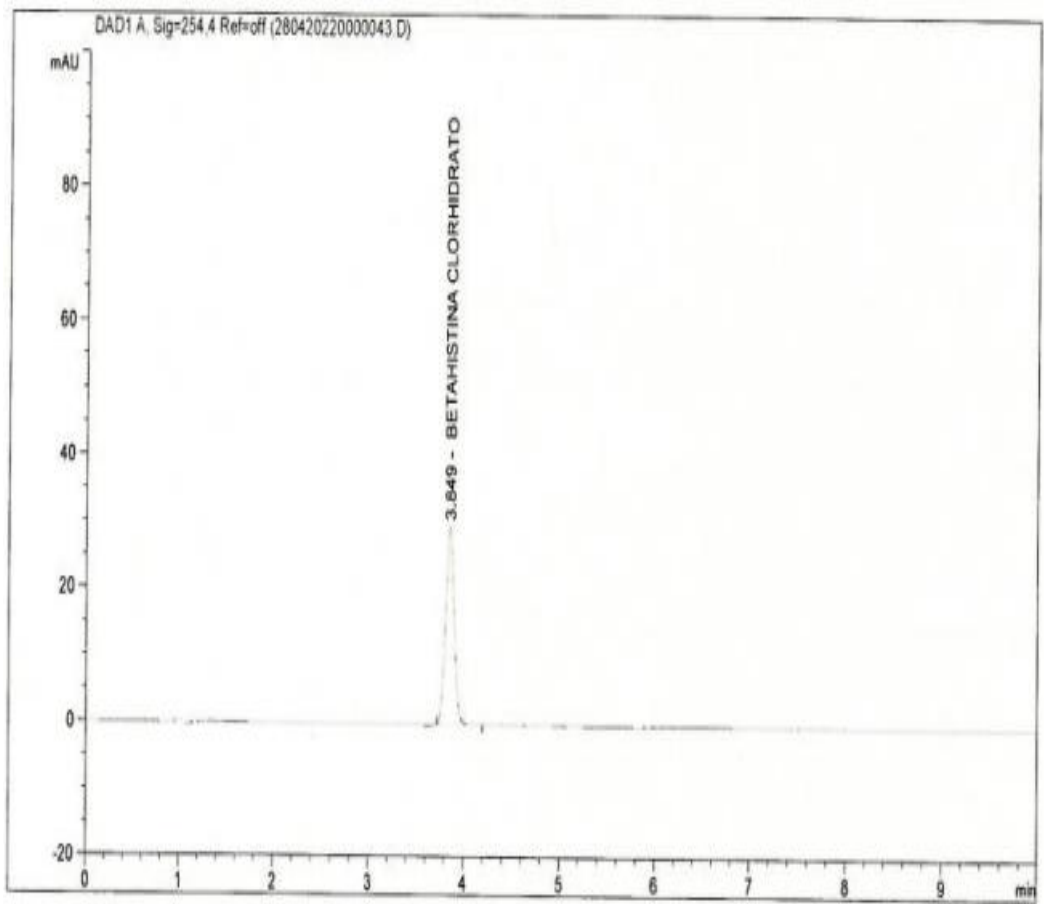


Signal 1: DAD1 A, Sig=254,4 Ref=off

| RetTime [min] | Type | Area [mAU*s] | Amt/Area | Amount [%] | Grp | Name |
|------------------|------|-----------------|------------|---------------|-----|-------------------------|
| 3.864 | BB | 189.54172 | 5.30942e-1 | 100.63561 | | BETAHISTINA CLORHIDRATO |
| Totals : | | | | 100.63561 | | |

*** End of Report ***

IMAGEN 19. Cromatograma de ensayo de disolución de Betahistina clorhidrato en Betahistina clorhidrato 16 mg TAB REC. Etapa tableado, tercer lote piloto. Vial 3.

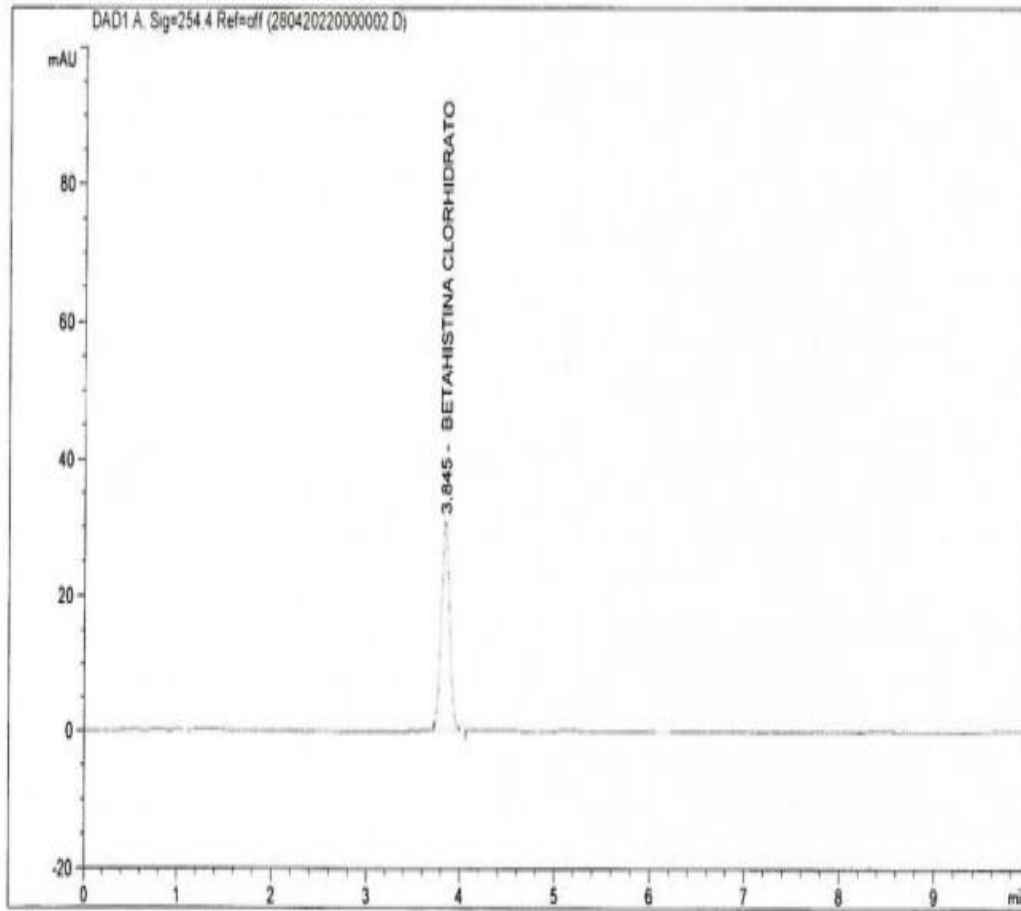


```
Signal 1: DAD1 A, Sig=254,4 Ref=off
```

| RetTime [min] | Type | Area [mAU*s] | Amt/Area | Amount [%] | Grp | Name |
|------------------|------|-----------------|------------|---------------|-----|-------------------------|
| 3.849 | BB | 183.80652 | 5.30942e-1 | 97.59056 | | BETAHISTINA CLORHIDRATO |
| Totals : | | | | 97.59056 | | |

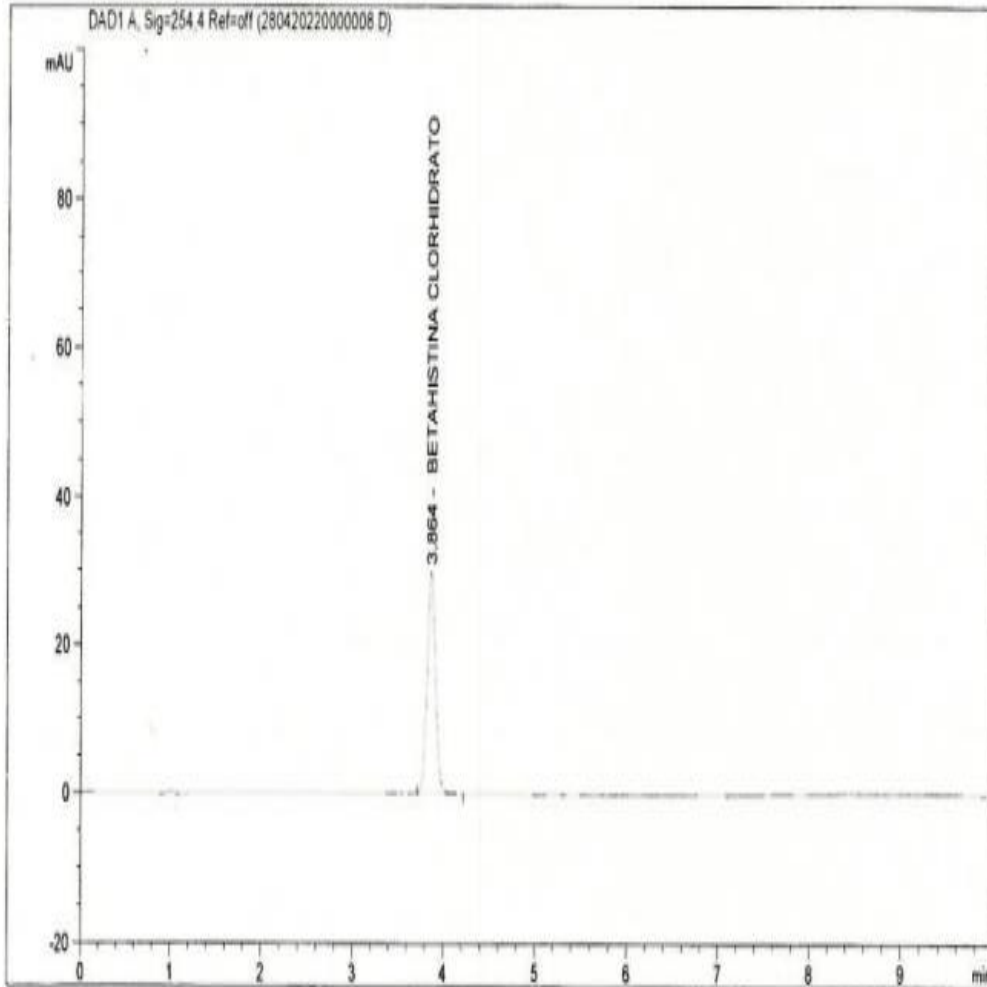
*** End of Report ***

IMAGEN 20. Cromatograma de ensayo de disolución de Betahistina clorhidrato en Betahistina clorhidrato 16 mg TAB REC. Etapa recubrimiento, tercer lote piloto. Vial 1.



| RetTime [min] | Lvl Sig | Amount [%] | Area | Amt/Area | Ref Grp Name |
|-------------------------|------------|--|-----------|------------|-------------------------|
| 3.845 | 1 1 | 101.45250 | 191.08028 | 5.30942e-1 | BETAHISTINA CLORHIDRATO |
| Rel. Reference Window : | | 5.000 % | | | |
| Abs. Reference Window : | | 0.000 min | | | |
| Rel. Non-ref. Window : | | 5.000 % | | | |
| Abs. Non-ref. Window : | | 0.000 min | | | |
| Uncalibrated Peaks : | | not reported | | | |
| Partial Calibration : | | Yes, identified peaks are recalibrated | | | |
| Correct All Ret. Times: | | No, only for identified peaks | | | |
| Curve Type : | | Linear | | | |
| Origin : | | Included | | | |
| Weight : | | Equal | | | |

IMAGEN 21. Cromatograma de ensayo de disolución de Betahistina clorhidrato en Betahistina clorhidrato 16 mg TAB REC. Etapa recubrimiento, tercer lote piloto. Vial 2.

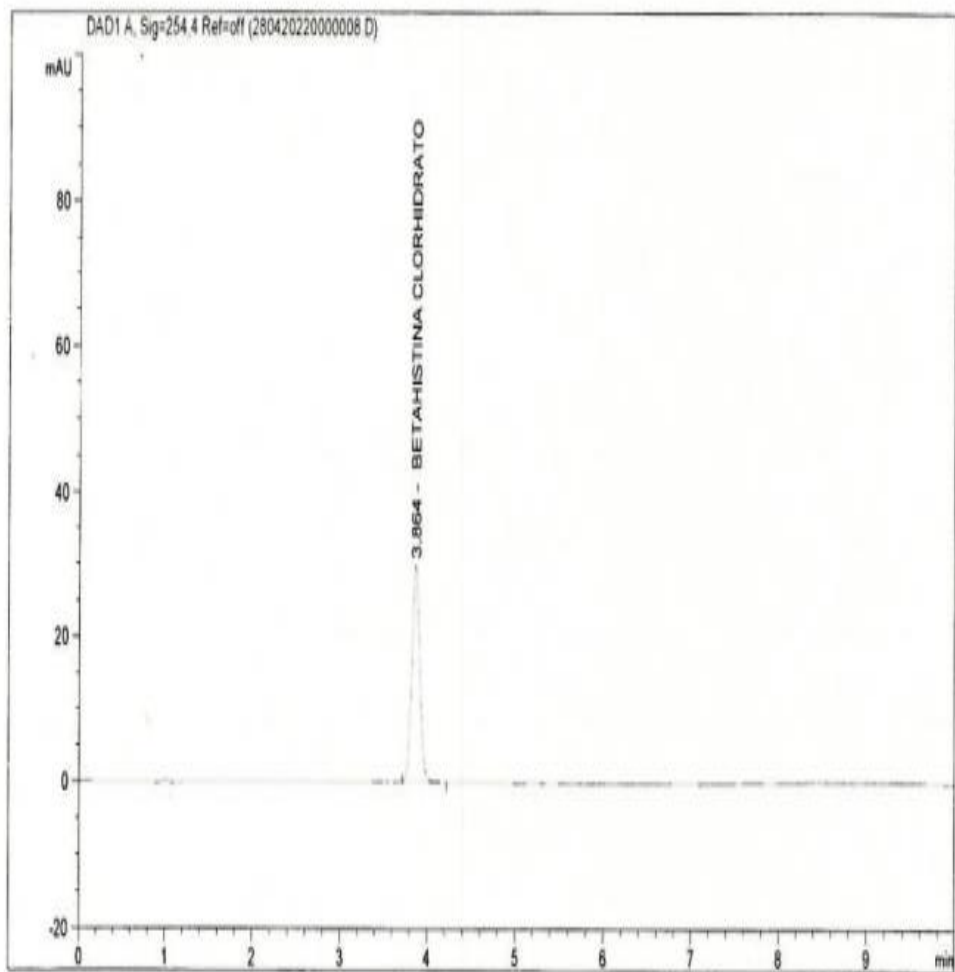


Signal 1: DAD1 A, Sig=254,4 Ref=off

| RetTime [min] | Type | Area [mAU*s] | Amt/Area | Amount [%] | Grp | Name |
|------------------|------|-----------------|------------|---------------|-----|-------------------------|
| 3.864 | BB | 189.54172 | 5.30942e-1 | 100.63561 | | BETAHISTINA CLORHIDRATO |
| Totals : | | | | 100.63561 | | |

*** End of Report ***

IMAGEN 21. Cromatograma de ensayo de disolución de Betahistina clorhidrato en Betahistina clorhidrato 16 mg TAB REC. Etapa recubrimiento, tercer lote piloto. Vial 2.

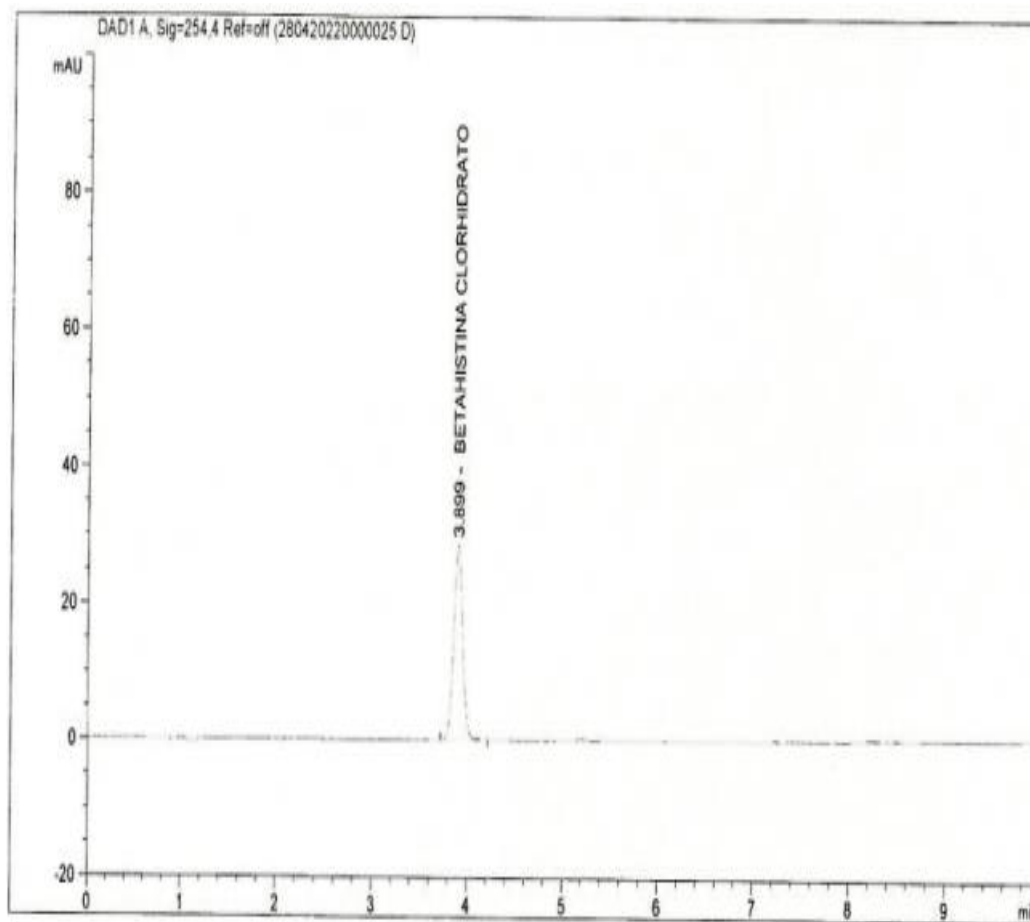


Signal 1: DAD1 A, Sig=254,4 Ref=off

| RetTime [min] | Type | Area [mAU*s] | Amt/Area | Amount [%] | Grp | Name |
|------------------|------|-----------------|------------|---------------|-----|-------------------------|
| 3.864 | BB | 189.54172 | 5.30942e-1 | 100.63561 | | BETAHISTINA CLORHIDRATO |
| Totals : | | | | 100.63561 | | |

*** End of Report ***

IMAGEN 22. Cromatograma de ensayo de disolución de Betahistina clorhidrato en Betahistina clorhidrato 16 mg TAB REC. Etapa recubrimiento, tercer lote piloto. Vial 3.

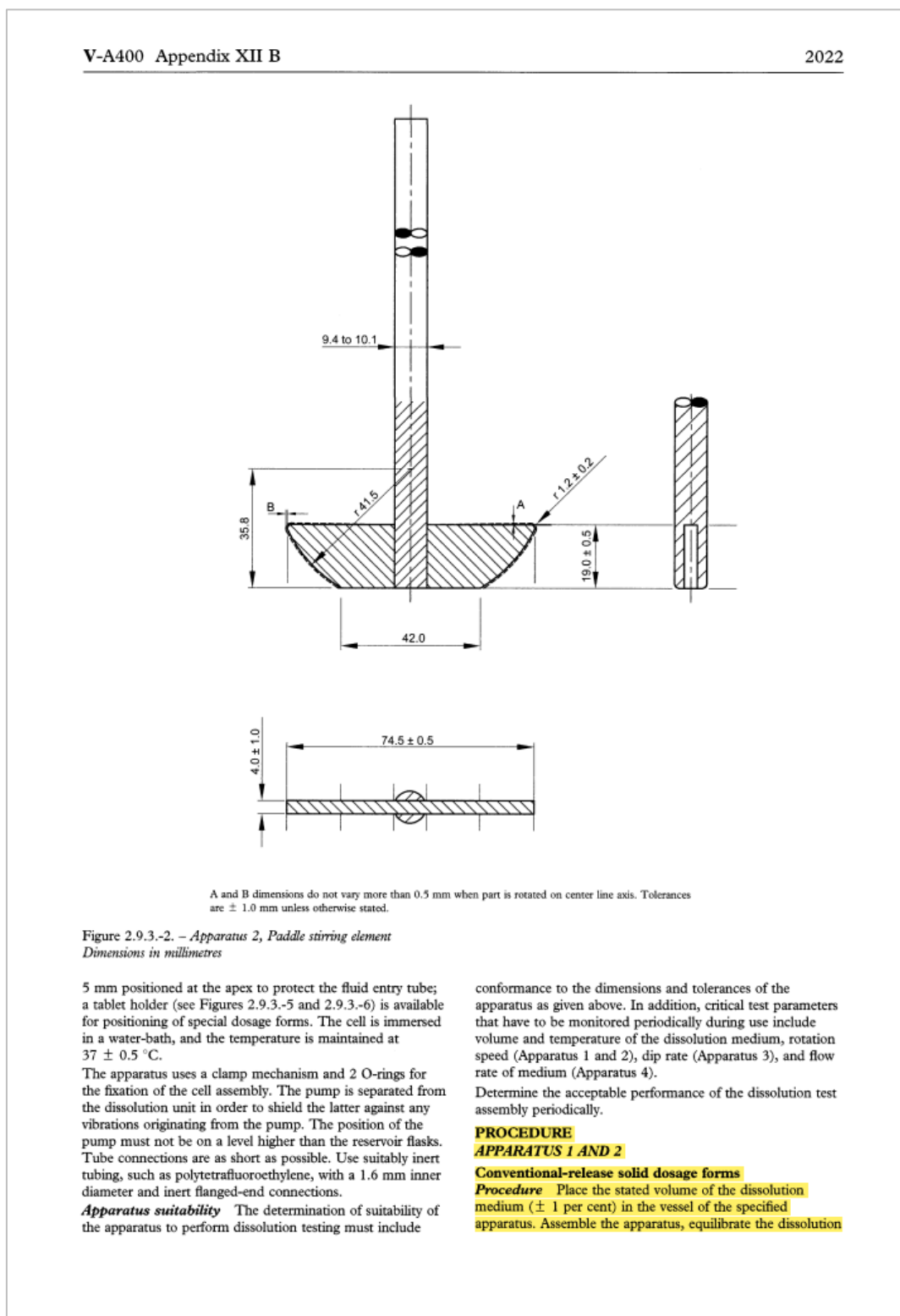


```
Signal 1: DAD1 A, Sig=254,4 Ref=off
```

| RetTime [min] | Type | Area [mAU*s] | Amt/Area | Amount [%] | Grp | Name |
|------------------|------|-----------------|------------|---------------|-----|-------------------------|
| 3.899 | BB | 186.88887 | 5.30942e-1 | 99.22711 | | BETAHISTINA CLORHIDRATO |
| Totals : | | | | 99.22711 | | |

=====
*** End of Report ***

IMAGEN 23. Métodos de disolución según la farmacopea británica para formas farmacéuticas convencionales.



The british pharmacopoeia commission. Título: Procedimientos de disolución aparatos 1 y 2. Imagen tomada de: Farmacopea Británica. BP 2022. London. 2021. Apendx XII B (A400)

IMAGEN 24. Métodos de disolución según la farmacopea británica para formas farmacéuticas convencionales. (Continuación)

2022

Appendix XII B V-A401

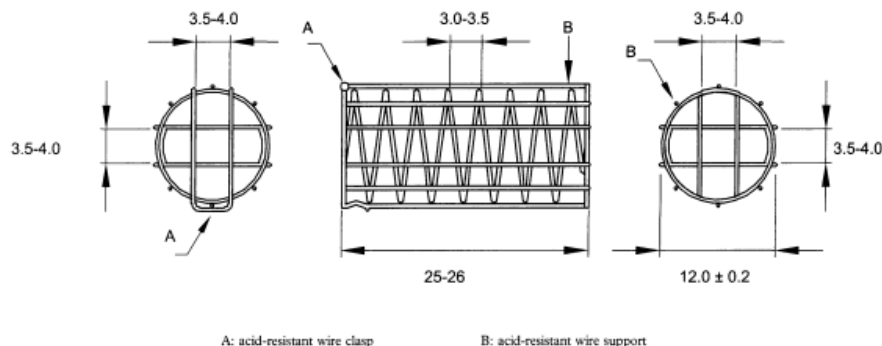


Figure 2.9.3.-3. - Alternative sinker
Dimensions in millimetres

medium to 37 ± 0.5 °C, and remove the thermometer. The test may also be carried out with the thermometer in place, provided it is shown that results equivalent to those obtained without the thermometer are obtained.

Place 1 dosage unit in the apparatus, taking care to exclude air bubbles from the surface of the dosage unit. Operate the apparatus at the specified rate. Within the time interval specified, or at each of the times stated, withdraw a specimen from a zone midway between the surface of the dissolution medium and the top of the rotating basket or blade, not less than 1 cm from the vessel wall. Where multiple sampling times are specified, replace the aliquots withdrawn for analysis with equal volumes of fresh dissolution medium at 37 °C or, where it can be shown that replacement of the medium is not necessary, correct for the volume change in the calculation. Keep the vessel covered for the duration of the test and verify the temperature of the medium at suitable times. Perform the analysis using a suitable assay method⁴. Repeat the test with additional dosage units.

If automated equipment is used for sampling or the apparatus is otherwise modified, verification that the modified apparatus will produce results equivalent to those obtained with the apparatus described in this chapter, is necessary.

Dissolution medium A suitable dissolution medium is used. The volume specified refers to measurements made between 20 °C and 25 °C. If the dissolution medium is a buffered solution, adjust the solution so that its pH is within 0.05 units of the specified pH. Dissolved gases can cause bubbles to form, which may change the results of the test. In such cases, dissolved gases must be removed prior to testing⁵.

Time Where a single time specification is given, the test may be concluded in a shorter period if the requirement for minimum amount dissolved is met. Samples are to be

withdrawn only at the stated times, within a tolerance of ± 2 per cent.

Prolonged-release solid dosage forms

Procedure Proceed as described for conventional-release dosage forms.

Dissolution medium Proceed as described for conventional-release dosage forms.

Time The test-time points, generally 3, are expressed in hours.

Delayed-release solid dosage forms

Procedure Use Method A or Method B.

Method A

- **Acid stage.** Place 750 mL of 0.1 M hydrochloric acid in the vessel, and assemble the apparatus. Allow the medium to equilibrate to a temperature of 37 ± 0.5 °C. Place 1 dosage unit in the apparatus, cover the vessel and operate the apparatus at the specified rate. After 2 h of operation in 0.1 M hydrochloric acid, withdraw an aliquot of the fluid and proceed immediately as directed under Buffer stage. Perform an analysis of the aliquot using a suitable assay method.
- **Buffer stage.** Complete the operations of adding the buffer and adjusting the pH within 5 min. With the apparatus operating at the rate specified, add to the fluid in the vessel 250 mL of a 0.20 M solution of trisodium phosphate dodecahydrate R that has been equilibrated to 37 ± 0.5 °C. Adjust, if necessary, with 2 M hydrochloric acid R or 2 M sodium hydroxide R to a pH of 6.8 ± 0.05 . Continue to operate the apparatus for 45 min, or for the specified time. At the end of the time period, withdraw an aliquot of the fluid and perform the analysis using a suitable assay method.

Method B

- **Acid Stage.** Place 1000 mL of 0.1 M hydrochloric acid in the vessel and assemble the apparatus. Allow the medium to equilibrate to a temperature of 37 ± 0.5 °C. Place 1 dosage unit in the apparatus, cover the vessel, and operate the apparatus at the specified rate. After 2 h of operation in 0.1 M hydrochloric acid, withdraw an aliquot of the fluid, and proceed immediately as directed under Buffer stage. Perform an analysis of the aliquot using a suitable assay method.
- **Buffer stage.** For this stage of the procedure use buffer that has previously been equilibrated to a temperature of

⁴ Test specimens are filtered immediately upon sampling unless filtration is demonstrated to be unnecessary. Use an inert filter that does not cause adsorption of the active substance or contain extractable substances that would interfere with the analysis.

⁵ A method of deaeration is as follows: heat the medium, while stirring gently, to about 41 °C, immediately filter under vacuum using a filter having a porosity of 0.45 µm or less, with vigorous stirring, and continue stirring under vacuum for about 5 min. Other validated deaeration techniques for removal of dissolved gases may be used.

The british pharmacopoeia commission. Título: Procedimientos de disolución aparatos 1 y 2. Imagen tomada de: Farmacopea Británica. BP 2022. London. 2021. Apendx XII B (A401).

CARTA DE AUTORIZACIÓN DE USO DE INFORMACIÓN PARA OBTENCIÓN DE GRADO TÍTULO PROFESIONAL


CARTA DE AUTORIZACIÓN DE USO DE INFORMACIÓN PARA OBTENCIÓN DE GRADO DE TÍTULO PROFESIONAL.

Lima, 29 de Noviembre del 2022

Yo ISAAC GOMEZ BAUTISTA, identificado con DNI 07954773, en pleno uso de mis facultades legales e intelectuales y en calidad de Jefe del área de Investigación y Desarrollo de la empresa Instituto Quimioterápico S.A / IQFARMA con R.U.C. N° 20100287791 ubicada en la ciudad de Lima, Perú.

OTORGO LA AUTORIZACIÓN

a la señorita Nayali Pilar Maldonado Arone identificada con DNI N° 75584925, Bachiller de la carrera de Farmacia y Bioquímica de la Universidad Nacional San Luis Gonzaga – Ica, para que utilice información de la empresa relacionada a su área de labores, con la finalidad de poder desarrollar su trabajo de investigación para obtener el título profesional.



Jefe de Investigación y Desarrollo

El Egresado ó Bachiller declara que los datos emitidos en esta carta y en el trabajo de investigación, en la tesis son auténticos. En caso de comprobarse la falsedad de datos, será sometidos al inicio del procedimiento disciplinario correspondiente; y, asimismo, asumirá toda la responsabilidad ante posibles acciones legales que la empresa, otorgante de información, pueda ejecutar.