

UNIVERSIDAD NACIONAL DE SAN CRISTÓBAL  
DE HUAMANGA

FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD

ESCUELA PROFESIONAL DE FARMACIA Y BIOQUÍMICA



Diseño y desarrollo de una formulación de tabletas de  
Metilprednisolona 16 mg. Lima - 2020

TESIS PARA OBTENER EL TÍTULO PROFESIONAL DE  
QUÍMICO FARMACÉUTICO

Presentado por:

**Bach. Cepida Ventura, Emerson**

Asesora:

**Mg. López Sierralta, Maricela**

AYACUCHO - PERÚ

2021

## ACTA DE SUSTENTACIÓN DE TESIS

RESOLUCIÓN DECANAL N° 290-2021-FCSA-UNSCH-D

### BACHILLER: Emerson, CEPIDA VENTURA

En la ciudad de Ayacucho, siendo las ocho horas, del día diecisiete del mes de setiembre del año dos mil veintiuno, se reunieron a través de la plataforma virtual los docentes miembros del jurado de la Escuela Profesional de Farmacia y Bioquímica, para el acto de sustentación de trabajo de tesis titulado: **"DISEÑO Y DESARROLLO DE UNA FORMULACIÓN DE TABLETAS DE METILPREDNISOLONA 16 mg. LIMA 2020"**. Presentado por el bachiller **Emerson CEPIDA VENTURA** para optar el título profesional de Químico Farmacéutico. Los miembros del Jurado de Sustentación conformado por:

Presidente : Prof. José Alejandro Yarleque Mujica

Miembros : Prof. Marco R. Arones Jara

Prof. Edgar Cárdenas Landeo

Prof. Juan C. Paniagua Segovia (4to jurado)

Asesor : Prof. Maricela López Sierralta

Secretario Docente (e): Prof. Osmar Héctor Huaraca Cárdenas

Con el quorum de reglamento se dio inicio la sustentación de tesis, el presidente de la comisión pide al secretario docente dar lectura a los documentos presentados por el recurrente, resolución decanal y algunas indicaciones al sustentante.

Da inicio la exposición el Bachiller: Emerson CEPIDA VENTURA, una vez concluida la exposición en el tiempo reglamentario. El presidente de la comisión solicita a los miembros del jurado evaluador realizar sus respectivas observaciones, preguntas y recomendaciones, seguidamente da pase a la asesora de tesis Profesora Maricela López Sierralta, para que pueda dilucidar algunas preguntas, interrogantes, aclaraciones, etc.

El presidente invita al sustentante abandonar el espacio virtual para que puedan proceder con la calificación.

### RESULTADO DE LA EVALUACIÓN FINAL

Bachiller: Emerson, CEPIDA VENTURA

JURADOS	TEXTO	EXPOSICIÓN	PREGUNTAS	P. FINAL
Prof. José A. Yarleque Mujica	17	18	18	18
Prof. Marco R. Arones Jara	18	18	18	18
Prof. Edgar Cárdenas Landeo	18	18	18	18
Prof. Juan C. Paniagua Segovia	18	18	18	18
Prof. Maricela López Sierralta	18	18	18	18
PROMEDIO FINAL				18

De la evaluación realizada por los miembros del jurado calificador, llegaron al siguiente resultado: Aprobar por unanimidad al Bachiller **Emerson CEPIDA VENTURA**; quien obtuvo la nota final de 18 (dieciocho) para la cual los miembros del jurado evaluador firman al pie del presente, siendo las diez horas con doce minutos, se da por concluido el presente acto académico virtual.



Firmado digitalmente  
por José Alejandro  
YARLEQUÉ MUJICA  
Fecha: 2021.09.24  
09:16:29 -05'00'

Prof. José A. Yarleque Mujica  
Presidente



Firmado  
digitalmente por  
Marco R. Aronés Jara  
Fecha: 2021.09.24  
12:23:31 -05'00'

Prof. Marco R, Aronés Jara  
Miembro



Firmado digitalmente por  
CARDENAS LANDEO  
EDGAR  
Fecha: 2021.09.23  
12:27:16 -05'00'

Prof. Edgar Cárdenas Landeo  
Miembro



Firmado digitalmente  
por Juan C. Paniagua  
Segovia  
Fecha: 2021.09.24  
09:17:20 -05'00'

Prof. Juan C. Paniagua Segovia  
Miembro



Firmado  
digitalmente por  
Mg. Maricela  
López Sierralta  
Fecha: 2021.09.23  
10:56:18 -05'00'

Prof. Maricela López Sierralta  
Miembro asesor



Firmado digitalmente  
por HUARACA  
CARDENAS OSMAR  
HECTOR  
Fecha: 2021.09.23  
10:45:39 -05'00'

Prof. Osmar H. Huaraca Cárdenas  
Secretario Docente (e)

A Dios y a mi familia por su infinito amor, sus sabios consejos, comprensión y apoyo incondicional en cada momento de mi vida

## **AGRADECIMIENTO**

A mi *Alma Mater*, Universidad Nacional de San Cristóbal de Huamanga, forjadora de excelentes profesionales al servicio de la sociedad.

A la Facultad de Ciencias de la Salud, a la Escuela Profesional de Farmacia y Bioquímica, y al laboratorio IQFARMA en especial al área de Investigación y Desarrollo.

A todos los docentes por sus enseñanzas y orientaciones durante mi formación profesional. Un reconocimiento especial a la Mg. Maricela López Sierralta y al Dr. Jhon Huaman Ccopa por su generosidad al darme la oportunidad de utilizar sus habilidades científicas y experiencias en el desarrollo de esta tesis.

A todas las personas que me brindaron su apoyo en la conducción del presente trabajo de investigación, cuyos esfuerzos se materializan en este informe.

## ÍNDICE

	Página
ÍNDICE DE TABLAS	v
ÍNDICE DE FIGURAS	ix
ÍNDICE DE ANEXOS	xi
RESUMEN	xv
I. INTRODUCCIÓN	1
II. MARCO TEÓRICO	3
2.1. Antecedentes	3
2.2. Diseño de la formulación de un medicamento	9
2.2.1. Caracterización del principio activo	10
2.2.2. Compatibilidad del principio activo con los excipientes.	10
2.2.3. Estabilidad del principio activo	11
2.3. Desarrollo de la formulación de medicamentos	12
2.3.1. Formas farmacéuticas sólidas	13
2.3.2. Composición de tabletas	13
2.3.3. Métodos de obtención de tabletas	15
2.3.4. Propiedades farmacotécnicas de los polvos	18
2.3.5. Parámetros de calidad	20
2.3.6. Disolución	21
2.3.7. Estabilidades de medicamentos	22
2.4. Metilprednisolona	23
2.5. Características fisicoquímicas	25
2.5.1. Principio activo (IFA)	25
2.5.2. Excipientes	25
III. MATERIALES Y MÉTODOS	29
3.1. Ubicación	29
3.2. Población	29
3.3. Muestra	29
3.4. Procedimiento para recolección de datos	29
3.4.1. Diseño de la formulación	29

3.4.2. Desarrollo de la formulación	30
IV. RESULTADOS	37
V. DISCUSIÓN	45
VI. CONCLUSIONES	51
VII. RECOMENDACIONES	53
VIII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	55
IX. ANEXO	61

## ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1	Especificaciones para la prueba de disolución de tabletas.	22
Tabla 2	Condiciones generales de almacenamiento del estudio.	23
Tabla 3	Usos de celulosa microcristalina.	25
Tabla 4	Usos de croscarmelosa sódica.	26
Tabla 5	Usos de sodio lauril sulfato.	26
Tabla 6	Formulaciones ensayadas durante el desarrollo de tabletas de metilprednisolona 16 mg. Lima, 2020	31
Tabla 7	Fórmula seleccionada de metilprednisolona 16 mg de acuerdo con los resultados de las formulaciones ensayadas, durante el desarrollo de la formulación. Lima, 2020.	32
Tabla 8	Metodología de fabricación de los lotes pilotos de metilprednisolona 16 mg tableta durante el desarrollo de la formulación. Lima,2020.	33
Tabla 9	Características farmacotécnicas y fisicoquímicas de metilprednisolona en etapa del diseño de formulación. Lima - 2020.	39
Tabla 10	Compatibilidad de metilprednisolona con excipientes recomendados en la bibliografía en la etapa del diseño de la formulación. Lima – 2020.	40
Tabla 11	Formulaciones ensayadas de metilprednisolona 16 mg tableta en la etapa de desarrollo de la formulación. Lima – 2020.	41
Tabla 12	Pilotos de metilprednisolona 16 mg tableta en la etapa de desarrollo de la formulación. Lima – 2020.	42
Tabla 13	Pilotos durante el estudio de estabilidad acelerada de las tabletas de metilprednisolona 16 mg en el desarrollo de la formulación. Lima,2020.	43



## ÍNDICE DE FIGURA

Figura 1	Estructura química de la metilprednisolona.	24
Figura 2	Comparación de las disoluciones de las formulaciones ensayadas.	69

## ÍNDICE DE ANEXOS

Anexo 1	Certificado de proveedor, metilprednisolona. Lima - 2020	62
Anexo 2	Monografía oficial de metilprednisolona tableta en la farmacopea de los Estados Unidos.	63
Anexo 3	Diseño experimental para determinar el diseño y desarrollo de la formulación de tabletas de Metilprednisolona 16 mg. Lima - 2020.	64
Anexo 4	Registro de caracterización de metilprednisolona. Lima - 2020	65
Anexo 5	Registro de seguimiento de pesos de las tabletas durante el proceso de tableado del piloto 1, Lima - 2020.	66
Anexo 6	Registro de seguimiento de pesos de las tabletas durante el proceso de tableado del piloto 2, Lima - 2020.	67
Anexo 7	Registro de seguimiento de pesos de las tabletas durante el proceso de tableado del piloto 3, Lima - 2020	68
Anexo 8	Resultados del estudio comparativo de las formulaciones ensayadas de Metilprednisolona 16 mg tableta por medio del perfil de disolución. Lima – 2020.	69
Anexo 9	Resultados de disolución de los pilotos elaborados de Metilprednisolona 16 mg tableta. Lima – 2020	70
Anexo 10	Resultados de valoración de los pilotos elaborados de Metilprednisolona 16 mg tableta. Lima – 2020.	71
Anexo 11	Resultados de uniformidad de dosis de los pilotos elaborados de Metilprednisolona 16 mg tableta. Lima – 2020.	72
Anexo 12	Análisis de varianza (ANOVA) para comparar la disolución de los pilotos de tabletas de Metilprednisolona 16 mg, Lima - 2020.	73
Anexo 13	Comparación de medias de la disolución para cada piloto mediante la prueba de Tukey. Lima - 2020.	74

Anexo 14	Análisis de varianza (ANOVA) para comparar la valoración de los pilotos de tabletas de Metilprednisolona 16 mg, Lima 2020	75
Anexo 15	Comparación de medias de la valoración para cada piloto mediante la prueba de Tukey. Lima 2020	76
Anexo 16	Análisis de varianza (ANOVA) para comparar la uniformidad de dosificación de los pilotos de tabletas de Metilprednisolona 16 mg, Lima 2020	77
Anexo 17	Comparación de medias de uniformidad de dosificación para cada piloto mediante la prueba de Tukey. Lima 2020	78
Anexo 18	Tabletas de Metilprednisolona 16 mg blisteadas en material de empaque inmediato Alu Alu, Lima 2020.	79
Anexo 19	Resultados obtenidos durante el estudio de estabilidad acelerada de las tabletas del Piloto 1.	80
Anexo 20	Resultados obtenidos durante el estudio de estabilidad acelerada de las tabletas del Piloto 2	81
Anexo 21	Resultados obtenidos durante el estudio de estabilidad acelerada de las tabletas del Piloto 3	82
Anexo 22	Condiciones ambientales durante el desarrollo de tabletas de metilprednisolona 16 mg	83
Anexo 22	Etapas del proceso de compresión a partir de un granulado (Granulación húmeda)	84
Anexo 23	Etapas del proceso de compresión a partir de un granulado (Granulación por vía seca)	85
Anexo 24	Etapas del proceso de compresión directa	86
Anexo 25	Matriz de consistencia de diseño y desarrollo de una formulación de tabletas de Metilprednisolona 16 mg	87

## RESUMEN

La innovación y formulación de medicamentos en la industria farmacéutica, se ha convertido en una actividad científica, que implica desarrollo de nuevas formas farmacéuticas, por ello el presente trabajo de investigación se realizó con el objetivo de Diseñar y desarrollar una formulación de tabletas de Metilprednisolona 16 mg, en el Instituto Quimioterápico IQFARMA, investigación de tipo experimental y descriptivo, en el que se plantearon tres formulaciones y las tabletas de metilprednisolona se prepararon mediante el método de compresión directa y granulación húmeda utilizando como insumos: lactosa monohidratada, celulosa microcristalina PH101, croscarmelosa sódica, sodio lauril sulfato, hidroxipropilmetilcelulosa 5 cP y estearil fumarato; evaluándose variación de peso, espesor, dureza, friabilidad, desintegración y disolución. La mejor formulación fue F3, con un perfil de liberación al 101,70%, friabilidad de 0,256%, dureza de 5,2 kp, espesor de 3,82 mm, tiempo de desintegración menor a 3 minutos y los pilotos mostraron resultados de disolución promedio igual a 102,9%, valoración promedio igual a 100,2% y uniformidad de dosis promedio igual a 99,7% con AV igual a 2,4%; demostrando así la factibilidad del proceso de fabricación a escalas de mayor tamaño, con tabletas que tenían suficiente integridad mecánica para resistir el blisteadado y transporte. Las tabletas presentaron adecuadas propiedades farmacotécnicas, fisicoquímicas y tecnológicas, las mismas que fueron blisteadas en material ALU-ALU para su posterior estudio de estabilidad acelerada del producto terminado durante 6 meses demostrando una buena estabilidad del producto. En conclusión, las tabletas de Metilprednisolona 16 mg cumplen con los parámetros de calidad y USP 42 - 37 NF.

Palabras claves: Metilprednisolona 16 mg tableta, diseño, desarrollo, formulación, estabilidad acelerada.

## I. INTRODUCCIÓN

Se sabe desde hace décadas que la administración vía oral de fármacos es la más utilizada, su popularidad se atribuye a la aceptación del paciente, facilidad de administración, dosificación precisa, métodos de fabricación rentables y mejora de la vida útil del producto. Además de ser la vía preferida en el descubrimiento y desarrollo de nuevos candidatos a fármacos.

Las tabletas son formas farmacéuticas sólidas de administración unitaria, su desarrollo y uso se ha multiplicado debido a su fácil administración, forma y tamaño reducido; a diferencia de otras formas farmacéuticas pueden ser transportadas con facilidad. Se obtiene mediante compresión de granulados o mezclas en polvo de uno o más principios activos, con la adición de diversos excipientes con una función en la forma farmacéutica. En una tableta el principio activo es el responsable de ejercer la acción terapéutica, sin embargo, debe estar acompañado de otros componentes, denominados excipientes, todo esto con el fin de obtener una forma farmacéutica adecuada, que sea capaz de satisfacer los criterios de aceptación por parte del paciente, que mantenga la estabilidad fisicoquímica y, por último, pero no menos importante, que sea capaz de ser producida a escala industrial de manera que se obtenga un medicamento seguro y eficaz. Por otra parte, las tabletas son de elaboración compleja ya que deben cumplir con ciertos parámetros y atributos de calidad tales como: aspecto, uniformidad de peso, espesor, friabilidad, desintegración, identificación, disolución, valoración, etc., evaluaciones que junto con los estudios de estabilidad son necesarios para asegurar la identidad, potencia y pureza tanto de los ingredientes como de los productos formulados<sup>1-4</sup>.

La metilprednisolona es un glucocorticoide usado para para inhibir el sistema inmunológico y disminuir la inflamación. Las condiciones en las que se usa incluyen enfermedades de la piel, trastornos reumáticos, alergias, asma, ciertos cánceres,

esclerosis múltiple y terapia complementaria para la tuberculosis. Posee actividad mineralocorticoide mínima o nula, modula el metabolismo de carbohidratos, proteínas y lípidos, mantiene la homeostasis de líquidos y electrolitos, también controla o previene la inflamación controlando la tasa de síntesis de proteínas, suprimiendo la migración de leucocitos polimorfonucleares y fibroblastos, invirtiendo la permeabilidad capilar y estabilizando los lisosomas a nivel celular. El fármaco administrado por vía oral se absorbe entre una hora a dos horas, su duración en el organismo es de 30 a 36 horas, su distribución es de 0,7 a 1,5 L/Kg, se metaboliza ampliamente en el hígado y su tiempo de excreción principalmente es por orina como metabolitos<sup>5,6</sup>.

Este producto es comercializado internacionalmente por diferentes transnacionales farmacéuticas, entre las que se encuentra la firma Pfizer, la cual es propietaria del producto líder Medrol®, que se presenta en forma de tabletas.

Teniendo en cuenta la necesidad de enriquecer el arsenal terapéutico de Perú, se diseñó y desarrolló una formulación de tabletas de Metilprednisolona 16 mg que cumpliera con las especificaciones farmacéuticas requeridas por la USP 42 - 37 NF, además de establecer los parámetros de control de calidad del medicamento, evaluando su estabilidad química y física.

Por ello, el presente trabajo de investigación se ha realizado considerando los siguientes objetivos:

#### Objetivos Generales

- Diseñar y desarrollar una formulación de tabletas de Metilprednisolona 16 mg que cumpla con los parámetros de calidad y USP 42 – 37 NF.

#### Objetivos Específicos

- Diseñar una formulación de tabletas de Metilprednisolona 16 mg.
- Desarrollar una formulación de tabletas de Metilprednisolona 16 mg.

## II. MARCO TEÓRICO

### 2.1. Antecedentes

En el año 2020 en la República de China, Chen y Jie-Xin<sup>7</sup> demostraron la estabilidad y compatibilidad de succinato de sodio de metilprednisolona e hidroclicloruro de tropisetron en una inyección de cloruro de sodio al 0,9%. Para lo cual se obtuvieron soluciones comerciales de succinato de sodio de metilprednisolona e hidroclicloruro de tropisetron, y se diluyeron posteriormente con una inyección de cloruro de sodio al 0,9% hasta concentraciones finales de 0,4 y 0,8 mg/mL de succinato de sodio de metilprednisolona y 0,05 mg/mL de hidroclicloruro de tropisetron. Las muestras se evaluaron durante periodos de hasta 48 horas después del almacenamiento a 4°C con protección de luz y a 25°C sin protección de la luz. La compatibilidad física se determinó visualmente, mientras que la compatibilidad química se midió por cromatografía líquida de alta resolución (HPLC) y midiendo los valores de pH. Según el análisis por HPLC se demostró que el succinato de sodio de metilprednisolona y el hidroclicloruro de tropisetron en las diversas soluciones se mantuvo al 97% de las concentraciones iniciales o más durante el periodo de prueba. No se observaron cambios por precipitación física o pH en ninguna de las soluciones preparadas. Por lo tanto, concluyeron que la inyección de hidroclicloruro de tropisetron y la inyección de succinato de sodio de metilprednisolona en una inyección de cloruro de sodio al 0,9% son estables hasta 48 horas a 4°C y 25°C.

En China el investigador Zhou<sup>8</sup> en el año 2019 desarrolló el método de preparación de la inyección de suspensión de acetato de metilprednisolona. En la investigación de tipo explicativa, se determinó que 1 mL de suspensión contiene 40 mg de acetato de metilprednisolona, 15 mg de polietilenglicol 1500, 2 mg de polivinilpirrolidona K30, 1 mg de carboximetilcelulosa sódica, 1,94 mg de polisorbato 80, 6,8 mg de dihidrógeno fosfato de sodio, 1,42 mg de fosfato de hidrógeno disódico 9,16 mg de alcohol

bencílico y agua. En conclusión, la formulación cumple con lo solicitado por la Farmacopea China.

En un estudio de tipo descriptivo y experimental utilizando la calidad por enfoque de diseño, publicado el 15 de febrero del 2019 en la india, Nandhini y Rajalakshmi<sup>9</sup> desarrollaron una formulación de tabletas dispersables de metilprednisolona, eligiendo la forma micronizada del fármaco para mejorar su solubilidad y adherencia de los pacientes; compuesta por metilprednisolona 8,0%, lactosa 65,75%, Avicel PH102 20,0%, croscarmelosa sódica 1,50%, dióxido de silicio coloidal 1,50%, aspartame 1,75% y magnesio estearato 1,0%. Las tabletas se prepararon mediante un método de compresión directa eligiendo la forma micronizada del fármaco y se evaluaron las formulaciones para el estándar de tabletas dispersables. Los resultados mostraron que no hay interacciones medicamento-polímero significativas en los estudios de compatibilidad de fármacos y excipientes mediante espectroscopia infrarroja. En conclusión, el estudio indica que la formulación de tabletas dispersables de metilprednisolona utilizando el enfoque de calidad por diseño es un método de desarrollo de formulación prometedor.

El 12 de julio del 2018 se publicó un estudio en la india, por los mismos Doctores. Nandhini y Rajalakshmi<sup>5</sup>, donde se desarrolló y evaluó formulaciones de tabletas dispersables de metilprednisolona, con el objetivo de mejorar la solubilidad del principio activo se eligió la forma micronizada y además se mejoró la adherencia del paciente. La investigación fue de tipo descriptivo y experimental. Se prepararon tabletas dispersables de metilprednisolona por método de compresión directa usando una forma micronizada del fármaco. La concentración de estearato de magnesio y superdesintegrantes tales como la croscarmelosa sódica y sodio almidón glicolato se modificaron y la concentración de los otros excipientes se mantuvo constante. Las tabletas dispersables formulados se evaluaron para determinar la uniformidad y tiempo de dispersión, el volumen y tiempo de humectación, el tiempo de desintegración, el perfil de disolución *in vitro*, y la relación de absorción de agua. Los resultados mostraron que no hay interferencias significativas de fármaco-polímero. La fórmula 3 (F3) que contiene croscarmelosa sódica mostró propiedades micrométricas superiores junto con un excelente tiempo de desintegración de 45 segundos y 100 % de liberación del fármaco en 20 minutos *in vitro*, en comparación con otras formulaciones. El estudio de estabilidad sobre la formulación optimizada de F3 mostró



que no hay cambios significativos durante el período de estudio, por lo tanto, era estable. Se concluyó que para una mejor adherencia al tratamiento del paciente y la reducción de los costos de desarrollo de micronización, la adición de superdesintegrantes resulta ser la mejor opción.

Orellana<sup>10</sup> realizó un trabajo de investigación en el año 2017, sobre el “Diseño de una formulación de tabletas de quitina y ranitidina por compresión directa.” Se inició realizando el control de calidad de la materia prima, para luego diseñar cinco formulaciones que serán elaboradas por compresión directa. Para garantizar la calidad del producto terminado, se consideraron los parámetros de: uniformidad de contenido, resistencia a la fractura, friabilidad, disgregación y velocidad de disolución. Se evaluó la estabilidad del producto cumpliendo los parámetros físicos, químicos, biológicos y microbiológicos. En conclusión, se diseñó una forma farmacéutica sólida de quitina y ranitidina por compresión directa, ya que la quitina tiene propiedad de alta compresibilidad.

En Estados Unidos se patentó en el año 1987 por los investigadores Coenraad y Gerad<sup>11</sup>, el desarrollo de Metilprednisolona 100 mg tableta, determinando el tipo y concentraciones de almidones de carboximetilo en la biodisponibilidad, basados en la búsqueda de un agente farmacéutico de disolución rápida. La composición farmacéutica de la presente invención, la tableta comprimida, se elabora siguiendo procedimientos conocidos, en particular la masa húmeda y recalcar que el uso del almidón modificado (carboximetil almidón de sodio) fue mayor al 10% (25 - 35%), manufacturándose de la siguiente manera: se granula la metilprednisolona, almidón modificado, lactosa y la celulosa microcristalina con agua, se tamiza por malla N° 6, se seca en un horno ventilado a 45 - 55°C por 12 a 20 horas aproximadamente, se pasa finalmente por malla entre 750 a 850 urnas y finalmente se lubrica con magnesio estearato. Se concluyó que la Metilprednisolona mediante el uso de concentraciones mayores al 10% de superdesintegrantes se formulan en un polvo con buenas propiedades de flujo y tabletas que se desintegran rápidamente proporcionando una liberación rápida de la sustancia farmacológicamente activa.

Los investigadores Solomun y Vujić<sup>12</sup> en el año 2010, examinaron el comportamiento de las sustancias farmacéuticas activas de metilprednisolona (en forma de succinato sódico de metilprednisolona) en forma farmacéutica terminada, es decir, polvo liofilizado para preparaciones inyectables. El objetivo era evaluar la estabilidad

química del succinato de sodio de metilprednisolona envasado en un vial de doble cámara, como un sistema de cierre de contenedor específico. Se monitorizó el efecto de diferentes parámetros: temperatura, humedad y luz. Se utilizó el método propuesto por la Farmacopea de Estados Unidos para determinar las concentraciones de metilprednisolona, como la suma de la concentración de ésteres de metilprednisolona (17-succinato de hidrógeno y 21-succinato de hidrógeno) y metilprednisolona libre. El método HPLC se utilizó para la evaluación de la estabilidad de la sustancia activa y la determinación de sustancias relacionadas. Se registraron cuatro productos de degradación principales. La temperatura tiene un impacto importante en el proceso de degradación con la aparición de 3 productos de degradación (impurezas B, C y D), mientras que la presencia de luz provocó un contenido creciente de impureza A. La identificación de las impurezas B, C y D se ha realizado utilizando espectroscopía de masas. Las tres sustancias son sustancias relacionadas con la metilprednisolona.

Pereyra<sup>13</sup> en el año 2017, en la Universidad Nacional Mayor de San Marcos realizó el diseño y desarrollo de claritromicina 500 mg tableta recubierta por el método de granulación seca activada por humedad – MADG, en la que se evaluaron las propiedades farmacotécnicas de los componentes de la formulación. Las tabletas fueron elaboradas mediante el método de granulación seca activada por humedad – MADG, evidenciando durante el proceso un buen desempeño (rendimiento y fluidez en la máquina) y conformidad de resultados tanto físicos como fisicoquímicos. Se desarrollaron tres formulaciones de las cuales solo se seleccionó una. A la fórmula seleccionada se le realizó tres ensayos pilotos, con la misma fórmula cualitativa. Se realizaron estudios de estabilidad acelerada y a largo plazo en dos materiales de empaque primario (blíster de aluminio PVC/PVDC incoloro y blíster de aluminio PVC/PVDC ámbar). Así mismo, se utilizó el concepto de los factores de similitud y diferencia respecto al producto de referencia, en lo que concierne a perfil de disolución. Finalmente, con los resultados obtenidos, tanto en el perfil de disolución como en los estudios de estabilidad, se concluyó que la formulación desarrollada para la claritromicina 500 mg tabletas recubiertas cumple con las especificaciones establecidas de la farmacopea de los estados unidos vigente (USP 37).

En el 2017, Velarde<sup>14</sup> realizó la investigación titulada "Evaluación de calidad en la formulación de quetiapina fumarato 200 mg en tabletas recubiertas, en el laboratorio de naturales y genéricos, Arequipa ,2016", con el objetivo de evaluar el proceso de

manufactura, controles en proceso y estudio de estabilidad acelerada, investigación de tipo descriptivo y experimental. Diseñó un proceso de fabricación acorde al principio activo y excipientes, tomando en cuenta sus propiedades físicas, químicas y microbiológicas, se realizaron tres ensayos con fórmulas cuali -cuantitativas diferentes para hallar la fórmula que cumpla con las especificaciones de calidad, una vez obtenida la fórmula adecuada se procedió a realizar tres lotes pilotos con dicha fórmula. Los resultados obtenidos presentan un producto de calidad y que satisfagan las necesidades de nuestros pacientes. En conclusión, la correcta formulación basada en calidad asegura que los pacientes reciban un tratamiento exitoso.

Calapuja<sup>15</sup> investigó la formulación y desarrollo de tabletas de telmisartán 80 mg y su relación con el cumplimiento de estándares de calidad según farmacopea americana, en la ciudad de Arequipa, con el objetivo de formular y desarrollar tabletas de telmisartán 80 mg que cumplan con los estándares de calidad según la farmacopea americana, la investigación fue de tipo descriptivo y experimental. Se desarrollaron tres ensayos, donde el ensayo III cumple con los estándares de calidad, una vez obtenido los resultados del ensayo, se desarrolló los lotes pilotos con dicha fórmula. Los resultados obtenidos afirman que los pilotos elaborados cumplen con controles en proceso, fisicoquímicos y estabilidad acelerada. En conclusión, se formularon y desarrollaron tabletas de telmisartán 80 mg, que cumple con los estándares de calidad según la farmacopea americana (USP 37).

En un estudio realizado por Molina y Ramirez<sup>16</sup> en el año 2007, plantearon como objetivo obtener una formulación para una forma farmacéutica correspondiente a tabletas de Diltazem 60 mg por compresión directa que cumpla con las especificaciones de acuerdo con la farmacopea americana 29. Se desarrolló una preformulación de Clorhidrato de Diltiazem 60 mg, en la que se evaluó las propiedades tanto del principio activo como de los posibles excipientes a ser usados. Los comprimidos fueron elaborados mediante el método de compresión directa, considerando durante el proceso propiedades físicas tales como dureza y friabilidad. Se preparó dos ensayos piloto con la misma fórmula cuali – cuantitativa, a ambos se realizaron estudios de estabilidad acelerada en dos materiales de empaque primario (aluminio blíster PVC ámbar de 250 micras y PVC/PVDC ámbar de 250/60 micras). De acuerdo con los resultados obtenidos en el estudio de estabilidad se procedió con la monitorización de la fabricación de los lotes a nivel industrial y el ingreso de uno de

ellos para estudios de estabilidad acelerada, para lo cual se usó el empaque primario aluminio blíster PVC ámbar de 250 micras. Así mismo, para demostrar la similitud y diferencia respecto a un producto de referencia, en lo que concierne a perfil de disolución como lo estudios de estabilidad realizados, se concluyó que la formulación desarrollada para Diltiazem 60 mg tableta cumple con las especificaciones establecidas en las monografías oficiales vigentes.

Breña<sup>17</sup> en el año 2005, en la Universidad Nacional Mayor de San Marcos realizó un estudio descriptivo y experimental sobre diseño y desarrollo de una formulación para Gemfibrozilo 600 mg tableta recubierta. Trabajó evaluando tres formulaciones, una realizada por compresión directa y dos por granulación húmeda, de las cuales se ha seleccionado la formulación que cumple los parámetros establecidos dosaje, disolución y los factores de diferencia y similitud, estos factores fueron determinados a través de la comparación del perfil de disolución con respecto al producto innovador. Se realizó el estudio de estabilidad acelerada ( $40\text{ }^{\circ}\text{C} \pm 2\text{ }^{\circ}\text{C}$ / 75% de humedad relativa), estabilidad a largo plazo ( $25\text{ }^{\circ}\text{C} \pm 2\text{ }^{\circ}\text{C}$ /  $60\% \pm 5\%$  de humedad relativa) y estabilidad intermedia ( $32\text{ }^{\circ}\text{C} \pm 2\text{ }^{\circ}\text{C}$ /  $65\% \pm 5\%$  de humedad relativa) de la formulación que cumplió las especificaciones anteriormente mencionados, en dos tipos de empaque primario (blíster de Aluminio y PCV 250  $\mu\text{m}$  y 300  $\mu\text{m}$ ) y al producto de referencia, los periodos que se determinaron para realizar los análisis fueron al iniciar el estudio de estabilidad (tiempo inicial), a los 3 meses, 6 meses y en el caso de la estabilidad a condiciones ambientales hasta los 12 meses. La metodología utilizada para el análisis fisicoquímico se basó en la Farmacopea de los Estados Unidos (USP 26 – 21NF) y la Farmacopea Británica (BP 2003) y el análisis microbiológico de basó en la European Pharmacopia cuarta edición 2002, los análisis que se realizaron en los distintos periodos de tiempo a las muestras sometida a estabilidad fueron pruebas fisicoquímicas tales como: descripción, peso promedio, dureza, humedad, desintegración, disolución, dosaje y uniformidad de dosis. Finalmente, por medio del estudio comparativo de los datos obtenidos del estudio de estabilidad en comparación con el producto de referencia se determinó fehacientemente que la formulación seleccionada para Gemfibrozilo 600 mg tableta recubierta cumple con todos los parámetros de calidad establecidos por las farmacopeas oficiales de referencias a temperatura de almacenamiento de  $25\text{ }^{\circ}\text{C}$  e inclusive a  $32\text{ }^{\circ}\text{C}$ .

## **2.2. Diseño de la formulación de un medicamento**

Las preparaciones y formulaciones de los medicamentos son una preocupación científica que se ha ampliado considerablemente para el logro de objetivos que pueden resumirse en la obtención de preparados farmacéuticos eficaces, seguros y de menor costo<sup>18</sup>.

El diseño también denominado preformulación de productos farmacéuticos implica los estudios de las propiedades físicas, químicas, analíticas y farmacéuticas relacionadas con el principio activo y proporciona una idea sobre la modificación adecuada para mostrar un mejor rendimiento<sup>19</sup>. Por tanto, el diseño es un enfoque para la generación de la formulación farmacéutica que utiliza el conocimiento y la aplicación del área de farmacotécnica, toxicología, bioquímica y química analítica<sup>20</sup>. Los estudios de diseño son muy útiles para predecir posibles problemas en el desarrollo de la fórmula y a la vez nos sirve para identificar los métodos de fabricación más apropiados<sup>21</sup>.

También implica la selección de los excipientes en base a la función que cumple en la formulación de la forma farmacéutica, la determinación de la proporcionalidad para el uso de los mismos y la metodología de producción, para el cual es necesario el conocimiento de las propiedades fisicoquímicas, farmacotécnicas de los excipientes. Así mismo se desarrollan estudios de estabilidad (tipo I) para identificar los productos de degradación y mezclas binarias para determinar incompatibilidades.<sup>22,23</sup>

Liberman H, Lachman L y Schwartz J. definen que el objetivo del diseño de la formulación es recolectar informaciones teóricas y prácticas con respecto al principio activo de manera que sirva para el desarrollo de la formulación. En una forma farmacéutica el principio activo o ingrediente farmacéutico activo (IFA), es el responsable de la actividad farmacológica, sin embargo, el principio activo, en la mayoría de los casos, debe estar acompañado de componentes auxiliares denominados excipientes, para así obtener una fórmula farmacéutica que cumpla con las especificaciones de calidad, que mantenga la estabilidad física y química y, por último que sea capaz de ser producida y reproducida a escala industrial de manera que se obtenga un medicamento seguro y eficaz<sup>11</sup>.

Es decir, el diseño consta de tres etapas: la primera es la caracterización del principio activo, la segunda es la estabilidad del principio activo y la última es la compatibilidad de principio activo con los excipientes.

### **2.2.1. Caracterización del principio activo**

La caracterización del principio activo no puede ser tan completa como uno podría desear sino más bien se compone de la selección de los parámetros más importantes para la formulación a desarrollar, los más destacados están los datos de aspecto, forma, tamaño de partícula, densidades, solubilidad y estabilidad.<sup>20</sup>

- a) El aspecto y la forma de las partículas de la materia prima son características fundamentales ya que con estos datos podemos determinar el comportamiento en una mezcla futura.
- b) El tamaño de partícula es dato fundamental para el desarrollo de nuevos medicamentos ya que esta característica puede influenciar en la liberación del principio activo (a mayor tamaño mayor tiempo de disolución) y en la fluidez de la mezcla (las muestras micronizadas presentan una fluidez extremadamente pobre).
- c) Las densidades muestran el volumen que ocupa la materia prima en un espacio determinado.
- d) La solubilidad de un fármaco es factor crítico para determinar su utilidad, gracias a ello se tiene una idea de la cantidad disponible para la absorción<sup>24</sup>.

La solubilidad se define como la cantidad de soluto que se disuelve en determinada cantidad de disolvente bajo condiciones específicas.

A partir del conocimiento adquirido de la caracterización servirá posteriormente en el desarrollo de la forma farmacéutica.

### **2.2.2. Compatibilidad del principio activo con los excipientes.**

Los excipientes y concentración en una formulación se seleccionan basándose no solo en su funcionalidad, sino también en la compatibilidad del principio activo y los excipientes. La compatibilidad del principio activo con los posibles excipientes son datos muy importantes para el desarrollo de un medicamento de calidad. Una incompatibilidad puede definirse como una interacción indeseable del principio activo con uno o más componentes de una formulación, que provoca cambios en las propiedades físicas, químicas, microbiológicas o terapéuticas de la forma farmacéutica. Los estudios de compatibilidad también llamados mezclas binarias se realizan principalmente para predecir la incompatibilidad potencial del principio activo en la forma farmacéutica final. Estos estudios también proporcionan una justificación

en la selección de excipientes y sus concentraciones en la formulación , tal y como se exige en las solicitudes reglamentarias<sup>25</sup>.

Una incompatibilidad en la forma farmacéutica puede dar lugar a cualquiera de los siguientes cambios<sup>26</sup>:

- Pérdida de las propiedades mecánicas de la tableta, por ejemplo, la dureza de la tableta
- Cambios en el rendimiento de la disolución.
- Disminución de la potencia.
- Aumento de los productos de degradación.

### **2.2.3. Estabilidad del principio activo**

Los estudios de degradación son un aspecto importante en la evaluación de la estabilidad de los fármacos candidatos antes de la formulación. Estos experimentos tienen como objetivo ayudar al desarrollo posterior de la formulación mediante la evaluación de las propiedades intrínsecas de estabilidad de un candidato a fármaco de manera oportuna, aplicando deliberadamente una tensión para provocar la degradación<sup>25</sup>.

Para cumplir este propósito, los científicos de la preformulación inducen la degradación de los materiales de prueba, variando algunos parámetros tales como: aumentando la temperatura, incrementando la humedad cuando es pertinente (por ejemplo, estabilidad química y física en estado sólido), sometiendo los materiales a fuerzas de tensión o compresión (por ejemplo, estabilidad física en estado sólido), exponiendo los materiales de prueba a diversas condiciones de pH o a luz visible ultravioleta (UV) intensa (por ejemplo, fotoestabilidad) o añadiendo otros reactivos (por ejemplo, ácidos, bases y peróxidos). Los estudios de degradación forzada se describen a veces como pruebas de estrés, y también se realizan para apoyar el desarrollo de métodos analíticos<sup>25</sup>.

Los medios térmicos, fotolíticos, oxidativos e hidrolisis sea acida ó alcalina, son los mecanismos más frecuentes que van a producir la degradación de los principios activos<sup>21</sup>.

La identificación y notificación temprana de posibles problemas de contaminantes e impurezas en las tabletas es importante para proporcionar medicamentos nuevos y seguros<sup>27</sup>.

### **2.3. Desarrollo de la formulación de medicamentos**

El principal objetivo es identificar y analizar el comportamiento de los principios activos, excipientes y proceso de fabricación, con la finalidad de obtener un producto de calidad, para lo cual se tiene que conocer los atributos de calidad y parámetros de calidad<sup>15</sup>.

- a) Atributo de calidad: son propiedades o características físicas, química, biológicas o microbiológicas que deben estar dentro de un límite, rango o distribución adecuada para asegurar la calidad deseada del producto.
- b) Parámetro de calidad: son valores cuya variación tiene un impacto en la calidad del producto.

Con los datos obtenidos en la fase de diseño, se desarrolla la formulación y los procesos a seguir para la obtención de la forma farmacéutica. Tras los estudios preliminares de las características fisicoquímicas del principio activo (descripción, solubilidad, polimorfismo, granulometría, impurezas, estabilidad, compatibilidad) empieza la fase de desarrollo, es decir realizar estudios exigidos para que la combinación entre el principio activo y excipientes resulte un producto con las características requeridas<sup>17</sup>.

Para el desarrollo de tabletas se tiene que estudiar el comportamiento de la formulación desde el punto de vista farmacotécnico, a través del análisis del granulado, mediante los estudios de: ángulo de reposo, índice Carr, granulometría, dureza del núcleo, friabilidad, desintegración y desde el punto de vista fisicoquímico, a través la identificación, disolución, valoración, uniformidad de dosis, impurezas, estudios de estabilidad. Uno de los requisitos que determina el tipo de proceso de manufactura es la dosis ya que a dosis relativamente bajas de principio activo pueden ser fabricadas mediante la compresión directa, a dosis mayores pueden ser fabricados mediante la granulación, ya sea seca o húmeda. De la elección del proceso de manufactura dependerá la selección de los excipientes adecuados para el desarrollo de la formulación<sup>16,28</sup>.

El desarrollo de la formulación es un conjunto de conocimientos y operaciones empleados cuando se mezclan, asocian o condicionan ingredientes de origen natural o sintético, para obtener un producto comercial caracterizado por su función de uso y su aptitud para satisfacer las especificaciones preestablecidas. Entre los constituyentes de una fórmula, se distinguen al principio activo que cumplen con la



actividad farmacológica y a los excipientes de la formulación que integran cumpliendo una función para la obtención de la forma farmacéutica<sup>15</sup>.

También Wells, afirma que la formulación farmacéutica desempeña un papel importante en el suministro de un fármaco al cuerpo. El beneficio clínico de una molécula de la droga de esta manera se puede optimizar mediante la entrega de la cantidad adecuada al sitio correcto en el momento adecuado<sup>15</sup>.

### **2.3.1. Formas farmacéuticas sólidas**

#### **a) Tabletas**

Las tabletas son formas farmacéuticas sólidas de dosificación unitaria, obtenidas por compactación de granulados o de mezclas pulverulentas de uno o más principios activos, con la adición, en la mayoría de los casos, de diversos excipientes<sup>1</sup>. La compactación se realiza con altas presiones, utilizando punzones de acero con una amplia variedad de tamaños y formas, dependiendo del diseño de los punzones.

Las tabletas son formas farmacéuticas sólidas, que contienen al principio activo, con diluyentes, aglutinantes, desintegrantes, lubricantes, pueden estar presentes colorantes y saborizantes, y que se preparan por métodos de compresión o de moldeado<sup>2</sup>.

Las tabletas son las formas farmacéuticas que más se administran debido a que presentan exactitud de dosis; es de fácil administración, transporte, almacenamiento, identificación y fabricación a gran escala. Toda tableta debe poseer una serie de requisitos que indiquen un nivel de calidad óptimo, tales como la exactitud en la dosificación del principio activo, estabilidad, biodisponibilidad adecuada, etc<sup>3</sup>.

Las tabletas son de elaboración compleja, cada tableta debe contener una cantidad de sustancia activa, presentar uniformidad de peso, espesor, aspecto, deben de ser suficientemente compactos para resistir manipulaciones y transportes posteriores y por otra parte capaces de disgregarse una vez administrados con el objeto de liberar rápidamente la sustancia activa<sup>4</sup>.

#### **2.3.2. Composición de tabletas**

Las tabletas contienen uno o más principios activos acompañados con excipientes que tengan una función en la forma farmacéutica, llamados a veces coadyuvantes<sup>1</sup>. Cada componente de la fórmula contribuirá cumpliendo diferentes funciones, que depende de la concentración, el momento de incorporación, la variedad elegida o la manipulación previa a la que son sometidos.

### **a) Principio activo**

El principio activo es la sustancia química o mezcla de sustancias relacionadas, de origen natural, biogénico, sintético o semisintético que, posee una actividad farmacológica que se emplea en la medicina<sup>29</sup>.

### **b) Excipientes.**

El excipiente es la sustancia distinta al principio activo que ha sido evaluado apropiadamente, que es incluido en una formulación como auxiliar del proceso durante la manufactura, así mismo soporta, protege o incrementa la estabilidad y biodisponibilidad del medicamento<sup>30</sup>.

Los excipientes son componentes que se agregan intencionalmente a la formulación de una forma farmacéutica, para ello deben poseer ciertas características físicas y mecánicas como la fluidez adecuada, cohesividad y lubricación.<sup>2</sup> Se usan prácticamente en todos los medicamentos y son esenciales para la fabricación y el desempeño del producto. Por tanto, la fabricación exitosa de un producto robusto requiere del uso de excipientes y procesos de fabricación bien definidos que entreguen constantemente un producto de calidad.<sup>31</sup>

Los excipientes en una formulación tienen funciones específicas e influyen en algunos casos sobre la liberación de la droga. Así encontramos excipientes que permiten obtener una tableta de tamaño razonable, llamados diluyentes, excipientes que impiden la adhesión a los punzones, llamados lubricantes; excipientes cuyo fin es facilitar la disgregación en un medio acuoso para permitir la liberación de la sustancia activa, llamados disgregantes, entre otros.<sup>30</sup>

La USP 42, clasifica a los excipientes por su categoría funcional de la siguiente manera:<sup>31</sup>

- a. Diluyentes: Son componentes inertes cuya función es incrementar el volumen o el peso de la forma farmacéutica. Se selecciona en función a sus características y propiedades farmacotécnicas (compresión, solubilidad, capacidad absorbente, etc.). Los diluyentes más utilizados son: Lactosa, celulosa microcristalina, almidón, calcio fosfato dibásico, etc.
- b. Aglutinantes: Componentes con la función de facilitar la aglomeración de polvos en gránulos y aumentar la resistencia a la ruptura de los comprimidos, pero pueden reducir el tiempo de disolución. La incorporación a la formulación generalmente es en solución para garantizar una distribución homogénea,

aunque también pueden utilizar en seco. Los aglutinantes más utilizados son: Polivinilpirrolidona K30 (PVP-K30), Hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC), polietilenglicol 6000 (PEG-6000), gelatina, almidón, etc.

- c. Desintegrantes: Son componentes cuya función es desintegrar la forma farmacéutica sólida en pequeñas unidades para permitir que el principio activo se disuelva con mayor rapidez. Cuando los desintegrantes entran en contacto con el agua o fluido intestinal o estomacal, actúan por hinchamiento o por erosión, esto ocasiona que la estructura de las tabletas se rompa y se desintegren. Los desintegrantes más comunes son: Crospovidona, croscarmelosa sódica, almidón, sodio almidón glicolato, etc.
- d. Lubricante: Es un componente, cuya función es de reducir las fuerzas de fricción entre partículas y superficies de contacto metálicas del equipo de fabricación, tales como punzones, matrices, distribuidora, etc. Los lubricantes más usados son: Magnesio estearato, estearil fumarato sódico, ácido esteárico, etc.
- e. Deslizantes: Cuya función es promover la fluidez y reducir la aglomeración de polvos permitiendo así la buena distribución en las matrices. El deslizante más usado es el dióxido de silicio coloidal.
- f. Colorante: Se incorporan a la formulación con el fin de producir una apariencia distintiva que se puede usar para diferenciar un producto o para proteger los componentes fotolábiles,

Aunque se ha usado el término “inactivo o inerte” para estos insumos, es cada vez más evidente que hay una importante relación entre las propiedades de los excipientes y las formas farmacéuticas que los contienen. El diseño de las formas farmacéuticas demuestran un impacto sobre la estabilidad, la biodisponibilidad y el proceso de preparación de las formas farmacéuticas<sup>32</sup>.

### **2.3.3. Métodos de obtención de tabletas**

Las tabletas se fabrican comúnmente por el método de la granulación húmeda, granulación en seco y por compresión directa, así se puede considerar que estos métodos consisten en una serie de pasos o etapas denominados operaciones unitarias, tales como: pesaje, molienda, mezcla, granulación, secado, compactación.

#### **a) Granulación húmeda**

Es uno de los métodos de fabricación de tabletas, que consiste básicamente en la aglomeración de partículas; consta de las siguientes operaciones unitarias: mezcla,

aglomeración, granulado, secado, tamizado, mezcla final y compresión<sup>33</sup>. Este proceso involucra el mezclado de polvos secos en presencia del líquido denominado solución aglutinante, para formar la aglomeración de polvos, de esa forma se disminuye la segregación, la presencia excesiva de polvos finos y mejora la fluidez de la mezcla garantizando un correcto llenado de las matrices en el proceso de tableteado<sup>34,35</sup>.

#### Ventajas

- Se da la formación de gránulos y mejora la fluidez de la mezcla.
- Distintas variedades de polvo pueden ser procesados obteniendo una mezcla uniforme y con optimas propiedades de flujo.
- Evita la segregación de la mezcla.

#### Desventajas

- Presenta numerosos y largos operaciones unitarias durante su proceso.
- Elevado mano de obra y consumo de energía.
- No apto para principios activos sensibles al calor y a los solventes.
- Pueden existir puntos negros por fricción al momento de tamizar.
- Determinar el tiempo de amasado y secado.

#### **b) Granulación en seco**

La granulación seca es un método que consiste en aglomerar mezclas pulverulentas a altas presiones produciendo fuerzas de enlace en la superficie del sólido y aumentado el área superficial de este, se dan por compresión o por compactación de rodillos en forma de tabletones o briquetas respectivamente, las cuales son trituradas y tamizadas obteniéndose gránulos de tamaño uniforme y de mejor compactación, la finalidad de este método es obtener una mezcla que presente mejor flujo, extracción del aire interior y lo más importante es que tenga un tamaño de partícula uniforme. Este proceso requiere de las siguientes operaciones unitarias: mezcla, precompresión, trituración, tamizado, mezcla y compresión. El proceso es continuo y no requiere de procesos de secado o amasado<sup>33</sup>. La mayoría de las formulaciones por este método precomprimen el principio activo con el mínimo de lubricante y desintegrante por que el principio activo ocupa la mayor parte del volumen final de la tableta. Este método se utiliza en productos sensibles a la humedad y calor o simplemente no se puede comprimirse, como ejemplo tenemos a los productos

efervescentes, entre otros donde la migración de humedad afecta al principio activo y a los colorantes<sup>13</sup>.

#### Ventajas

- Se puede aplicar para principios activos sensibles a la humedad o a temperaturas elevadas.
- Requiere menos equipos y espacios que la granulación húmeda.
- Mejora las propiedades de flujo de los polvos por la formación de gránulos.

#### Desventajas

- En algunos productos produce mucho polvo fino.
- La presión requerida para conseguir la granulación prolonga el tiempo de disolución.
- La cantidad de lubricante puede prolongar el tiempo de disolución.
- Puede haber presencia de metal en la mezcla por la ruptura de mallas.
- Puede existir puntos negros por fricción.

### **c) Compresión directa**

Este método es el proceso ideal para la elaboración de tabletas por su simplicidad y por el bajo costo. Actualmente se estima que más de la mitad de las tabletas producidas en el mundo se hacen por este método<sup>36</sup>.

Es un método más fácil de manufacturar para la obtención de tabletas que generalmente consiste en las siguientes operaciones unitarias: el tamizado, la mezcla y la compresión, en la cual la mezcla de los polvos (principio activo y excipientes) poseen buenas propiedades de flujo y se compriman adecuadamente obteniéndose así las tabletas deseadas. Este método está limitada por las propiedades farmacotécnicas de los polvos<sup>37</sup>.

#### Ventajas

- Menor número de procesos unitarios, por lo tanto, menor tiempo de manufactura.
- Menor costo de manufactura, energía y tiempo.
- Factible para todo tipo de principio activo.
- La manufactura del proceso hace que las validaciones sean más sencillas.
- El tiempo de disolución del fármaco es menor.

- El tiempo de absorción es más rápida debido a que se disgrega en partículas iniciales.

#### Desventajas

- Se necesita un adecuado tamaño y distribución de partículas entre el principio activo y los excipientes para que no ocurra segregación, lo que se podría traducirse en problemas de uniformidad.
- Es difícil aplicar esta técnica a medicamentos de alta dosis.
- Debido a que el proceso se realiza en seco, se produce gran cantidad de polvo y se generan cargas electrostáticas, lo que puede originar una distribución no uniforme del activo en la tableta final.
- Los costos de los insumos son mayores a los empleados en otros procesos.

Es importante que las mezclas obtenidas por cualquiera de los métodos posea excelentes propiedades de flujo y deslizamiento lo cual permite un correcto llenado a la matriz y así obtener comprimidos deseables; para ello debe de realizarse controles de las propiedades farmacotécnicas de la mezcla<sup>33</sup>.

#### **2.3.4. Propiedades farmacotécnicas de los polvos**

Las propiedades farmacotécnicas de los polvos o granulados a comprimirse son fundamentales a fin de poder observar los posibles problemas que puedan presentarse durante el proceso de compresión, estos datos nos brindarán información muy valiosa<sup>38</sup>.

##### **a) Distribución granulométrica**

La distribución granulométrica de la mezcla a comprimir es un parámetro que influye en las propiedades reológicas y en las características finales de las tabletas, la granulometría adecuada depende del tamaño y del peso de la tableta, pero en todo los casos se requiere la presencia de polvo fino ya que reduce la porosidad y mejora la capacidad de deslizamiento<sup>33</sup>.

##### **b) Densidad aparente**

La densidad aparente es la relación entre el volumen comprendido por el peso de la mezcla, incluyendo los poros internos y externos y los espacios interparticulares del polvo<sup>39</sup>.

De la misma forma Brittain HG (1995) afirma que la densidad aparente de un polvo se calcula como la relación que existe entre la masa del polvo y el volumen que ocupa

este cuando es vertido en el interior de un recipiente sin la aplicación de presión o cualquier otro factor. El volumen aparente, incluye los espacios que existen entre las partículas. Cuando la densidad aparente de una sustancia no es la adecuada se puede modificar este parámetro por reducción del tamaño de partícula o mediante la incorporación de sustancias con buenas características<sup>38,39</sup>.

Si el polvo o granulado tiene una densidad aparente muy baja, es muy probable que presente porosidad, laminado, variación de peso, más si se trata de elaborar tabletas menores a 9.0 mm de diámetro.

#### **c) Densidad compactada**

Es el volumen ocupado por las partículas tras la máxima reducción de estos espacios interparticulares, por acomodamiento por vibración, pero aún persiste la presencia de poros internos<sup>38</sup>.

También es llamado polvo vibrado o tap density, es la densidad más alta que puede alcanzar un polvo. Se obtiene cuando el polvo es vertido en una probeta mediante vibración hasta que el volumen que ocupa permanece constante<sup>31,39</sup>.

#### **d) Índice de Hausner**

El índice de Hausner es un control indispensable ya que puede predecir las propiedades de flujo de un polvo el cual se calcula en relación a la densidad aparente y la densidad compactada<sup>40</sup>.

Fórmula:

$$\text{Índice de Hausner} = \frac{\text{Densidad aparente}}{\text{Densidad compactada}}$$

#### **e) Compresibilidad o índice de Carr**

El índice e Carr es un indicador que refiere a la capacidad de las sustancias pulverulentas para compactarse, el cálculo numérico es la relación de densidades aparentes de la masa sin compactar y compactada<sup>40</sup>.

Según la siguiente expresión:

$$\text{Índice de Carr} = \frac{\text{Densidad aparente} - \text{Densidad compactada}}{\text{Densidad compactada}}$$

#### **f) Humedad**

El contenido de humedad de una mezcla pulverulenta influye sobre sus propiedades reológicas como características de flujo, compresión y consolidado de granulado, por lo tanto, es un parámetro muy importante durante el proceso de compresión; y la estabilidad de sus componentes<sup>33</sup>.

#### **g) Ángulo de reposo**

El control del ángulo de reposo se utiliza en diversas ramas de la ciencia para determinar las propiedades de fluidez de los polvos a trabajar. Esta propiedad está relacionada con la fricción de las partículas o con la resistencia a la fluidez de las partículas entre sí. Según se ha demostrado que formulaciones con un ángulo de reposo entre 40 y 50 grados se ha fabricado con éxito<sup>14</sup>.

La determinación del ángulo de reposo se determina según método de la farmacopea USP, bajo la siguiente expresión:

$$\tan \alpha = \frac{\textit{Altura}}{0.5(\textit{Diámetro})}$$

Formulaciones con un ángulo de reposo entre 40° y 50° se han fabricado con éxito. Si el ángulo de reposo supera los 50°, el flujo es rara vez aceptable para fines de fabricación<sup>31</sup>.

#### **2.3.5. Parámetros de calidad**

Una tableta farmacéutica debe cumplir con ciertos estándares para afirmar que es un medicamento de calidad. Los principales criterios de calidad de cualquier fármaco en forma de dosificación son su seguridad, potencia, eficacia, estabilidad, aceptabilidad del paciente y cumplimiento normativo. La calidad de una tableta farmacéutica debe diseñarse desde la etapa de desarrollo del producto. En la etapa de diseño y formulación del producto se deben determinar las especificaciones físicas, químicas y biológicas que el producto debe cumplir para cumplir con los requisitos de calidad y se debe establecer el objetivo de calidad. Las pruebas de control de calidad en proceso están fuertemente relacionadas con la calidad del producto final porque los controles realizados durante la producción para monitorear y, si es necesario, ajustar el proceso para garantizar que el producto cumpla con sus especificaciones, son la



clave para obtener tabletas farmacéuticas de buena calidad. Los propósitos de las pruebas de calidad son producir un producto terminado perfecto al prevenir o eliminar errores en cada etapa de la producción. Una vez finalizado el proceso de fabricación, se realizan pruebas de control de calidad del producto terminado para los comprimidos farmacéuticos con respecto a la especificación de las farmacopeas con el fin de comprobar que los parámetros de calidad se encuentran dentro de los límites de aceptación o no<sup>3</sup>.

### **2.3.6. Disolución**

La prueba de disolución se aplica a tabletas y a capsulas con cualquier potencia, diseñados exclusivamente para disolución de medicamentos, además, los métodos para llevar a cabo la prueba son establecidos por la USP, otra farmacopea o técnicas propias. La prueba consiste en determinar la cantidad de principio activo que se disuelve, luego de someter 6 dosis a disolución con el respectivo método, el cual se establece: medio de disolución a 37 °C, aparato 1 o 2 (canastilla o paleta), velocidad de agitación en revoluciones por minuto y el tiempo de disolución, se filtra, se ajusta la concentración indicada en la farmacopea y se compara con un estándar a una concentración similar a la de las muestras, utilizando alguna técnica instrumental cuantitativa<sup>41</sup>.

#### **a) Prueba de disolución “in vitro” de medicamentos**

La prueba de disolución se aplica a tabletas y cápsulas con cualquier potencia, y se realiza en un equipo de disolución especial, diseñado exclusivamente para disolución de medicamentos; además, los métodos para llevar a cabo la prueba son establecidos por la USP u otra farmacopea en el caso de los productos oficiales y por las propias casas fabricantes, en el caso de productos no oficiales<sup>42</sup>.

La prueba consiste en determinar la cantidad de principio activo que se disuelve, luego de someter 6 dosis a disolución con el respectivo método, el cual establece: medio de disolución, tipo de medio de disolución a 37 °C, aparato 1 o 2 (canastas o paletas), velocidad de agitación (de las paletas o canastas en revoluciones por minuto) y el tiempo de disolución. Al finalizar el tiempo de prueba, se toma determinado volumen de muestra de cada uno de los vasos de disolución, se filtra, se ajusta la concentración a la indicada en la farmacopea y se comparan con un estándar a una concentración similar al de las muestras, utilizando alguna técnica instrumental cuantitativa que sea aplicable<sup>42</sup>.

## b) Especificación para la prueba

Según USP 42<sup>31</sup> y como se muestra en la tabla 8, la farmacopea establece como especificaciones que el porcentaje de principio activo disuelto (Q) en cada dosis ensayada, debe ser mayor o igual a  $Q + 5\%$ , donde Q es indicado por la farmacopea y puede variar entre un producto y otro (normalmente es 80%). Con sólo que una dosis no cumpla con lo especificado, deberán ensayarse 6 dosis más y de las 12 ensayadas en total, el promedio debe ser mayor o igual a Q y ninguna dosis debe ser menor a  $Q - 15\%$ . Si aún el producto no cumple, se ensayan 12 dosis más y de las 24 dosis en total, el promedio debe ser mayor o igual a Q, no más de dos dosis menores a  $Q - 15\%$  y ninguna menor a  $Q - 25\%$ .

Tabla 1. Especificaciones para la prueba de disolución de tabletas<sup>31</sup>.

<b>Etapas</b>	<b>Nº de dosis</b>	<b>Criterio de aceptación</b>
S1	6	Cada dosis $\geq Q + 5\%$
S2	6	Promedio (n=12) $\geq Q$ y ninguna dosis $< Q - 15\%$
S3	12	Promedio (n=24) $\geq Q$ , no más de 2 dosis $< Q - 15\%$ y ninguna $< Q - 25\%$

### 2.3.7. Estabilidades de medicamentos.

La administración de un medicamento no ocurre inmediatamente después de su desarrollo, primero deben realizarse los estudios de estabilidad correspondientes que nos asegurarán la eficacia terapéutica de los mismos. El propósito de un estudio de estabilidad es establecer el periodo de tiempo en el cual las propiedades de las sustancias y/o productos farmacéuticos se mantienen dentro de sus especificaciones bajo la influencia de una variedad de factores ambientales tales como la temperatura, humedad y luz. Los demás componentes de la formulación y sus envases, permitiendo determinar las condiciones de almacenamiento, periodo de reanálisis y un periodo de vida útil<sup>29</sup>.

La directiva sanitaria N° 031- MINS/DIGEMID V.01. Directiva que reglamenta los estudios de estabilidad de medicamentos establece con la finalidad del estudio de estabilidad el garantizar que los medicamentos que circulan en el mercado reúnan las condiciones de calidad, seguridad y eficacia durante su periodo de vida útil bajo condiciones de almacenamiento establecidas<sup>43</sup>.

Los estudios de estabilidad para el registro de medicamentos formulados en tabletas se pueden clasificar en acelerados, a largo plazo y de fotoestabilidad. Los primeros dos estudian la influencia de la temperatura y de la humedad y el tercero analiza el efecto que tiene la luz visible y la ultravioleta. A partir de los estudios acelerados se obtienen datos que nos permiten predecir el periodo de validez, establecer las condiciones óptimas de almacenamiento y transporte y además podemos identificar los productos de degradación. Los estudios a largo plazo se usan para confirmar que los datos obtenidos en los estudios acelerados son reales<sup>23</sup>.

### a) Diseño del estudio de estabilidad

Tabla 2. Condiciones generales de almacenamiento del estudio<sup>43</sup>.

Tipo de estudio	Condiciones de almacenamiento	Periodo mínimo	Frecuencia de análisis mínimo
Estabilidad acelerada	40°C ± 2°C / 75% ± 5 % HR	6 meses	0,3 y 6 meses ó 0,2,4,6 meses
Estabilidad a largo plazo	30 °C ± 2°C / 65% ± 5% HR	12 meses (*)	(**)

(\*) Para la inscripción y cambios en el Registro, estudio deberá cubrir un mínimo de 6 meses.

(\*\*) La frecuencia de análisis en la E.L.P. será como mínimo de la siguiente manera:

a) Productos con p.a. estables: 0, 6 y 12 meses y después una vez al año hasta el tiempo de vida útil.

b) Productos con p.a. inestables: 0, 3, 6, 12, 18, 24 meses y después una vez al año hasta el tiempo de vida útil.

## 2.4. Metilprednisolona

La metilprednisolona es un glucocorticoide que deriva de la prednisolona y tiene una mayor potencia que la prednisona. Fue descrito por vez primera a fines de la década de 1950. La metilprednisolona recibió la aprobación de la FDA el 24 de octubre de 1957<sup>44</sup>.

La metilprednisolona se presenta como un polvo cristalino blanco a prácticamente blanco, inodoro. Es escasamente soluble en alcohol, en dioxano y en metanol, ligeramente soluble en acetona y en cloroformo, y muy poco soluble en éter. Es prácticamente insoluble en agua. El nombre químico de la metilprednisolona es pregna-1,4-dieno-3,20-diona, 11,17,21 trihidroxi-6-metil-, (6 $\alpha$ , 11 $\beta$ )<sup>45</sup>. La fórmula estructural se representa a continuación:

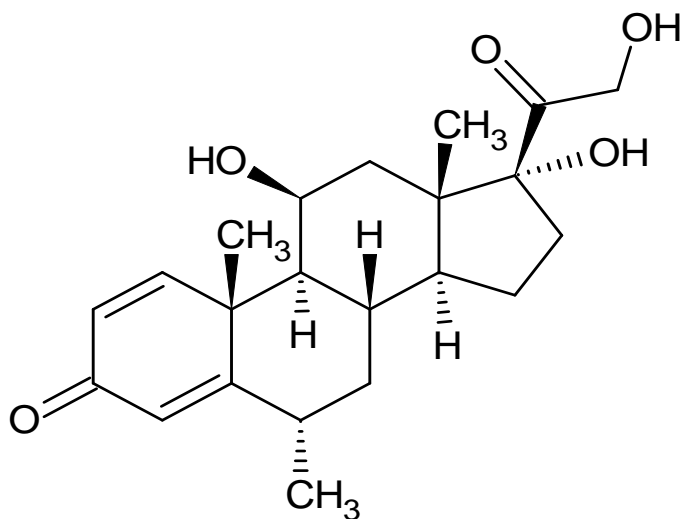


Figura 1. Estructura química de la metilprednisolona.

Tiene un peso molecular igual a 374,47 g/mol, no pierde más de 1,0% de su peso, pertenece a la clasificación biofarmacéutica II (baja solubilidad y alta permeabilidad)<sup>46</sup>. Según la USP 42 - 37 NF, la metilprednisolona contiene no menos de 97% y no más de 103% de C<sub>22</sub>H<sub>30</sub>O<sub>5</sub>, calculado con respecto a la sustancia seca. Con respecto al envasado y almacenamiento se debe conservar en envases impermeables y resistentes a la luz<sup>31</sup>.

La metilprednisolona es un corticoesteroide de 21 carbonos perteneciente a los glucocorticoides, en el anillo A presenta el grupo cetónico en el carbono 3 y doble enlace entre carbono 4 y 5 estos son imprescindibles para la actividad farmacológica, en el anillo C la presencia de OH en el carbono 11 es indispensable para las acciones antiinflamatorias y glucocorticoides, la doble ligadura entre los carbonos 1 y 2 y la metilación en el carbono 6 aumentan sus propiedades antiinflamatorias y glucocorticoides<sup>31,44,45</sup>.

#### 2.4.1. Rutas de degradación.

Las cetonas conjugadas son en su mayoría malos abstractores de hidrógeno. Estos pueden sufrir un rango posterior dependencia de la longitud de onda excitante (bastante común entre los glucocorticosteroides) reacciones de adición a 310 nm y reacciones de cicloadición a una radiación de 254 nm a 365 nm<sup>27</sup>.

La formación de la impureza se debe a la oxidación del carbono 21 de los glucocorticoides que implica la oxidación de Baeyer-Villiger que forma el grupo hidroxilo en un grupo aldehído<sup>47</sup>.

## 2.5. Características fisicoquímicas

### 2.5.1. Principio activo (IFA)

Polvo cristalino de color blanco. Prácticamente insoluble en agua, bastante soluble en etanol al 96%, poco soluble en acetona y en cloruro de metileno. Punto de fusión: 228 - 237°C. Rotación óptica: +83° (dioxano). Absorción UV máx.: 243 nm (etanol 95%). Aproximadamente 4 mg de metilprednisolona equivalen a la actividad antiinflamatoria de 5 mg de prednisolona<sup>48</sup>.

### 2.5.2. Excipientes

#### a) Lactosa monohidratada para compresión directa.

En estado sólido, la lactosa aparece como varias formas isoméricas, dependiendo de las condiciones de cristalización y secado entre ellas tenemos  $\alpha$ -lactosa monohidrato,  $\beta$ -lactosa anhidra y  $\alpha$ -lactosa anhidra. Las formas cristalinas estables de lactosa son  $\alpha$ -lactosa monohidrato,  $\beta$ -lactosa anhidra y  $\alpha$ -lactosa estable anhidra. La lactosa se presenta en forma de polvo o partículas cristalinas de color blanco a blanquecino. La lactosa es inodora y tiene un sabor ligeramente dulce; La  $\alpha$ -lactosa es aproximadamente un 20% tan dulce como la sacarosa, mientras que la  $\beta$ -lactosa es un 40% tan dulce. Es usado como portador de inhalador de polvo seco; coadyuvante de liofilización; aglutinante de tabletas; diluyente de tabletas y cápsulas<sup>49</sup>.

#### b) Celulosa microcristalina.

La celulosa microcristalina es una celulosa purificada parcialmente despolimerizada que se presenta como un polvo cristalino blanco, inodoro e insípido compuesto de partículas porosas. Está disponible comercialmente en diferentes tamaños de partículas y grados de humedad que tienen diferentes propiedades y aplicaciones. Presenta distintas funcionalidades dependiendo la concentración como: Adsorbente; agente de suspensión; diluyente de tabletas y cápsulas; desintegración de la tableta<sup>49</sup>.

Tabla 3. Usos de celulosa microcristalina<sup>49</sup>.

Uso	Concentración (%)
Adsorbente	20 - 90
Antiadherente	5 - 20
Diluyente	20 - 90
Desintegrante de tabletas	5 - 15

### c) Croscarmelosa sódica

La croscarmelosa sódica se presenta como un polvo blanco o blanco grisáceo inodoro, cuyo pH oscila entre 5,0 – 7,0 (en dispersión acuosa) y presenta una densidad de 0,529 g/cm<sup>3</sup>. Es usado como desintegrante de tabletas y capsulas<sup>49</sup>.

Tabla 4. Usos de croscarmelosa sódica<sup>49</sup>.

Uso	Concentración (%)
Desintegrante en capsulas	10 - 25
Desintegrante en tabletas	0,5 - 5,0

### d) Sodio lauril sulfato.

El lauril sulfato de sodio consiste en cristales, escamas o polvos de color blanco o crema a amarillo pálido que tienen una sensación suave, un sabor jabonoso, amargo y un ligero olor a sustancias grasas. Usado como tensioactivo aniónico; detergente; agente emulsionante; penetrante de la piel; lubricante para tabletas y cápsulas; Agente humectante<sup>49</sup>.

Tabla 5. Usos de sodio lauril sulfato<sup>49</sup>.

Uso	Concentración (%)
Emulsionante aniónico, forma bases autoemulsionantes con alcoholes grasos	0,5 – 2,5%
Detergente en champús medicinales	No menor del 10%
Limpiador de piel en aplicaciones tópicas	1,0%
Lubricante en tabletas	1,0– 2,0%
Agente humectante	1,0 – 2,0%

### e) Hidroxipropilmetilcelulosa

La hipromelosa es un polvo fibroso o granular blanco o cremoso, inodoro e insípido. Usado como material bioadhesivo; agente de recubrimiento; agente de liberación controlada; agente dispersante; potenciador de la disolución; agente emulsionante; estabilizador de emulsión; agente de liberación prolongada; agente filmógeno; agente espumante; coadyuvante de granulación; agente de liberación modificada; mucoadhesivo; agente modificador de la liberación; agente solubilizante; agente estabilizador; agente de suspensión; agente de liberación sostenida; aglutinante de tabletas; agente espesante; agente que aumenta la viscosidad<sup>49</sup>.

**f) Estearil fumarato de sodio**

El estearil fumarato de sodio es un polvo blanco fino con aglomerados de partículas planas de forma circular, de pH= 8,3 en solución al 5% y presenta una densidad entre 0,2 a 0,350 g/cm<sup>3</sup>. Usado como lubricante de tabletas y capsulas<sup>49</sup>.

### **III. MATERIALES Y MÉTODOS**

#### **3.1. Ubicación**

El presente trabajo de investigación se realizó en el Instituto Quimioterápico S.A. IQFARMA, en el área de investigación y desarrollo en la ciudad de Lima.

#### **3.2. Población**

La población está constituida por tabletas de metilprednisolona de 16 mg, que se elaboró en el área de investigación y desarrollo farmacotécnico del Instituto quimioterápico S.A. IQFARMA.

#### **3.3. Muestra**

405 tabletas de metilprednisolona 16 mg.

El muestreo se realizó de la siguiente manera: Para iniciar la toma de muestra se tuvo que verificar que la tableteadora esté trabajando con los parámetros establecidos. Se tomaron muestras al inicio, durante y al final del proceso de manera aleatoria con la finalidad de saber si el producto mantiene sus características durante todo el proceso. Al culminar el blistado de las tabletas se identificaron y se transportaron al área de estabilidad acelerada para sus correspondientes estudios.

#### **3.4. Procedimiento para recolección de datos**

##### **3.4.1. Diseño de tabletas de metilprednisolona 16 mg.**

Para diseñar la formulación de tabletas de metilprednisolona 16 mg se realizó la compra del principio activo micronizado, ya que según estudios anteriores es la forma que presenta resultados que cumplen con los parámetros de calidad, en especial con el ensayo de disolución, también se determinó las características fisicoquímicas (valoración y solubilidad) y las características farmacotécnicas (descripción, tamaño de partícula, densidades, índice de Hausner, índice de Carr, porcentaje de humedad, ángulo de reposo), según USP 42 – 37 NF. Los excipientes son componentes de casi



todas las formas farmacéuticas. La formulación exitosa de una forma farmacéutica sólida estable y eficaz depende de la selección cuidadosa de los excipientes, que se añaden para promover la liberación, la biodisponibilidad y protegerlo de la degradación. Según las revisiones bibliográficas los posibles excipientes que se pueden usar para el desarrollo de tabletas de metilprednisolona son: lactosa monohidratada, celulosa microcristalina, almidón de maíz, talco, dióxido de silicio coloidal, estearato de magnesio, croscarmelosa sódica, sodio lauril sulfato, estearil fumarato sódico, polivinilpirrolidona K30 e hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC). Con cada uno de estos excipientes se realizó estudios de compatibilidad con la finalidad de seleccionarlos para el desarrollo de la formulación.

#### **Estudios de compatibilidad**

La compatibilidad entre el principio activo y excipientes se realizó mediante espectrofotometría.

Los resultados se muestran en la tabla N°10.

### **3.4.2. Desarrollo de tabletas de metilprednisolona 16 mg**

#### **3.4.2.1. Fabricación de ensayos de tabletas de metilprednisolona 16 mg**

De acuerdo con el diseño de la formulación se desarrollaron 3 formulaciones, con el fin de evaluar el comportamiento, para ello se realizó mediante dos métodos, por compresión directa y por granulación húmeda (tabla 6).

#### **Manufactura de tabletas de metilprednisolona 16 mg tableta**

- a. Fórmula 1: se realizó una premezcla de metilprednisolona y croscarmelosa sódica y se tamizó por malla N°30. Se tamizó por malla N°30 lactosa monohidratada para compresión directa las cuales se incorporaron a la bolsa de polietileno (el tamaño de lote fue equivalente a 500 tabletas) y se mezcló durante 10 minutos. Finalmente se añadió estearil fumarato sódico como deslizante y lubricante.
- b. Fórmula 2: se realizó una premezcla de metilprednisolona, celulosa microcristalina PH 101, hidroxipropilmetilcelulosa 5 cP y sodio lauril sulfato se tamizó por malla N°100. Se tamizó croscarmelosa sódica por malla N°100 y lactosa monohidratada por malla N°30. Se incorporó a una bolsa de polietileno (el tamaño de lote fue equivalente a 500 tabletas) y se mezcló durante 10 minutos y por último se añadió estearil fumarato sódico como deslizante y lubricante.
- c. Fórmula 3: se mezclaron uniformemente en una bolsa de polietileno durante 10 minutos metilprednisolona, mitad de croscarmelosa sódica, mitad de celulosa

microcristalina PH 101 y lactosa monohidratada, la mezcla se granuló con solución acuosa de hidroxipropilmetilcelulosa 5 cP y sodio lauril sulfato hasta que se alcance el punto final de la granulación. El punto final de la granulación se juzgó manualmente. la masa formada se pasó por malla N°6, se secó a 60°C hasta obtener una humedad no mayor a 2.0% y se tamizó el granulado seco por malla N°30, dicho tamizado se mezcló con el resto de croscarmelosa sódica y celulosa microcristalina PH 101 durante 10 minutos y por último se añadió estearil fumarato sódico como lubricante y deslizante.

Tabla 6. Formulaciones ensayadas durante el desarrollo de tabletas de metilprednisolona 16 mg. Lima, 2020.

<b>Materia prima</b>	<b>F1</b>	<b>F2</b>	<b>F3</b>
	<b>Concentración (%)</b>		
Metilprednisolona	8,0	8,0	8,0
Lactosa Monohidratada para compresión directa.	88,5	80,5	80,5
Celulosa microcristalina PH 101	–	7,0	7,0
Croscarmelosa sódica	2,5	2,5	2,5
Sodio lauril sulfato	–	0,5	0,5
Hidroxipropilmetilcelulosa 5 cP	–	0,5	0,5
Estearil fumarato	1,0	1,0	1,0
Agua	-	-	Csp

Para la metodología de fabricación de los ensayos se analizó la factibilidad de fabricar lotes de gran tamaño.

Los controles realizados en el proceso de manufactura fueron porcentaje de humedad basal, determinación de densidades de la mezcla antes de granular, temperatura de secado, porcentaje de humedad de granulado seco, tiempo de secado, granulometría, aspecto de la mezcla final, porcentaje de humedad de la mezcla final, densidades, índice de Carr, índice Hauser, rendimiento de la mezcla y ángulo de reposo según la USP 42 – 37 NF.

Finalmente se comprimieron las tabletas con peso de 200 mg/ tableta, para comprimir el polvo o granulado se utilizó la tableteadora ADEPT con punzones de 8 mm, con ranura en el punzón superior. Se realizó pesadas individuales a 10 tabletas cada 15

minutos durante todo el proceso de tableteo con un margen de aceptación de  $\pm 3\%$  y el muestreo se realizó al inicio, durante y al finalizar el proceso

A las tabletas muestreadas se les realizó controles de: variación de peso, friabilidad, dureza, espesor, desintegración y perfil de disolución según USP 42 – 37 NF. La variación de peso se determinó tomando 10 comprimidos cada 15 minutos seleccionados al azar mediante una balanza electrónica. La friabilidad se determinó con 33 tabletas en un friabilizador durante 4 minutos a 25 rpm. La dureza de la tableta se determinó para 10 tabletas usando un durómetro de tabletas. El espesor de la tableta se midió con un vernier. La desintegración se desarrolló en un desintegrador.

### 3.4.2.2. Fabricación de pilotos de metilprednisolona 16 mg

Se elaboraron 3 lotes pilotos de 1000 tabletas cada una con la misma fórmula cuantitativa que la fórmula diseñada (Formula N°3) y se realizaron los controles correspondientes, con la finalidad de determinar y comprobar que la fórmula desarrollada sigue cumpliendo las especificaciones para asegurar su posterior escalamiento a lote de fabricación industrial.

Tabla 7. Fórmula seleccionada de metilprednisolona 16 mg de acuerdo con los resultados de las formulaciones ensayadas, durante el desarrollo de la formulación. Lima, 2020.

Materia prima	Concentración (%)		
	P1	P2	P3
Metilprednisolona	8,0	8,0	8,0
Lactosa Monohidratada para compresión directa.	80,5	80,5	80,5
Celulosa microcristalina PH101	7,0	7,0	7,0
Croscarmelosa sódica	2,5	2,5	2,5
Sodio lauril sulfato	0,5	0,5	0,5
Hidroxipropilmetilcelulosa 5cp	0,5	0,5	0,5
Estearil fumarato	1,0	1,0	1,0
Agua	Csp	Csp	Csp

### Manufactura de los lotes pilotos de metilprednisolona 16 mg

Todos los ingredientes enumerados (tabla 1) fueron correctamente pesados. Se realizó la manufactura en condiciones ambientales óptimas de trabajo (anexo 22), por el método de granulación húmeda dicho procedimiento se observa en la tabla N°8.

Tabla 8. Metodología de fabricación de los lotes pilotos de metilprednisolona 16 mg tableta durante el desarrollo de la formulación. Lima,2020.

<b>Procedimiento</b>	<b>Control de operaciones</b>
1. Se preparó la solución aglutinante disolviendo en 16 ml de agua. - Hidroxipropilmetilcelulosa 5 cP - Sodio lauril sulfato	Solución translúcida con presencia de espuma.
2. Tamizamos por malla N°30 - Lactosa monohidratada para compresión directa. Incorporar a la bolsa mezcladora	Tamizado homogéneo
3. Se realizó una premezcla de lo siguiente: - Metilprednisolona - ½ Celulosa microcristalina PH 101 - ½ Croscarmelosa sódica Tamizamos por malla N°30 y se incorporó a la bolsa mezcladora.	Tamizado homogéneo
4. Mezclamos el contenido de la bolsa mezcladora durante 10 minutos.	Mezcla homogénea
5. Con la solución del paso N°1 granulamos de forma uniforme la mezcla del paso N°4.	Amasado homogéneo
6. Tamizamos el granulado húmedo del paso N°5 por malla N°6, distribuimos lo obtenido sobre las bandejas y llevamos a secado a 60 °C.	Gránulos secos
7. Tamizamos hasta malla N°30 el granulado seco obtenido del paso N°6 e incorporamos a la bolsa mezcladora.	Tamizado homogéneo
8. Realizamos una premezcla de lo siguiente: - ½ Celulosa microcristalina PH 101 - ½ Croscarmelosa sódica Tamizamos por malla N°30 y se incorporó a la bolsa mezcladora.	Tamizado homogéneo
9. Mezclamos el contenido de la bolsa mezcladora durante 10 minutos.	Mezcla homogénea
10. Se realizó una premezcla de lo siguiente: - Estearil fumarato de sodio - 5 g del paso N°9 Tamizamos por malla N°30 y se incorporó a la bolsa mezcladora.	Tamizado homogéneo
11. Mezclamos el contenido de la bolsa mezcladora durante 1 minuto y 30 segundos.	Mezcla homogénea, libre de partículas extrañas

Los controles realizados durante el proceso de manufactura fueron humedad basal, densidades de la mezcla antes de granular, temperatura de secado, tiempo de secado, humedad de granulado seco, granulometría, aspecto de la mezcla final,

humedad de la mezcla final, densidades de la mezcla final, índice de Huasner, índice de Carr, rendimiento de la mezcla final y ángulo de reposo.

Finalmente, se comprimieron las tabletas con la tableteadora rotativa ADEPT. La dureza del comprimido se controló entre 3,0 y 10,0 kp, el peso del comprimido fue 200 mg. Cada tableta contenía 16 mg de metilprednisolona y otros excipientes farmacéuticos enumerados en la tabla 7. Al proceso de tableteado se realizó mismos los controles que a los ensayos, además se realizaron ensayos de valoración, uniformidad de dosis según USP 42-37 NF.

### **Estudios de estabilidad**

Las tabletas de metilprednisolona 16 mg, se blistearón en blisteres de Alu Alu. Los estudios de estabilidad acelerada se realizaron de acuerdo a las pautas de la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas. Las muestras se mantuvieron en reserva a  $40 \pm 2^\circ\text{C}$  y 75% de HR. Las pruebas analíticas se realizaron a partir de la fecha de blisteadado. Las muestras se realizaron controles de aspecto, peso, dureza, desintegración, friabilidad, valoración y disolución a los 0, 3 y 6 meses de estudio.

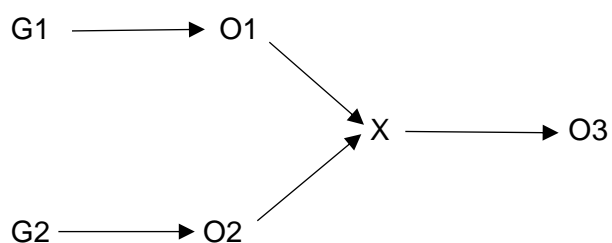
## **3.5. Tipo y diseño de investigación**

### **3.5.1. Tipo de investigación**

Descriptivo: exhibe el conocimiento de la realidad tal como se presenta en una situación de espacio y de tiempo dado. En este tipo de investigación se observa y se registra, o se pregunta y se registra utilizando criterios sistemáticos. Describe el fenómeno sin introducir modificaciones: tal cual<sup>50</sup>.

Experimental: En este tipo de investigación se aplica estímulos a sujetos o unidades experimentales: animales, plantas, etc. Se observa la reacción causa – efecto. Es decir que consiste en realizar actividades con la finalidad de comprobar, demostrar o reproducir ciertos fenómenos hechos o principios en forma natural o artificial<sup>50</sup>.

### **3.5.2. Diseño de investigación**



G1 = Principio activo

G2 = Excipientes

O1 = Controles de activo

O2 = Controles de excipientes

X = Desarrollo de la fórmula

O3 = Controles de la fórmula

### **3.6. Análisis de datos**

Los datos que se obtuvieron de la evaluación de los estudios fueron procesados en Microsoft Excel 2010 y una base de datos con el paquete estadístico SPSS 25. Se determinó en forma de medias y desviación estándar, y se representaron mediante gráficos. Se realizó análisis de varianza (ANOVA) para analizar si los grupos difieren entre sí de manera significativa ( $p < 0,05$ ) en sus medidas y varianzas, así mismo se hizo la prueba de comparaciones múltiples de Tukey para ver similitudes o diferencias entre las medias de los grupos.

#### **IV. RESULTADOS**

Tabla 9. Características farmacotécnicas y fisicoquímicas de metilprednisolona en etapa del diseño de formulación. Lima - 2020.

	<b>Características</b>	<b>Resultados</b>
	Valoración	97,0% Tal cual 97,3% sustancia seca
<b>Fisicoquímicas</b>	solubilidad	Prácticamente insoluble en agua, moderadamente soluble en acetona y en cloroformo; muy poco soluble en éter.
	Descripción/Aspecto.	Polvo cristalino de color blanco.
	Tamaño de partículas	0,76 $\mu\text{m}$
	Densidades	Densidad aparente: 0,460 $\text{g}/\text{cm}^3$ Densidad compactada: 0,630 $\text{g}/\text{cm}^3$
<b>Farmacotécnicas</b>	Indices	Índice de Hausner: 1,40 Índice de Carr: 27%
	Porcentaje de Humedad	0,65%
	Ángulo de reposo	50°
	Condiciones de almacenamiento.	Conservar en envases impermeables, resistentes a la luz



Tabla 10. Compatibilidad de metilprednisolona con excipientes recomendados en la bibliografía en la etapa del diseño de la formulación. Lima – 2020.

<b>Insumo</b>	<b>Concentración (%) Mezcla binaria</b>	<b>Concentración (%) Por insumo</b>
Estándar de metilprednisolona	100,00	100,00
Estándar de metilprednisolona + Lactosa monohidratada para compresión directa	100,04	0,04
Estándar de metilprednisolona + Talco	105,11	5,11
Estándar de metilprednisolona + Dióxido de silicio coloidal	101,31	1,31
Estándar de metilprednisolona + Magnesio estearato	108,92	8,92
Estándar de metilprednisolona + Celulosa microcristalina	100,00	0,00
Estándar de metilprednisolona + Croscarmelosa sódica	100,00	0,00
Estándar de metilprednisolona + Estearil fumarato	100,00	0,00
Estándar de metilprednisolona + Polivinilpirrolidona K30	100,11	0,11
Estándar de metilprednisolona + Hidroxipropilmetilcelulosa 5cp	100,00	0,00
Estándar de metilprednisolona + Sodio lauril sulfato	100,00	0,00

Tabla 11. Formulaciones ensayadas de metilprednisolona 16 mg tableta en la etapa de desarrollo de la formulación. Lima – 2020.

Fase	Ensayo	Unidad de medida	Formulación 1	Formulación 2	Formulación 3	
Mezcla inicial	Humedad basal	%	–	–	1,20	
	Densidad aparente:	g/cm <sup>3</sup>	–	–	0,537	
	Densidad compactada:	g/cm <sup>3</sup>	–	–	0,679	
Granulado	Temperatura de secado	°c	-	-	60	
	Humedad granulado seco	%	-	-	1,10	
	Tiempo de secado	t (min)	-	-	45	
	Granulometría (% retención)	Malla 60	%	–	–	30,5
		Malla 100		–	–	21,5
		< malla 100		–	–	48,0
	Aspecto:	-	Polvo homogéneo, de color blanco.		Granulado homogéneo, de color blanco.	
Humedad:	%	1,28	1,95	0,62		
Densidad aparente:	g/cm <sup>3</sup>	0,594	0,561	0,607		
Densidad compactada:	g/cm <sup>3</sup>	0,684	0,674	0,713		
Mezcla final	Indice de hausner	–	1,23 (adecuada)	1,20 (adecuada)	1,17 (buena)	
	Indice de carr	%	19 (adecuada)	17(adecuada)	15 (buena)	
	Rendimiento de la mezcla	%	99,1	99,7	97,1	
	Ángulo de reposo	α°	40° (adecuado)	38° (adecuado)	35° (bueno)	
	Aspecto	–	Tabletas biconvexas de color blanco, ranurada en una de sus caras.			
Tableteado	Peso	mg		200 mg		
	Friabilidad	%	0,198	0,197	0,099	
	Dureza	kp	9,8	6,6	5,6	
	Espesor	mm	3,85	3,93	3,88	
	Desintegración	t	3 min 20 seg	2min 36 seg	2 min 30 seg	
	Disolución	%	79,35	84,61	101,70	

Tabla 12. Pilotos de metilprednisolona 16 mg tableta en la etapa de desarrollo de la formulación. Lima – 2020.

		Lotes de pilotos	Unidad de medida	Piloto 1	Piloto 2	Piloto 3	
Manufactura	Mezcla inicial	Aglutinante/ solventes	-	Hidroxipropilmetilcelulosa 5 Cp // Sodio Lauril Sulfato/ Agua Purificada			
		Humedad piloto (basal)	%	1,32	0,92	0,89	
		Densidad aparente / compactada	g/cm <sup>3</sup>	0,539 // 0,674	0,527 // 0,646	0,535 // 0,713	
	Granulación	Temperatura de secado / tiempo	°C/ t	60° C // 01h 00min	60°C //01h 00min	60 °C // 01h 00min	
		Humedad piloto (g. Seco)	%	0,89	0,98	0,59	
		Granulometría (%retención)	Malla 60	%	30,29	30,00	28,95
			Malla 100	%	19,01	22,00	20,17
			< malla 100	%	50,70	48,00	50,88
		Aspecto	-	Granulado homogéneo, de color blanco.			
		Humedad piloto (g. Final)	%	0,89	0,80	0,91	
Mezcla final	Densidad aparente / compactada	g/cm <sup>3</sup>	0,539 // 0,674	0,527 // 0,646	0,535 // 0,713		
	Índice de hausner ( $\delta c/\delta a$ )	-	1.25 (adecuada)	1.23 (adecuada)	1.33 (acceptable)		
	Índice de carr (%)	%	20 (adecuada)	18 (adecuada)	25 (acceptable)		
	Rendimiento de la mezcla	%	99,1	99,9	98,3		
	Ángulo de reposo	A°	43° (acceptable)	42° (acceptable)	45° (acceptable)		
	Aspecto	-	Tabletas circulares de color blanco, ranurada en una de sus caras.				
	Peso	mg/tab	202,0	200,7	201,4		
Tableteado	Friabilidad	%	0,198	0,300	0,271		
	Dureza	kp	6,3	5,3	4,0		
	Espesor	mm	3,79	3,80	3,84		
	Desintegración	t	2 min 16 seg	2 min 00 seg	2 min 30 seg		
	Disolución	%	107,13	100,52	101,18		
	Valoración	%	99,90	100,50	100,14		
	Uniformidad de dosis	%	<b>98,83</b>	<b>99,90</b>	<b>99,26</b>		
	Valor de aceptación	%	<b>2,3</b>	<b>2,1</b>	<b>2,7</b>		

Tabla 13. Pilotos durante el estudio de estabilidad acelerada de las tabletas de metilprednisolona 16 mg en el desarrollo de la formulación. Lima,2020.

Pruebas	Especificaciones	Inicio	Condiciones: 40 °C ± 2 °C //		Variación entre datos iniciales y 6 meses.	Resultados
			75% ± 5% RH			
			3 meses	6 meses		
Aspecto	Tabletas circulares de color blanco, ranurada en una de sus caras.	Conforme	Conforme	Conforme	No hay variación	Cumple
Peso promedio	200 mg	200 mg	200 mg	200 mg	No hay variación	Cumple
Dureza	Mayor a 3.0 kp	5.2 kp	5.7 kp	5.4 kp	No hay variación	Cumple
Desintegración	Máximo 15 min	2 min 15 seg	2 min 32 seg	2 min 22 seg	No hay variación	Cumple
Friabilidad	Máximo 1%	0,256%	0,236%	0,260%	Aumento 0.004%	Cumple
Identificación	Metilprednisolona	Conforme	-	-	-	Cumple
Valoración	14.80 mg/tab – 17,20 mg/tab 92,5 % - 107,5%	100,2%	99,3%	97,4%	Disminuyo 2,8%	Cumple
Disolución	No menos de 70% (Q) en 30 minutos	102,9%	100,0%	99,1%	Disminuyo 3,8%	Cumple
Uniformidad de dosis	(Av) ≤ L1 %; L1 = 15,0	99,3%	-	-	-	Cumple

- Técnica de análisis USP 42 – 37 NF y material de empaque primario blíster de ALU ALU.

## V. DISCUSIÓN

En la presente investigación se buscó diseñar y desarrollar una formulación de tabletas de metilprednisolona que contenga 16 mg del principio activo.

Sánchez y Vazquez<sup>19</sup> mencionan que el diseño de productos farmacéuticos implica estudios analíticos y farmacotécnicos relacionados con el principio activo, y además proporcionan una idea sobre las modificaciones necesarias para mostrar un mejor rendimiento.

Nandhini y Rajalakshmi<sup>5,9</sup> en su artículo titulado Formulation development and evaluation of Methylprednisolone dispersible tablets y Lerk, Bolhuis<sup>11</sup> en la patente europea nominada Methylprednisolone/sodium carboxymethyl starch tablet composition mencionan que para las formulaciones de tabletas de metilprednisolona se requiere usar la materia prima micronizada y la adición de superdesintegrantes para así asegurar la liberación del principio activo.

Según Pubchem<sup>45</sup> y Drugbank<sup>46</sup> un problema asociado con la metilprednisolona es su pobre característica de disolución, con una solubilidad en agua de aproximadamente 120 mg/L a 25 °C, que es un paso limitante de la velocidad de liberación del fármaco, lo cual concuerda con los anteriores autores.

En la tabla 9 se presenta las características farmacotécnicas y fisicoquímicas de metilprednisolona que es un polvo cristalino de color blanco e inodoro, prácticamente insoluble en agua, moderadamente soluble en acetona y en cloroformo; muy poco soluble en éter, con un tamaño de partícula de 0,76  $\mu\text{m}$ , índice de compresibilidad, índice de Hausner, ángulo de reposo pobre y una valoración de 97,3% como sustancia seca y un contenido de agua igual a 0,3% resultando así una valoración de 97,0% tal cual. Los resultados de los análisis fisicoquímicos y farmacotécnicos de la materia prima de metilprednisolona indican que dicha materia prima se encuentra aprobada para desarrollar tecnológicamente un producto farmacéutico que contenga metilprednisolona. La capacidad de la materia prima de formar una masa compacta

bajo la acción de una fuerza externa fue pobre, así lo demuestran los resultados obtenidos para el parámetro de compresibilidad, evaluado a partir de la densidad aparente y compactada a través del índice de Carr. En la tabla 9 se observa que el índice de Hausner tiene un valor de 1,40, reflejando una fluidez pobre. Los resultados obtenidos pueden ser debido a la elevada porosidad y baja densidad de las partículas<sup>51</sup>.

Los excipientes son necesarios para realizar una formulación, sin embargo, pueden presentar interacciones que podrían complicar el trabajo de diseño para la fabricación. Es por esto que se realizan estudios de compatibilidad principio activo – excipiente, con la finalidad de detectar en un tiempo corto, posibles interacciones físicas o químicas entre ellos y otros elementos que intervengan en la elaboración de la forma farmacéutica<sup>30,52</sup>. En la tabla 10, se encuentran los resultados de estudios de compatibilidad del principio activo con cada uno de los excipientes, obtenidos mediante espectrofotometría, observándose que la lactosa monohidratada, celulosa microcristalina PH 101, celulosa microcristalina PH 102, croscarmelosa sódica, sodio lauril sulfato, polivinilpirrolidona K30 y hidroxipropilmetilcelulosa 5 cP no presentan interferencia significativa en la lectura de los resultados; mientras que el talco, dióxido de silicio coloidal y magnesio estearato si presentan interferencias de 5,15%, 1,31% y 8,92% correspondientemente. A pesar de observar este comportamiento, existen fichas técnicas de tabletas de metilprednisolona que reportan una nula interacción entre estos excipientes, por lo que se sugiere que se realice este ensayo haciendo uso de Calorimetría Diferencial de Barrido (DCC).

De acuerdo a la función que desempeñen los excipientes se establecieron las concentraciones necesarias en la formulación, para lo cual se revisó la literatura, en especial el Handbook of pharmaceutical excipients<sup>49</sup>.

La compresión directa es la forma de obtención de tabletas más empleada, debido a que reduce los tiempos de producción y minimiza los costos; sin embargo, existen factores que se deben cumplir para que la obtención de tabletas por este método y sea exitosa, uno de ellos es la concentración del principio activo, que se recomienda sea menor al 25%<sup>9</sup>. Así, por ejemplo, en el estudio realizado por Nandhini y Rajalakshmi<sup>1,5</sup> en el año 2018 y 2019, reportan la preparación de tabletas dispersables mediante el método de compresión directa, compuesta por 8,0% metilprednisolona, mostrando buenas características farmacotécnicas junto con un excelente tiempo de

desintegración igual a 45 segundos y una liberación del fármaco del 100% en 20 minutos in vitro.

En las formulaciones desarrolladas, se realizaron 2 formulas por el método de compresión directa, la primera haciendo uso de un superdesintegrante (croscarmelosa sódica) similar al que usaron Nandhini y Rajalakshmi y la segunda haciendo uso del desintegrante y humectantes (sodio lauril sulfato y hidroxipropilmetilcelulosa 5cP) tamizado por malla N°100 con la finalidad de facilitar la disolución; estas dos formulaciones presentaron características favorables durante la manufactura y la compresión como se muestra en la tabla 11 donde se reporta que la mezcla final presentó porcentajes de humedad de 1,28% y 1,95%, esta diferencia de humedades se debe a la incorporación de celulosa microcristalina, sodio lauril sulfato y hidroxipropilmetilcelulosa 5 cP, sin embargo el índice de compresibilidad (índice de Carr) y fluidez (índice de Hausner y ángulo de reposo) de ambas formulaciones es adecuada y presentan un rendimiento de mezcla final aproximado al 100%, el tiempo de desintegración fue menor a 4 minutos y una disolución del fármaco en 30 minutos de fórmula 1 igual a 79,35% y fórmula 2 igual a 84,61% a diferencia de la fórmula 3 que se desarrolló por el método de la granulación húmeda, donde se utilizó como agente aglutinante hidroxipropilmetilcelulosa 5 cP y sodio lauril sulfato en solución acuosa con la finalidad de asegurar la dispersión en toda la mezcla y de esa forma favorecer la disolución del fármaco, dicha formula presentó humedad basal 1,20%, fue secado a 60 °C, sacado de la estufa con humedad 1,10%, tamizado hasta malla N°30, donde se pudo observar mediante la granulometría que el 52% son partículas mayores a 150  $\mu\text{m}$  y 48% son menores (polvo fino), asegurándonos que durante el proceso de tableteo no habrá problemas de uniformidad de peso o de segregación de partículas, al finalizar la manufactura se realizó controles de humedad resultando 0,62%, con índice de compresibilidad y fluidez buena, pero se pudo observar que el rendimiento fue de 97,1% es te resultado es debido a que el proceso presenta mayor número de operaciones unitarias, con tiempo de desintegración de 2 minutos y 30 segundos y una liberación del del principio activo en 30 minutos del 101,70%; las 3 formulaciones ensayadas como tableta presentaron un valor de friabilidad menor a 0,2%, con durezas de 3,0 a 11,0 Kp, con espesor no mayor a 4,0 mm ni menor a 3,8 mm.

De acuerdo con estos resultados se seleccionó la fórmula 3 ya que cumple con los controles farmacotécnico y fisicoquímicos (disolución) durante su fabricación; también se puede observar la factibilidad de producción a gran escala.

En la tabla 12 el cual presenta los resultados de los pilotos donde el 98% de la mezcla es granulada con solución acuosa de hidroxipropilmetilcelulosa 5 cP y sodio lauril sulfato, secado a 60°C y tamizado por malla N°30 consiguiendo así que el 29,7% de la mezcla queda retenido en la malla N°60, 20,4% es retenido por la malla N°100 y 49,9% son partículas menores a la malla 100, es decir que la mezcla está conformada por 50% de granulado y 50% de polvo, esta característica favorece para la obtención de la tableta, los controles de fluidez y compresibilidad estuvieron entre adecuado y aceptable; dicha mezcla se comprimió con ayuda de una tableteadora con punzones de 8.0 mm con un peso de 200 mg/tab  $\pm$  3%, con un espesor de  $3,81 \pm 0,5$  mm, con dureza de  $5,2 \pm 3$  kp y con un tiempo de desintegración menor a 15 min. Los tres lotes pilotos cumplen la especificación mostraron resultados de disolución igual a 102,9%, valoración igual a 100,2% y uniformidad de dosis igual a 99,7% con AV igual a 2,4%; los resultados tecnológicos obtenidos demostraron que la formulación cumple con los parámetros de calidad y las especificaciones establecidas por la USP 42 – 37 NF.

En el análisis de la varianza (ANOVA) y la prueba de Tukey tal cual se muestra en los anexos 12 y 13, se ha determinado la presencia de significancia estadística ( $p < 0,05$ )  $p = 0,00$  para los resultados de disolución de los pilotos elaborados, lo cual indica que los valores son diferentes entre ellos. En la prueba de Tukey para la determinación de la disolución, indica que el piloto 1 es diferente a los demás pilotos de estudio, el piloto 2 es semejante al piloto 3, sin embargo, esta dentro de la especificación de la USP 42 - 37 NF.

En el anexo 14 y 15 se determinó la presencia de significancia estadística ( $p < 0,05$ )  $p = 0,364$  para los resultados de valoración de los pilotos estudiados, este valor indica que son semejantes entre ellos. Para confirmar se analizó por la prueba de Tukey para los resultados de valoración indica que los tres pilotos estudiados son semejantes y a la vez están dentro de la especificación de la USP 42 - 37 NF.

En el anexo 16 y 17 se determina la presencia de significancia estadística ( $p = 0,05$ )  $p = 0,036$  para los resultados de uniformidad de dosificación de metilprednisolona, lo cual indica que los valores son diferentes entre ellos. En la prueba de Tukey para el estudio de la uniformidad, indica que los valores del piloto 1 y el piloto 3 son



semejantes como los valores entre los pilotos 2 y 3, pero existe diferencia entre los pilotos 1 y 2 aunque están dentro de la especificación de la USP 42 – 37 NF.

Aunque los resultados de los estudios de estabilidad acelerada no siempre son predictivos de los cambios físicos, contribuyen a predecir el periodo de validez bajo condiciones normales de almacenamiento. La estabilidad de los productos farmacéuticos depende de los factores ambientales, como la temperatura, humedad, oxidación y luz, y de factores relacionados con el producto entre los que sobresalen las propiedades fisicoquímicas del principio activo y de los excipientes, la forma farmacéutica y su composición, la naturaleza y propiedades del envase utilizado<sup>53</sup>. De tal manera que los estudios de estabilidad son necesarios para asegurar que una materia prima o una formulación mantenga su integridad, identidad, potencia, calidad y pureza, frente a dichos factores, durante el período de vida útil asignado<sup>29</sup>.

En la presente investigación se realizó un análisis de las propiedades fisicoquímicas de las tabletas de metilprednisolona 16 mg, durante el tiempo de estudios de estabilidad acelerada de seis meses, obteniéndose resultados que se encuentran dentro de los límites de especificación, dentro de los parámetros evaluados fueron: aspecto, peso, dureza, desintegración, friabilidad, identificación, valoración, disolución y uniformidad de dosis.

En el estudio de estabilidad acelerada de los lotes estudiados se obtuvo que, en las condiciones almacenadas ( $40\text{ }^{\circ}\text{C} \pm 2\text{ }^{\circ}\text{C}/ 75\% \pm 5\% \text{ HR}$ ), no afectó la estabilidad del producto en ninguna de las formulaciones; ya que mantuvieron sus características iniciales.

## VI. CONCLUSIONES

- El diseño y desarrollo de la formulación de tabletas de metilprednisolona 16 mg que cumple con los parámetros de calidad y USP 42 - 37NF.
- En el diseño de la formulación de tabletas de metilprednisolona 16 mg, por compatibilidad fármaco-excipiente, la fórmula propuesta es: metilprednisolona 8,0%, lactosa monohidratada 80,5%, celulosa microcristalina 7,0%, croscarmelosa sódica 2,5%, sodio lauril sulfato 0,5%, hidroxipropilmetilcelulosa 5 cP y estearil fumarato 1,0%.
- El desarrollo de la formulación de tabletas de metilprednisolona 16 mg, fue por el método de granulación húmeda, obteniéndose tabletas circulares biconvexas de color blanco, ranurada en una de sus caras, con un peso promedio de  $200 \text{ mg} \pm 6 \text{ mg/tableta}$ , con dureza de 3,0 – 7,0 Kp, con friabilidad menor al 1%, con diámetro de  $8 \text{ mm} \pm 0.5 \text{ mm}$ , con desintegración no más de 15 minutos, con un perfil de disolución no menos de 70% (Q) en 30 minutos, con valoración de 14,80 mg/tab – 17,20 mg/tab (92,5% - 107,5%) y con uniformidad de dosis con  $AV \leq L1$ ;  $L1 = 15$ . Cabe mencionar que las formulaciones mantuvieron sus características iniciales durante los estudios de estabilidad acelerada.

## VII. RECOMENDACIONES

- En el proceso de dispensación de la materia prima se recomienda realizar el cálculo correspondiente según la potencia del principio activo, además que el principio activo sea el último en ser dispensado con la finalidad de no contaminar los excipientes.
- Durante la manufactura, tableteado, blisteado y almacenamiento de las tabletas de metilprednisolona 16 mg mantener las áreas en condiciones óptimas (luz inactiva, humedad relativa no mayor a 60%, temperatura no mayor a 25°C y la presión no menor a 0,05 ni mayor a 0,15), para evitar la degradación del activo.
- Para asegurar la calidad de las tabletas de metilprednisolona 16 mg, todas las fases de fabricación deben de cumplir con los parámetros y especificaciones establecidas en el informe.
- Considerar el 10% del lote industrial para el tamaño del lote piloto durante el escalamiento industrial.
- Ampliar los estudios de estabilidad, con la finalidad de saber la vida útil de tabletas de metilprednisolona.
- Se recomienda implementar la validación del proceso de fabricación del producto.

## VIII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Navascués I, Hernández F. Notas galénicas. Operaciones farmacéuticas con los comprimidos (mezcla, granulación, compresión). *Panace Rev Med Leng Trad* 2002; 3: 7–14. [https://Panacea Vol. 3 Núm. 8 \(tremedica.org\)](https://Panacea Vol. 3 Núm. 8 (tremedica.org))
2. Gennaro AR. *Remington Farmacia*. 20 a edición. USA: Ed. Médica Panamericana, <https://books.google.es/books?id=5SGJ4ezraG4C&printsec=frontcover#v=onepage&q&f=false> (2003).
3. Uddin MS, Mamun AA, Tasnu T, et al. In-process and finished products quality control tests for pharmaceutical tablets according to Pharmacopoeias. *J Chem Pharm Res* 2015; 7: 6. ISSN: 0975-7384
4. Verges E. Formas farmacéuticas. *Acad Edu* 1999; Capítulo 17: 175–176.
5. Nandhini J, Rajalakshmi AN. Formulation development and evaluation of methylprednisolone dispersible tablets. *Asian J Pharm Pharmacol* 2018; 4: 514–521. DOI: <https://doi.org/10.31024/ajpp.2018.4.4.20>
6. Medscape. Medrol, Medrol Dosepak (methylprednisolone) dosing, indications, interactions, adverse effects, and more, [https://reference.medscape.com/drug/medrol-medrol-dosepak-methylprednisolone-34\\_2746#10](https://reference.medscape.com/drug/medrol-medrol-dosepak-methylprednisolone-34_2746#10) (accessed 8 December 2020).
7. Peng C, Lei J-X. Compatible stability of methylprednisolone sodium succinate and tropisetron in 0.9% sodium chloride injection. *Eur J Hosp Pharm* 2020; 27: e58–e62. <http://dx.doi.org/10.1136/ejhpharm-2018-001693>
8. Zhou Bo, Li Xiujuan. *Preparation method for methylprednisolone acetate suspension injection composition*. CN104706578A, <https://patents.google.com/patent/CN104706578A/en> (2015, accessed 26 February 2021).
9. Nandhini J, Rajalakshmi A. Formulation development of methylprednisolone dispersible tablets using quality by design approach. *J Drug Deliv Ther* 2019; 9: 229–239. DOI <https://doi.org/10.22270/jddt.v9i1-s.2328>
10. Orellana Silva RC. *Diseño de una formulación de tabletas de quitina y ranitidina por compresión directa*. Descriptivo - Experimental, Universidad Técnica de Machala, <http://repositorio.utmachala.edu.ec/handle/48000/10849> (2017, accessed 26 February 2021).
11. Lerk CF, Bolhuis GK. *Methylprednisolone/sodium carboxymethyl starch tablet composition*. WO1987005804A1, USA.
12. Solomun L, Ibric S, Vajs V, et al. Methylprednisolone and its related substances in freeze dried powders for injections. *J Serbian Chem Soc* 2010; 75: 1441–1452. DOI: 102298/JSC1001150878.

13. Pereyra Cedron LJ. Diseño y desarrollo de una tableta de claritromicina 500 mg recubierta por el método de granulación seca activada por humedad - MADG. *Univ Nac Mayor San Marcos* 2017; 1: 103. <https://hdl.handle.net/20.500.12672/6649>
14. Velarde Humpir RY. Evaluación de Calidad en la Formulación de la Quetiapina Fumarato 200 MG en Tabletas Recubiertas, en el Laboratorio de Naturales y Genérico, Arquipa, 2016. *Univ Andina Néstor Cáceres Velásquez-Repos Inst* 2017; 1: 164.
15. Calapuja Ramos R. Formulación y desarrollo de tabletas de Telmisartán 80 mg y su relación con el cumplimiento de estándares de calidad según Farmacopea Americana, Arequipa, diciembre 2014 a marzo 2015. *Univ Andina Néstor Cáceres Velásquez*, <http://repositorio.uancv.edu.pe/handle/UANCV/501> (2015, accessed 26 February 2021).
16. Molina Rodríguez LP, Ramírez Aching JM. Diseño y desarrollo de una formulación por compresión directa para tabletas de diltiazem 60 mg. *Univ Nac Mayor San Marcos* 2007; 69.
17. Breña Figueroa MR. *Diseño y desarrollo de una formulación para Gemfibrozilo 600 mg tableta recubierta*. Descriptivo - Experimental, Univesidad Nacional Mayor de San Marcos, 2005.
18. Vila Jato, Jose Luis. *Tecnología farmacéutica: aspectos fundamentales de los sistemas farmacéuticos y operaciones básicas*. 1ra ed. España: Editorial Sintesis, <https://www.sintesis.com/farmacia-32/tecnologia-farmac%C3%ADa-farmac%C3%A9utica.%20vol.%20i%3A%20aspectos%20fundamentales%20de%20los%20sistemas%20farmac%C3%A9uticos%20y%20operaciones%20b%C3%A1sicas-ebook-1396.html> (1999, accessed 26 February 2021).
19. Sánchez-González EG, Vázquez-Olvera JI, Marroquín-Segura R, et al. Importancia de la investigación acerca del estado sólido durante las etapas iniciales del desarrollo de medicamentos. *Rev Mex Cienc Farm* 2016; 23.
20. Patel P. Preformulation Studies: An Integral Part of Formulation Design. In: Ahmad U, Akhtar J (eds) *Pharmaceutical Formulation Design - Recent Practices*. IntechOpen. Epub ahead of print 5 February 2020. DOI: 10.5772/intechopen.82868.
21. Aulton ME. *Pharmaceutics the science of dosage form desing*. 2da ed. Madrid: S.A. ELSEVIER ESPAÑA, <https://www.casadellibro.com/libro-farmacia-la-ciencia-del-diseno-de-las-formas-farmacenticas-2-e-d/9788481747287/946157> (2004, accessed 5 March 2021).
22. Faulí i Trillo C. *Tratado de farmacia galénica*. 1ra edicion. Madrid: Luzán 5, S.A. de Ediciones, 1993.

23. Tasici AM. *Evaluación de estabilidad de formulación de comprimidos*. info:eu-repo/semantics/bachelorThesis, Universidad Complutense Madrid, <https://eprints.ucm.es/id/eprint/48904/> (2015, accessed 26 February 2021).
24. Molzon J, Bolaños R, Storpirtis S. Criterios científicos para los ensayos de bioequivalencia (in vivo en in vitro), las bioexenciones y la estrategia para su implementación. *Organ Panam Salud* 2005; 43.
25. Qiu Y, Chen Y, Zhang GGZ, et al. (eds). *Developing solid oral dosage forms: pharmaceutical theory & practice*. Second edition. Amsterdam; Boston: Elsevier Academic Press, 2017.
26. Qiu Y (ed). *Developing solid oral dosage forms: pharmaceutical theory and practice*. 1st. ed. Amsterdam: Elsevier/Academic Press, 2009.
27. Reed RA, Alsante KM, Baertschi SW. *Pharmaceutical Stress Testing*. 2da ed. USA: Informa Healthcare, 2011.
28. Pinillos M. JF, Lopera G. Elaboración de una formulación farmacéutica a través de un diseño experimental de mezclas. *Vitae Rev Fac Quím Farm* 2009; 16: 16.
29. Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica. *Farmacopea Argentina*. 7ma edición. Argentina: Instituto Nacional de Medicamentos, [http://www.anmat.gov.ar/webanmat/fna/pfds/farmacopea\\_argentina\\_2013\\_ed.7.pdf](http://www.anmat.gov.ar/webanmat/fna/pfds/farmacopea_argentina_2013_ed.7.pdf) (2013).
30. Villafuerte Robles L. Los excipientes y su funcionalidad en productos farmacéuticos sólidos. *Rev Mex Cienc Farm* 2011; 42: 18–36. [http://www.Los excipientes y su funcionalidad en productos farmacéuticos sólidos \(redalyc.org\)](http://www.Los excipientes y su funcionalidad en productos farmacéuticos sólidos (redalyc.org))
31. USP 42, NF 37. *The United States Pharmacopeia, the National Formulary*. United States Pharmacopeial Convention. Estados Unidos de América, 2018.
32. Nufio Martínez NL. *Determinación de los rangos ideales de excipientes naturales en la fabricación de un comprimido*. Universidad de san carlos de Guatemala, <https://biblioteca-farmacia.usac.edu.gt/Tesis/QF1398.pdf> (2015).
33. Cornejo Tapia L, Cordero Santana MJ. Evaluación de las propiedades farmacotécnicas en el diseño y formulación de tabletas de clorfenamina por compresión directa. *Univ Nac Mayor San Marcos* 2007; 1: 52.
34. Lassa Suescun F. Implementación de un procedimiento de fabricación de comprimidos de tamoxifeno en planta industrial. *Univ Navar* 2016; 1: 219.
35. Zamora Avila N. Desarrollo de formulación de tabletas de Furosemida. *Univ Nac Autónoma México* 2014; 1: 91.

36. Calvo Hernaez MB, Esquisabel Alegría A, Hernández Martín RM, et al. *Tecnología Farmacéutica: Formas Farmacéuticas*. 1ra ed. Vasco: Universidad del país Vasco, <https://ocw.ehu.eus/course/view.php?id=352> (2015).
37. Swarbrick J. *Encyclopedia of Pharmaceutical Technology*. 3ra ed. Pinehurst, North Carolina, USA: CRC Press. Epub ahead of print 1 July 2013. DOI: 10.1201/b19309.
38. Mark G. *Pharmaceutical Preformulation and Formulation*. second edition. New York, Informa Healthcare, 2009.
39. Brittain HG, Bogdanowich SJ, Bugay DE, et al. Physical Characterization of Pharmaceutical Solids. *Pharm Res* 1991; 8: 963–973.
40. Santos B, Carmo F, Schlindwein W, et al. pharmaceutical excipients properties and screw feeder performance in continuous processing lines: a Quality by Design (QbD) approach. *Drug Dev Ind Pharm* 2018; 44: 2089–2097.
41. Departamento de Salud y Servicios Humanos de los Estados Unidos, Administración de Alimentos y Drogas. Guía para la Industria: Pruebas de disolución de formas de dosificación oral sólidas de liberación inmediata. *U.S. Food and Drug Administration*, <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/guia-para-la-industria-pruebas-de-disolucion-de-formas-de-dosificacion-oral-solidas-de-liberacion> (2018, accessed 28 February 2021).
42. Pérez López E. Prueba de disolución “in vitro” de tabletas de acetaminofén, cuantificando en hplc con detector electroquímico. *InterSedes* 2015; 16: 27–37. [http://www.Prueba de disolución “in vitro” de tabletas de acetaminofén, cuantificando en hplc con detector electroquímico \(scielo.sa.cr\)](http://www.Prueba%20de%20disolucion%20in%20vitro%20de%20tabletas%20de%20acetaminofen%20cuantificando%20en%20hplc%20con%20detector%20electroquimico)
43. Dirección General de Medicamentos Insumos y Drogas. Directiva sanitaria que regamenta los estudios de estabilidad de medicamentos, <http://www.digemid.minsa.gob.pe/Main.asp?Seccion=475> (2009, accessed 1 March 2021).
44. Feinberg SM, Feinberg AR, Pruzansky J, et al. Methylprednisolone (medrol), a potent new anti-inflammatory steroid: therapeutic results in allergic diseases. *J Am Med Assoc* 1957; 165: 1560–1562.
45. PubChem. Methylprednisolone, <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/6741> (2020, accessed 1 March 2021).
46. Drugbank. Methylprednisolone, <https://go.drugbank.com/drugs/DB00959> (2020, accessed 1 March 2021).
47. Hotha KK, Ramamoorthy S, Patel H. Studies on the Stability of Corticosteroids: Degradation of Clobetasol Propionate, Desonide and Hydrocortisone in Topical Formulations by HPLC and UPLC-MS/MS. *Am J Anal Chem* 2020; 11: 147–171.

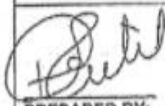


48. Acofarma distribución S.A. Fichas de información técnica - Metilprednisolona, <https://formulasmagistrales.acofarma.com/idb/descarga/3/fa36d789cf5088d2.pdf> (2020, accessed 3 February 2020).
49. Rowe R, Sheskey P, Quinn M (eds). *Handbook of pharmaceutical excipients*. 6. ed. London: APhA, (PhP) Pharmaceutical Press, 2009.
50. Hernández Sampieri, Roberto, Fernández Collado, Carlos, Baptista Lucio, pilar. *Metodología de la investigación*. Cuarta edición. Mexico: Mc Graw Hill, 2006.
51. García Montoya E. Desarrollo Farmacotécnico. *Univ Barc* 1999; 165–302.
52. Arellano Ramírez P. Compatibilidad Fármaco- Excipiente usando Espectroscopia Raman. *Tlamati Sabiduría* 2016; 7: 10.
53. Roger DMS, Perdomo YR, Bueno TP, et al. Estabilidad acelerada de un gel de *Rhizophora mangle* L. (mangle rojo) para heridas y quemaduras. 12. <http://scielo.sld.cu>



**IX. ANEXO**

Anexo 1. Certificado de proveedor, metilprednisolona. Lima 2020.

**AVIK PHARMACEUTICAL LTD.**  
 A- 1/7 & A- 1/8, 1st Phase, GIDC., Vapi - 396 196.  
 Phone : (0260) 2401593, E-mail: [avikpharma@avikpharma.com](mailto:avikpharma@avikpharma.com)  
**CERTIFICATE OF ANALYSIS**

Name of Product : METHYL PREDNISOLONE USP			
Batch No.	: MP/MH/M/002/19	Batch Size	: 15800 gm
Mfg. Date	: Feb.-2019	A. R. No.	: AVKJ/MP/005/19
Exp. Date	: Jan.-2023	Date	: 16/03/2019
TESTS	SPECIFICATIONS	RESULTS	
DESCRIPTION	White to practically white, odourless crystalline powder. Melts at about 240° c with some decomposition.	White, odourless crystalline powder.	239.8° C
SOLUBILITY	Practically insoluble in water, sparingly soluble in alcohol, in dioxane and in methanol; slightly soluble in acetone and in chloroform; very slightly soluble in ether.	Conforms	
IDENTIFICATION	A) By IR: The Infrared absorption spectrum of the test sample is concordant to that of the standard. B) By UV: Absorptivities at 243 nm, calculated on dried basis, do not differ by more than 3.0 %. C) By Chemical Test: A red color is produced.	Conforms	
SPECIFIC ROTATION	Between + 79° to + 86°	+ 81°	
LOSS ON DRYING	Not more than 1.0 % w/w.	0.6 %	
RESIDUE ON IGNITION	Not more than 0.2 %	0.04 %	
CHROMATOGRAPHIC PURITY (BY HPLC)	Any individual impurity : NMT 1.0 % Sum of all impurities : NMT 2.0 %	0.23 % 0.68 %	
ASSAY (BY HPLC)	97.0 % to 103.0 % of C <sub>22</sub> H <sub>30</sub> O <sub>5</sub> (On dried basis.)	100.0 %	
ADDITIONAL TESTS			
A) RESIDUAL SOLVENTS	Methanol : NMT 3000 ppm Acetone : NMT 5000 ppm Methylene Chloride : NMT 600 ppm	1426 ND 15	ppm  ppm
B) PARTICLE SIZE (BY NUMBER BASIS)	90 % < 7 µm	0.76	µm
C) TEST FOR TOTAL VIABLE AEROBIC COUNT			
Total Aerobic Microbial Count	< 30 Cfu/gm	< 10	Cfu/gm
Total Combined Yeast and Mold Count	< 10 Cfu/gm	< 10	Cfu/gm
D) TEST FOR SPECIFIED PATHOGENS:			
Escherichia coli	Must be absent/gm	Absent	
Salmonella spp.	Must be absent/10gm	Absent	
Pseudomonas aeruginosa	Must be absent/gm	Absent	
Staphylococcus aureus	Must be absent/gm	Absent	
Enterobacter aerogenes	Must be absent/gm	Absent	
Candida albicans	Must be absent/gm	Absent	
Clostridia sporogenes	Must be absent/gm	Absent	
REMARKS: The Batch CONFORMS as per USP-41/Party's Specifications.			
			
PREPARED BY: NAME: HIRAL PATEL DESIGNATION: QC OFFICER DATE: 16/03/2019	CHECKED BY: NAME: HEMANT KEVAT DESIGNATION: QC MANAGER DATE: 16/03/2019	APPROVED BY: NAME: SANJAY GULAVE DESIGNATION: QASR. MANAGER DATE: 16/03/2019	

QC/GENF-056.01.01

## Anexo 2. Monografía oficial de metilprednisolona tableta en la farmacopea de los Estados Unidos.

USP 42

Monografías Oficiales / Metilprednisolona 2963

Preparación de valoración; y  $R_2$  y  $R_1$  son los cocientes entre la respuesta del pico de metilprednisolona y la del pico del estándar interno obtenidos a partir de la Preparación de valoración y la Preparación estándar, respectivamente.

### Metilprednisolona, Tabletas

» Las Tabletas de Metilprednisolona contienen no menos de 92,5 por ciento y no más de 107,5 por ciento de la cantidad declarada de metilprednisolona ( $C_{22}H_{30}O_5$ ).

**Envasado y almacenamiento**—Conservar en envases impermeables.

**Estándares de referencia USP** (11)—  
ER Metilprednisolona USP

**Identificación**—Reducir a polvo fino una cantidad de Tabletas que equivalgan aproximadamente a 40 mg de metilprednisolona y digerir con 25 mL de éter de petróleo durante 15 minutos. Filtrar y descartar el filtrado. Digerir el residuo con 25 mL de cloroformo durante 15 minutos. Filtrar, evaporar el filtrado hasta sequedad y secar a 105° durante 2 horas: el residuo así obtenido responde a pruebas para Identificación A y C en Metilprednisolona.

**Disolución** (711)—

Medio: agua; 900 mL.

Aparato 2: 50 rpm.

Tiempo: 30 minutos.

**Procedimiento**—Medir la absorción UV, en celdas de 1 cm a 246 nm, de alícuotas filtradas tomadas del Medio de Disolución y diluidas adecuadamente si fuera necesario, con un espectrofotómetro adecuado, usando agua como blanco y una curva estándar de calibración, que represente la absorbancia en función de la concentración de ER Metilprednisolona USP. [NOTA—Disolver aproximadamente 20 mg de ER Metilprednisolona USP, pesados con exactitud, en 1 mL de alcohol, diluir a volumen con agua en un matraz volumétrico de 1000 mL y mezclar. Preparar diluciones cuantitativas de esta solución para obtener la curva estándar de calibración.]

**Tolerancias**—No menos de 70% (Q) de la cantidad declarada de  $C_{22}H_{30}O_5$  se disuelve en 30 minutos.

**Uniformidad de unidades de dosificación** (905): cumplir con los requisitos.

**PROCEDIMIENTO ESPECIAL PARA UNIFORMIDAD DE CONTENIDO**—

**Fase móvil**, Solución de estándar interno, Preparación estándar y Sistema cromatográfico—Proceder como se indica en la Valoración en Metilprednisolona.

**Preparación de prueba**—Colocar 1 Tableta en un recipiente adecuado. Para tabletas de contenido declarado de 10 mg o menor, agregar 0,5 mL de agua. Para tabletas de contenido declarado mayor de 10 mg, agregar 1,0 mL de agua. Dejar la tableta en reposo durante aproximadamente 2 minutos, luego agitar el recipiente por rotación moderada para dispersar la tableta. Agregar 5,0 mL de Solución de estándar interno por cada mg de contenido declarado, agitar durante 15 minutos y filtrar o centrifugar una porción de la muestra de prueba. Analizar la solución transparente como se indica en el Procedimiento.

**Procedimiento**—Proceder como se indica en el Procedimiento de la Valoración en Metilprednisolona. Calcular la cantidad, en mg, de  $C_{22}H_{30}O_5$  en la Tableta tomada, por la fórmula:

$$(FW)(R_2 / R_1)$$

en donde  $F$  es el cociente entre el volumen de Solución de estándar interno, en mL, en la Preparación de prueba y el

volumen, en mL, de la Solución de estándar interno en la Preparación estándar;  $W_1$  es el peso, en mg, de ER Metilprednisolona USP tomado para la Preparación estándar; y los demás términos son los definidos para el Procedimiento de la Valoración en Metilprednisolona.

**Valoración**—

**Fase móvil**, Solución de estándar interno, Preparación estándar y Sistema cromatográfico—Proceder como se indica en la Valoración en Metilprednisolona.

**Preparación de valoración**—Pesar con exactitud 20 Tabletas y moler con mano y mortero hasta obtener un polvo fino. Pesar con exactitud una porción del polvo, que equivalga aproximadamente a 10 mg de metilprednisolona, y transferir a un recipiente adecuado. Agregar 2,5 mL de agua al material molido y agitar por rotación moderada para formar una suspensión fina. Agregar 50,0 mL de Solución de estándar interno y agitar durante 15 minutos. Filtrar o centrifugar una porción del líquido así obtenido, si fuera necesario, y analizar la solución transparente como se indica en el Procedimiento.

**Procedimiento**—Proceder como se indica en el Procedimiento de la Valoración en Metilprednisolona. Calcular la cantidad, en mg, de  $C_{22}H_{30}O_5$  en la porción de Tabletas tomada, por la fórmula:

$$50C(R_2 / R_1)$$

en donde los términos son los que se definen en esa Valoración.

### Acetato de Metilprednisolona

$C_{27}H_{42}O_6$  416,51  
Pregna-1,4-diene-3,20-dione, 21-(acetyloxy)-11,17-dihydroxy-6-methyl-, (6 $\alpha$ ,11 $\beta$ );  
21-Acetato de 11 $\beta$ ,17,21-trihidroxi-6 $\alpha$ -metilpregna-1,4-dieno-3,20-diona [53-36-1].

**DEFINICIÓN**

El Acetato de Metilprednisolona contiene no menos de 97,0% y no más de 103,0% de acetato de metilprednisolona ( $C_{27}H_{42}O_6$ ), calculado con respecto a la sustancia seca.

**IDENTIFICACIÓN**

- A. ABSORCIÓN EN EL INFRAROJO (197K)
- B. ABSORCIÓN EN EL ULTRAVIOLETA (197U)

Longitud de onda analítica: 243 nm

Solución estándar: 10  $\mu$ g/mL de ER Acetato de Metilprednisolona USP en alcohol

Solución muestra: 10  $\mu$ g/mL de acetato de metilprednisolona en alcohol

**Criterios de aceptación:** Las absorptividades, calculadas con respecto a la sustancia seca, no difieren en más de 3,0%.

**VALORACIÓN**

• **PROCEDIMIENTO**

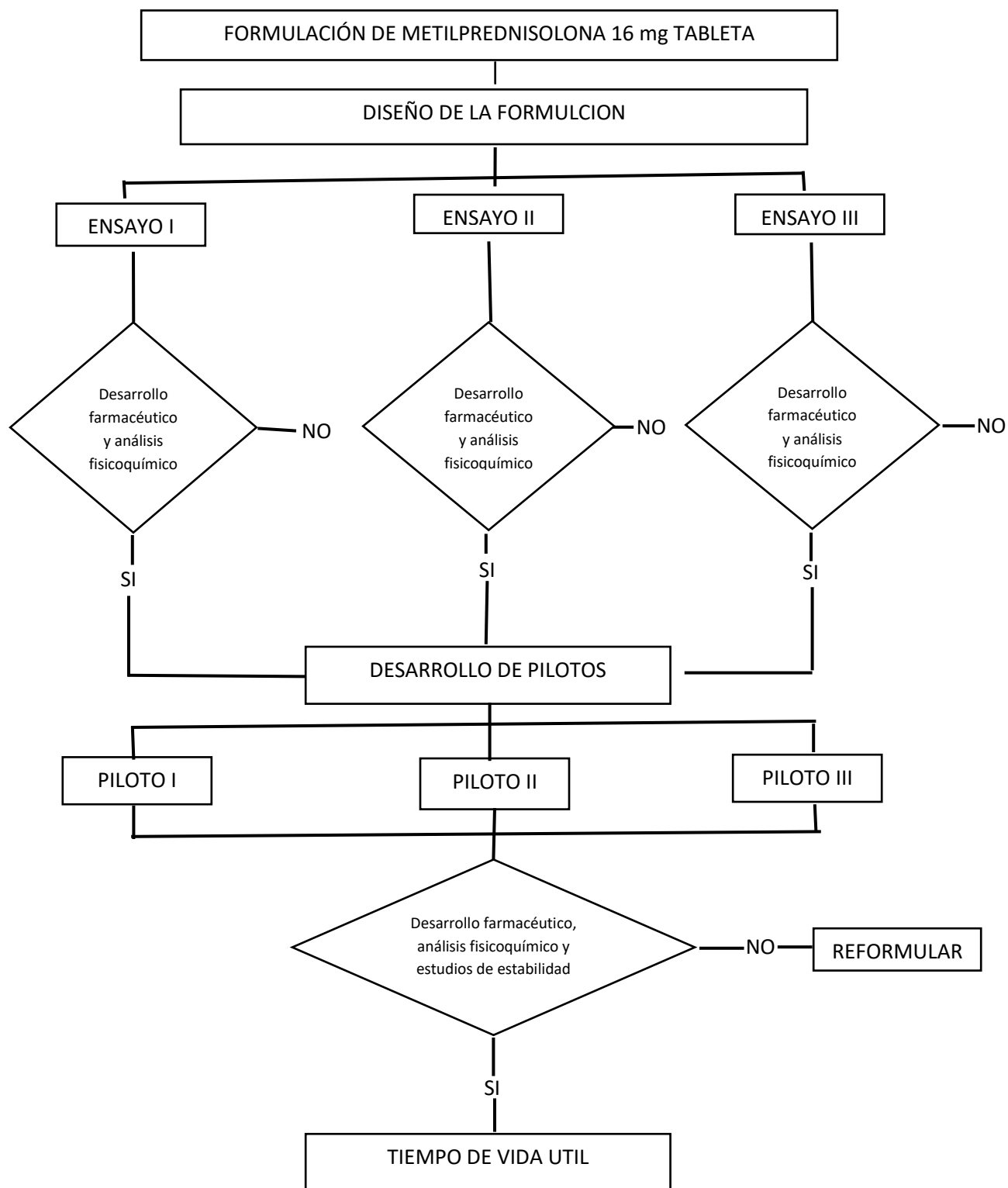
**Fase móvil:** Cloruro de *n*-butilo, donoro de *n*-butilo saturado con agua, tetrahydrofurano, metanol y ácido acético glacial (95:95:14:7:6)

**Solución de estándar interno:** 6 mg/mL de prednisona, que se prepara según se indica a continuación. Transferir una cantidad apropiada de prednisona a un matraz volumétrico adecuado. Agregar un volumen de ácido acético glacial equivalente al 3% del volumen del matraz y someter a ultrasonido. Diluir con cloroformo a volumen, agregando lentamente el cloroformo. Someter a ultrasonido y agitar hasta disolver.

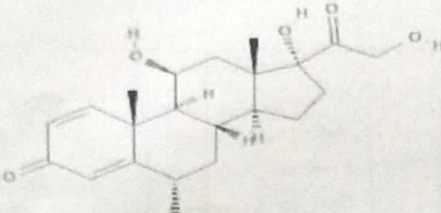
**Solución estándar:** 0,2 mg/mL de ER Acetato de Metilprednisolona USP, que se prepara según se indica a

Monografías USP

Anexo 3. Diseño experimental para determinar el diseño y desarrollo de la formulación de tabletas de Metilprednisolona 16 mg. Lima 2020.



Anexo 4. Registro de caracterización de metilprednisolona. Lima 2020.

CARACTERIZACIÓN DE METILPREDNISOLONA		
<b>ESTRUCTURA</b>		<b>NOMBRE IUPAC</b>
	<p style="text-align: center;">6S,8S,9S,10R,11S,13S,14S,17R)-11,17-dihydroxy-17-(2-hydroxyacetyl)-6,10,13-trimethyl-7,8,9,11,12,14,15,16-octahydro-6H-cyclopenta[a]phenanthren-3-one</p>	
		<b>FÓRMULA QUÍMICA</b>
		C <sub>22</sub> H <sub>30</sub> O <sub>5</sub>
		<b>PESO MOLECULAR</b>
		374.5 g/mol
<b>II. DESCRIPCIÓN</b>		
	ESPECIFICACIÓN	RESULTADO
ASPECTO	Polvo cristalino blanco a prácticamente blanco e inodoro	<i>polvo cristalino de color blanco e inodoro.</i>
FORMA	Cristales	<i>Cristales</i>
COLOR	Blanco	<i>Blanco</i>
TAMAÑO DE PARTICULA	90% < 7µm	<i>0.76 µm</i>
PORCENTAJE DE HUMEDAD	No pierde más de 1% respecto a su peso	<i>0,65%</i>
CONCLUSIÓN:	<i>Polvo cristalino de color blanco o prácticamente blanco e inodoro con un tamaño de partícula igual a 0,76 µm</i>	
<b>III. PROPIEDADES FÍSICOQUÍMICAS</b>		
	ESPECIFICACIÓN	PRÁCTICO
SOLUBILIDAD	Prácticamente insoluble en agua, moderadamente soluble en acetona y en cloroformo; muy poco soluble en éter.	<i>Conforme</i>
VALORACION	No menos de 97.0% y no más de 103.0%, calculado con respecto a la sustancia seca.	<i>97.3% BS / 97.0% TL</i>
DENSIDAD	1.3±0.1 g/cm	Da= <i>0.460 g/cm<sup>3</sup></i> Dc= <i>0,630 g/cm<sup>3</sup></i>
CONCLUSIÓN:	<i>La materia prima cumple las especificaciones?</i>	
<i>Conservar en envases impermeables, resistente a la luz.</i>		

Anexo 5. Registro de seguimiento de pesos de las tabletas durante el proceso de tableado del piloto 1, Lima 2020.

N°	MUESTRA		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Peso PROM 10 Tab.	194	195.2	196.4	197.6	198.8	200	201.2	202.4	203.6	204.8	206									
	FECHA	HORA																							PESO INDIVIDUAL (mg)								
1	13/03/20	15:30h	202	203	203	202	201	199	204	202	204	203	202.3																				
2	13/03/20	15:45h	204	201	201	202	199	200	201	202	200	201	201.1																				
3	13/03/20	16:00h	203	204	202	204	202	203	202	203	202	202	202.9																				
4	13/03/20	16:15h	202	204	203	201	203	201	202	202	201	199	201.8																				
5																																	
6																																	
7																																	
8																																	
9																																	
10																																	
11																																	
12																																	
13																																	
14																																	
15																																	
16																																	
17																																	
18																																	
19																																	
Promedio final:													202.0																				

Anexo 6. Registro de seguimiento de pesos de las tabletas durante el proceso de tableteado del piloto 2, Lima 2020.

N°	MUESTRA		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Peso PROM. 10 Tab.	194	195.2	196.4	197.6	198.8	200	201.2	202.4	203.6	204.8	206												
	FECHA	HORA																																		
1	16-04-20	9:00h	199	199	200	200	199	200	202	200	201	200	200																							
2	16-04-20	9:15h	198	201	200	201	200	201	201	200	200	199	200.1																							
3	16-04-20	9:30h	200	202	201	202	200	202	203	202	200	202	201.4																							
4	16-04-20	9:45h	202	201	202	201	201	201	199	202	201	202	201.2																							
5																																				
6																																				
7																																				
8																																				
9																																				
10																																				
11																																				
12																																				
13																																				
14																																				
15																																				
16																																				
17																																				
18																																				
19																																				
Promedio final:													200.7																							

Anexo 7. Registro de seguimiento de pesos de las tabletas durante el proceso de tableado del piloto 3, Lima 2020.

Operario: CADA 15MINUTOS												TEMPERATURA														
N°	MUESTRA		PESO INDIVIDUAL (mg)										Peso PROM. 10 Tab.	194	195.2	196.4	197.6	198.8	200	201.2	202.4	203.6	204.8	206		
	FECHA	HORA	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10														
1	16-04-20	12:20h	201	200	201	202	202	199	199	201	202	200	200.7													
2	16-04-20	12:35h	202	199	201	200	203	202	201	203	203	200	201.7													
3	16-04-20	12:30h	200	201	201	202	200	202	201	203	203	203	201.9													
4	16-04-20	12:45h	201	202	201	202	199	203	199	202	202	203	201.3													
5																										
6																										
7																										
8																										
9																										
10																										
11																										
12																										
13																										
14																										
15																										
16																										
17																										
18																										
19																										
Promedio final:												201.4														



Anexo 8. Resultados del estudio comparativo de las formulaciones ensayadas de Metilprednisolona 16 mg tableta por medio del perfil de disolución. Lima – 2020.

Ensayo	Muestra		
	Fórmula 1	Fórmula 2	Fórmula 3
<b>Especificación</b>	No menos de 70 % (Q) en 30 minutos		
<b>Perfil de disolución.</b>	73,97	84,23	100,89
	79,25	85,60	98,86
	78,03	83,79	100,69
	78,33	84,39	101,34
	77,45	85,52	105,16
<b>Promedio</b>	<b>79,35</b>	<b>84,61</b>	<b>101,70</b>
<b>DSR</b>	6,41	0,90	2,21

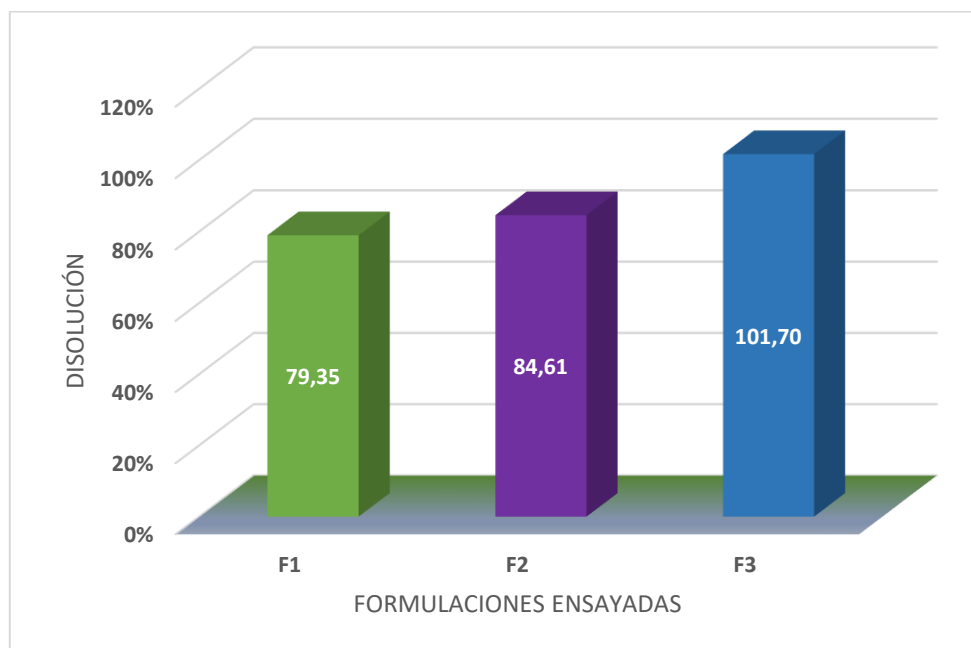


Figura 2. Comparación de las disoluciones de las formulaciones ensayadas.

Anexo 9. Resultados de disolución de los pilotos elaborados de Metilprednisolona 16 mg tableta. Lima – 2020.

Ensayo	Muestra (%)		
	Piloto 1	Piloto 2	Piloto 3
<b>Especificación</b>	No menos de 70 % (Q) en 30 minutos		
	108,08	97,76	100,59
	109,24	100,44	100,89
<b>Perfil de disolución.</b>	107,32	101,36	99,71
	105,38	102,33	101,40
	106,39	100,10	102,90
	106,38	101,11	101,61
<b>Promedio</b>	<b>107,13</b>	<b>100,52</b>	<b>101,18</b>
<b>DSR</b>	<b>1,29</b>	<b>1,55</b>	<b>1,06</b>

Los resultados de disolución de los tres pilotos cumplen la especificación de la USP 42 – 37NF, pero para la prueba estadística de ANOVA ( $p=0.05$ ) son diferentes ya que la significancia significativa es igual a  $p=0.000$ , esto se debe a que los resultados de disolución del piloto 1 esta elevado. Para la prueba de Tukey el piloto 2 y piloto 3 son semejantes ( $p=0.677$ ), pero distintos del piloto 1.

Anexo 10. Resultados de valoración de los pilotos elaborados de Metilprednisolona 16 mg tableta. Lima – 2020.

Ensayo	Muestra (%)		
	Piloto 1	Piloto 2	Piloto 3
<b>Especificación</b>	Metilprednisolona: 14.80 mg/Tab – 17,20 mg/Tab 92,5 % - 107,5 %		
<b>Valoración</b>			
<b>MP 1</b>	100,69	100,78	99,95
<b>MP 2</b>	99,11	10,,22	100,33
<b>Promedio</b>	<b>15.98 mg/Tab</b>	<b>16,08 mg/Tab</b>	<b>16,02 mg/Tab</b>
	99,90	100,50	100,14
<b>DSR</b>	1,12	0,40	0,27

Los resultados de valoración de los tres pilotos cumplen la especificación de la USP 42 – 37NF, para la prueba estadística de ANOVA ( $p=0.05$ ) y Tukey no presentan diferencias significativas ya que la significancia significativa es igual a  $p=0.722$ .

Anexo 11. Resultados de uniformidad de dosis de los pilotos elaborados de Metilprednisolona 16 mg tableta. Lima – 2020.

Ensayo	Muestra (%)		
	Piloto 1	Piloto 2	Piloto 3
<b>Especificación</b>	Valor de aceptación (AV) ≤ L1 %; L1 = 15,0		
	101,02	99,37	100,48
	98,29	101,38	97,85
	99,03	98,46	99,63
	98,79	99,98	99,56
	98,21	100,23	99,65
	98,63	101, 18	98,95
	98,27	99,90	98,46
	99,99	99,47	99,91
	98,16	99,84	99,37
<b>Uniformidad de unidad de dosificación</b>	97,93	99,90	98,78
	<b>98, 83</b>	<b>99,90</b>	<b>99,26</b>
<b>Promedio</b>			
<b>AV</b>	<b>2,3</b>	<b>2,1</b>	<b>2,7</b>

Los resultados de uniformidad de dosis de los tres pilotos cumplen la especificación de la USP 42 – 37NF, pero para la prueba estadística de ANOVA ( $p=0,05$ ) son diferentes ya que la significancia significativa es igual a  $p=0,036$ . Para la prueba de Tukey el piloto 1 y piloto 3 son semejantes ( $p=0,525$ ) como el piloto 3 con el piloto 2 ( $p=0,248$ ), pero existe una diferencia significativa entre el piloto 1 y piloto 2.

Anexo 12. Análisis de varianza (ANOVA) para comparar la disolución de los pilotos de tabletas de Metilprednisolona 16 mg, Lima 2020.

### Descriptivos

#### DISOLUCIÓN DE METILPREDNISOLONA

	N	Media	Desv. Desviación	Desv. Error	95% del intervalo de confianza para la media		Mínimo	Máximo
					Límite inferior	Límite superior		
PILOTO 1	6	107,1317	1,38299	,56460	105,6803	108,5830	105,38	109,24
PILOTO 2	6	100,5167	1,55757	,63588	98,8821	102,1512	97,76	102,33
PILOTO 3	6	101,1833	1,07561	,43912	100,0545	102,3121	99,71	102,90
Total	18	102,9439	3,31351	,78100	101,2961	104,5917	97,76	109,24

### ANOVA

#### DISOLUCIÓN DE METILPREDNISOLONA

	Suma de cuadrados	gl	Media cuadrática	F	Sig.
Entre grupos	159,171	2	79,585	43,445	,000
Dentro de grupos	27,478	15	1,832		
Total	186,649	17			

Anexo 13. Comparación de medias de la disolución para cada piloto mediante la prueba de Tukey. Lima 2020.

### Comparaciones múltiples

Variable dependiente: DISOLUCIÓN DE METILPREDNISOLONA

HSD Tukey

(I) PILOTOS	(J) PILOTOS	Diferencia de medias (I-J)	Desv. Error	Sig.	Intervalo de confianza al 95%	
					Límite inferior	Límite superior
PILOTO 1	PILOTO 2	6,61500 <sup>*</sup>	,78143	,000	4,5853	8,6447
	PILOTO 3	5,94833 <sup>*</sup>	,78143	,000	3,9186	7,9781
PILOTO 2	PILOTO 1	-6,61500 <sup>*</sup>	,78143	,000	-8,6447	-4,5853
	PILOTO 3	-,66667	,78143	,677	-2,6964	1,3631
PILOTO 3	PILOTO 1	-5,94833 <sup>*</sup>	,78143	,000	-7,9781	-3,9186
	PILOTO 2	,66667	,78143	,677	-1,3631	2,6964

\*. La diferencia de medias es significativa en el nivel 0.05.

### DISOLUCIÓN DE METILPREDNISOLONA

HSD Tukey<sup>a</sup>

PILOTOS	N	Subconjunto para alfa = 0.05	
		1	2
PILOTO 2	6	100,5167	
PILOTO 3	6	101,1833	
PILOTO 1	6		107,1317
Sig.		,677	1,000

Se visualizan las medias para los grupos en los subconjuntos homogéneos.

a. Utiliza el tamaño de la muestra de la media armónica = 6,000.

Anexo 14. Análisis de varianza (ANOVA) para comparar la valoración de los pilotos de tabletas de Metilprednisolona 16 mg, Lima 2020.

### Descriptivos

#### VALORACIÓN DE METILPREDNISOLONA

	N	Media	Desv. Desviación	Desv. Error	95% del intervalo de confianza para la media		Mínimo	Máximo
					Límite inferior	Límite superior		
PILOTO 1	2	99,9020	1,11864	,79100	89,8514	109,9526	99,11	100,69
PILOTO 2	2	100,4980	,39739	,28100	96,9276	104,0684	100,22	100,78
PILOTO 3	2	100,1435	,26941	,19050	97,7230	102,5640	99,95	100,33
Total	6	100,1812	,60685	,24775	99,5443	100,8180	99,11	100,78

### ANOVA

#### VALORACIÓN DE METILPREDNISOLONA

	Suma de cuadrados	gl	Media cuadrática	F	Sig.
Entre grupos	,359	2	,180	,364	,722
Dentro de grupos	1,482	3	,494		
Total	1,841	5			

Anexo 15. Comparación de medias de la valoración para cada piloto mediante la prueba de Tukey. Lima 2020.

### Comparaciones múltiples

Variable dependiente: VALORACIÓN DE METILPREDNISOLONA

HSD Tukey

(I) PILOTOS	(J) PILOTOS	Diferencia de medias (I-J)	Desv. Error	Sig.	Intervalo de confianza al 95%	
					Límite inferior	Límite superior
PILOTO 1	PILOTO 2	-,59600	,70282	,704	-3,5329	2,3409
	PILOTO 3	-,24150	,70282	,938	-3,1784	2,6954
PILOTO 2	PILOTO 1	,59600	,70282	,704	-2,3409	3,5329
	PILOTO 3	,35450	,70282	,875	-2,5824	3,2914
PILOTO 3	PILOTO 1	,24150	,70282	,938	-2,6954	3,1784
	PILOTO 2	-,35450	,70282	,875	-3,2914	2,5824

### VALORACIÓN DE METILPREDNISOLONA

HSD Tukey<sup>a</sup>

PILOTOS	N	Subconjunto para alfa = 0.05
		1
PILOTO 1	2	99,9020
PILOTO 3	2	100,1435
PILOTO 2	2	100,4980
Sig.		,704

Se visualizan las medias para los grupos en los subconjuntos homogéneos.

a. Utiliza el tamaño de la muestra de la media armónica = 2,000.



Anexo 16. Análisis de varianza (ANOVA) para comparar la uniformidad de dosificación de los pilotos de tabletas de Metilprednisolona 16 mg, Lima 2020.

### Descriptivos

#### UNIFORMIDAD DE DOSIFICACIÓN DE METILPREDNISOLONA

	N	Media	Desv. Desviación	Desv. Error	95% del intervalo de confianza para la media		Mínimo	Máximo
					Límite inferior	Límite superior		
PILOTO 1	10	98,8315	,97093	,30703	98,1369	99,5261	97,93	101,02
PILOTO 2	10	99,9011	,87997	,27827	99,2716	100,5306	98,46	101,38
PILOTO 3	10	99,2603	,76436	,24171	98,7135	99,8071	97,85	100,48
Total	30	99,3310	,95605	,17455	98,9740	99,6880	97,85	101,38

### ANOVA

#### UNIFORMIDAD DE DOSIFICACIÓN DE METILPREDNISOLONA

	Suma de cuadrados	gl	Media cuadrática	F	Sig.
Entre grupos	5,795	2	2,898	3,777	,036
Dentro de grupos	20,712	27	,767		
Total	26,507	29			

Anexo 17. Comparación de medias de uniformidad de dosificación para cada piloto mediante la prueba de Tukey. Lima 2020.

### Comparaciones múltiples

Variable dependiente: UNIFORMIDAD DE DOSIFICACIÓN DE METILPREDNISOLONA

HSD Tukey

(I) PILOTOS	(J) PILOTOS	Diferencia de medias (I-J)	Desv. Error	Sig.	Intervalo de confianza al 95%	
					Límite inferior	Límite superior
PILOTO 1	PILOTO 2	-1,06960 <sup>*</sup>	,39169	,029	-2,0408	-,0984
	PILOTO 3	-,42880	,39169	,525	-1,4000	,5424
PILOTO 2	PILOTO 1	1,06960 <sup>*</sup>	,39169	,029	,0984	2,0408
	PILOTO 3	,64080	,39169	,248	-,3304	1,6120
PILOTO 3	PILOTO 1	,42880	,39169	,525	-,5424	1,4000
	PILOTO 2	-,64080	,39169	,248	-1,6120	,3304

\*. La diferencia de medias es significativa en el nivel 0.05.

### UNIFORMIDAD DE DOSIFICACIÓN DE METILPREDNISOLONA

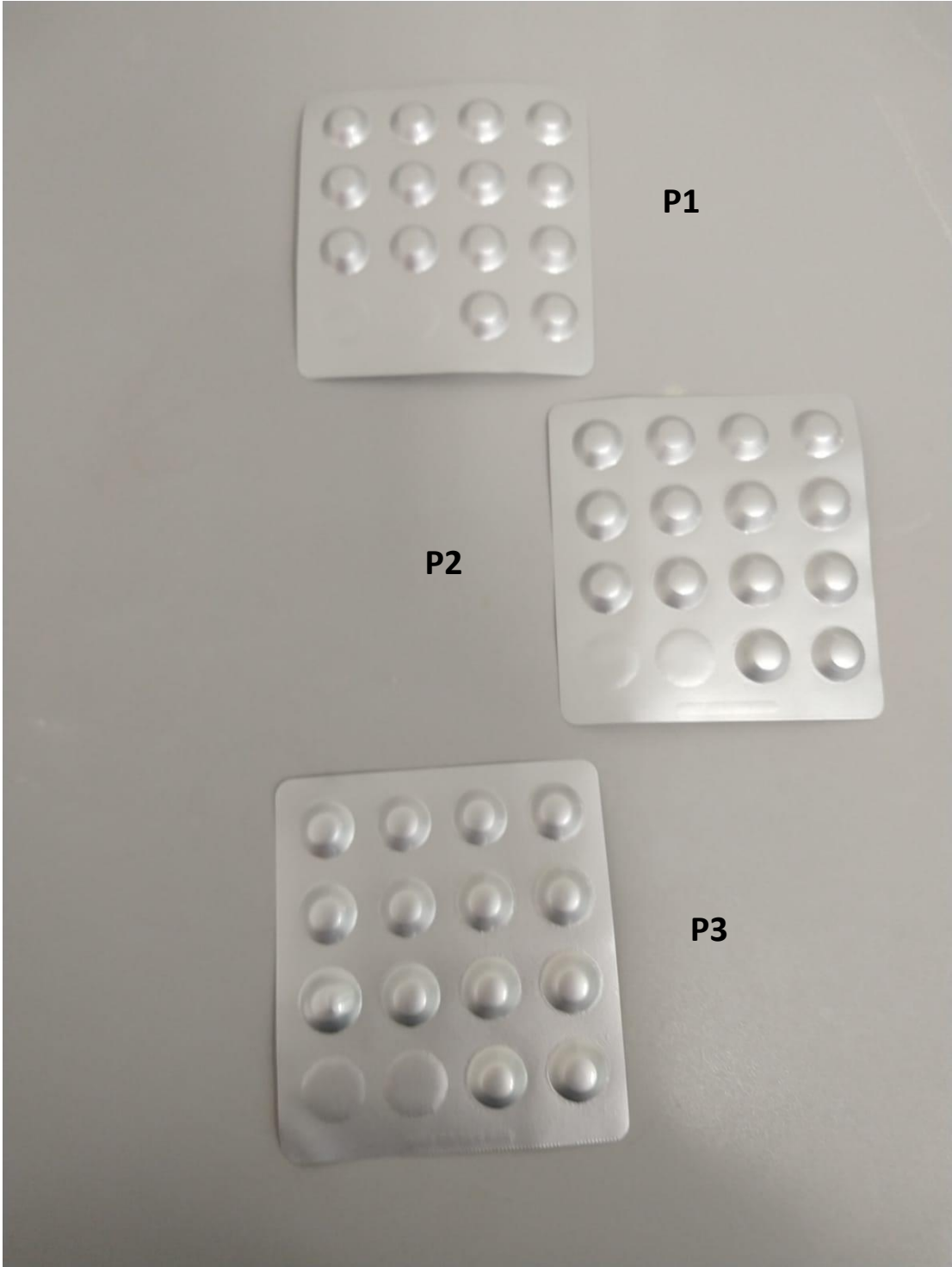
HSD Tukey<sup>a</sup>

PILOTOS	N	Subconjunto para alfa = 0.05	
		1	2
PILOTO 1	10	98,8315	
PILOTO 3	10	99,2603	99,2603
PILOTO 2	10		99,9011
Sig.		,525	,248

Se visualizan las medias para los grupos en los subconjuntos homogéneos.

a. Utiliza el tamaño de la muestra de la media armónica = 10,000.

Anexo 18. Tabletas de Metilprednisolona 16 mg blisteadas en material de empaque inmediato Alu Alu, Lima 2020.



Anexo 19. Resultados obtenidos durante el estudio de estabilidad acelerada de las tabletas del Piloto 1.

PRUEBAS	ESPECIFICACIONES	INICIO	Condiciones: 40°C ± 2°C // 75% ± 5% RH		VARIACIÓN ENTRE DATOS INICIALES Y 6 MESES.	RESULTADOS
			3 MESES	6 MESES		
ASPECTO	Tabletas circulares de color blanco a blanco cremoso ranurada en una de sus caras.	CONFORME	CONFORME	CONFORME	No hay variación	Cumple
PESO PROMEDIO	200 mg	200 mg	200 mg	200 mg	No hay variación	Cumple
DUREZA	Mayor a 2 kp	6.3 kp	5.6 kp	5.9kp	No hay variación	Cumple
DESINTEGRACIÓN	Máximo 15 min	2 min 16 seg	2 min 30 seg	2 min 18 seg	No hay variación	Cumple
FRIABILIDAD	Máximo 1%	0.198%	0.200%	0.206%	Aumento 0.008%	Cumple
IDENTIFICACIÓN	Metilprednisolona	CONFORME	-	-	-	Cumple
VALORACIÓN	14.80 mg/Tab – 17,20 mg/Tab 92,5 % - 107,5%	15.98 mg/tab 99.9% 1.12%	15.87 mg/tab 99.4% 1.05%	15.52 mg/tab 97.0% 1.113%	Disminuyo 2.9%	Cumple
DISOLUCIÓN	No menos de 70% (Q) en 30 minutos	107.1%	100.8%	99.7 %	Disminuyo 7.4%	Cumple
UNIFORMIDAD DE DOSIS	(AV) ≤ L1 %; L1 = 15,0	98.8 % AV: 2.3	-	-	-	Cumple

- Técnica de análisis USP 42 – 37 NF y material de empaque primario blíster de ALU ALU.

Anexo 20. Resultados obtenidos durante el estudio de estabilidad acelerada de las tabletas del Piloto 2.

PRUEBAS	ESPECIFICACIONES	INICIO	Condiciones: 40°C ± 2°C // 75% ± 5% RH		VARIACIÓN ENTRE DATOS INICIALES Y 6 MESES.	RESULTADOS
			3 MESES	6 MESES		
ASPECTO	Tabletas circulares de color blanco a blanco cremoso ranurada en una de sus caras.	CONFORME	CONFORME	CONFORME	No hay variación	Cumple
PESO PROMEDIO	200 mg	200 mg	200 mg	200 mg	No hay variación	Cumple
DUREZA	Mayor a 2 kp	5.3 kp	6.6 kp	5.2kp	No hay variación	Cumple
DESINTEGRACIÓN	Máximo 15 min	2min 00 seg	2 min 45seg	2 min 12 seg	No hay variación	Cumple
FRIABILIDAD	Máximo 1 %	0.300 %	0.259 %	0.271 %	Disminuyo 0.029%	Cumple
IDENTIFICACIÓN	Metilprednisolona	CONFORME	-	-	-	Cumple
VALORACIÓN	14.80 mg/Tab – 17,20 mg/Tab 92,5 % - 107,5 %	16.08 mg/tab 100.5 % DSR: 0.395 %	15.92 mg/tab 99.5 % 1.051 %	15.62 mg/tab 97.6 % 1.113 %	Disminuyo 2.9%	Cumple
DISOLUCIÓN	No menos de 70% (Q) en 30 minutos	100.5 % DSR:1.548	99.7 %	98.3 %	Disminuyo 2.2%	Cumple
UNIFORMIDAD DE DOSIS	(AV) ≤ L1 %; L1 = 15,0	99.9 % 2.1 %	-	-	-	Cumple

- Técnica de análisis USP 42 – 37 NF y material de empaque primario blíster de ALU ALU.

Anexo 21. Resultados obtenidos durante el estudio de estabilidad acelerada de las tabletas del Piloto 3.

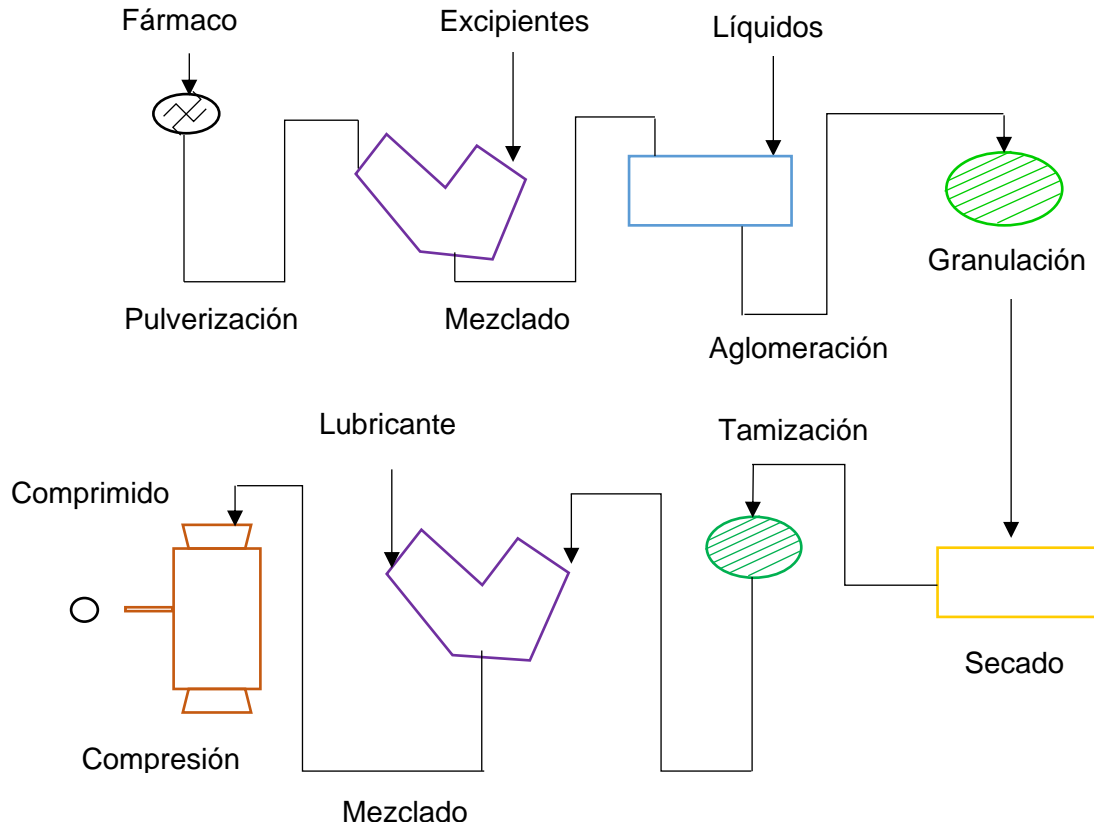
PRUEBAS	ESPECIFICACIONES	INICIO	Condiciones: 40°C ± 2°C // 75% ± 5% RH		VARIACIÓN ENTRE DATOS INICIALES Y 6 MESES.	RESULTADOS
			3 MESES	6 MESES		
ASPECTO	Tabletas circulares de color blanco a blanco cremoso ranurada en una de sus caras.	CONFORME	CONFORME	CONFORME	No hay variación	Cumple
PESO PROMEDIO	200 mg	200 mg	200 mg	200 mg	No hay variación	Cumple
DUREZA	Mayor a 2 kp	4.0 kp	5.0 kp	5.2 kp	No hay variación	Cumple
DESINTEGRACIÓN	Máximo 15 min	2 min 30 seg	2 min 21seg	2 min 35 seg	No hay variación	Cumple
FRIABILIDAD	Máximo 1 %	0.271%	0.250%	0.302%	Aumento 0.031%	Cumple
IDENTIFICACIÓN	Metilprednisolona	Conforme	-	-	-	Cumple
VALORACIÓN	14.80 mg/Tab – 17,20 mg/Tab 92,5 % - 107,5 %	16.02 mg/tab 100.1% DSR:0.269%	15.86 mg/tab 99.1% 1.051%	15.62 mg/tab 97.6% 1.113%	Disminuyo 2.5%	Cumple
DISOLUCIÓN	No menos de 70% (Q) en 30 minutos	101.2 % DSR:1.062%	99.6%	99.2%	Disminuyo 2.0%	Cumple
UNIFORMIDAD DE DOSIS	(AV) ≤ L1 %; L1 = 15,0	99.3 % 2.7%	-	-	-	Cumple

- Técnica de análisis USP 42 – 37 NF y material de empaque primario blíster de ALU ALU.

Anexo 22. Condiciones ambientales durante el desarrollo de tabletas de metilprednisolona 16 mg.

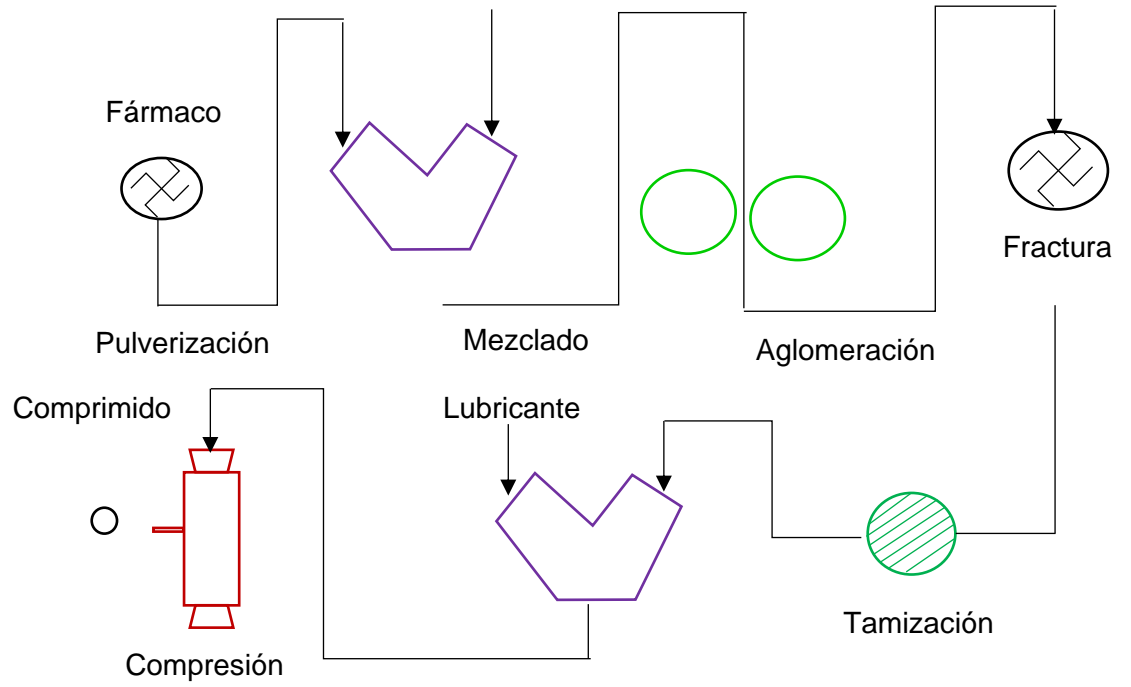
<b>Condiciones ambientales</b>					
<b>Fase</b>	<b>Parámetros</b>	<b>especificación</b>	<b>Nivel óptimo</b>	<b>Nivel de alerta</b>	<b>Nivel de acción</b>
<b>Manufactura</b>	Luz utilizada	Luz inactiva	Luz inactiva	Luz inactiva	Luz inactiva
	Temperatura	17,0°C – 7,0°C	20,0°C – 25,0°C	17,0°C – 19,9° 25,1°C– 27,0°C	Menor a 17,0°C o mayor a 27,0°C
	Humedad relativa	No mayor a 75%	No mayor a 70%	71% - 74%	Mayor a 75%
	Presión diferencial (Pulgadas de agua)	0,05 – 0,15	0,06 – 0,10	0,05 o (0,11 – 0,15)	Menor a 0,05 o Mayor a 0,015
	Luz utilizada	Luz inactiva	Luz inactiva	Luz inactiva	Luz inactiva
<b>Tableteado</b>	Temperatura	17,0°C – 7,0°C	20,0°C – 25,0°C	17,0°C – 19,9° 25,1°C – 27,0°C	Menor a 17,0°C o mayor a 27,0°C
	Humedad relativa	No mayor a 75%	No mayor a 70%	71% - 74%	Mayor a 75%
	Presión diferencial (Pulgadas de agua)	0,05 – 0,15	0,06 – 0,10	0,05 o (0,11 – 0,15)	Menor a 0,05 o Mayor a 0,015
	Luz utilizada	Luz inactiva	Luz inactiva	Luz inactiva	Luz inactiva
	Temperatura	17,0°C – 7,0°C	20,0°C – 25,0°C	17,0°C – 19,9° 25,1°C – 27,0°C	Menor a 17,0°C o mayor a 27,0°C

Anexo 23. Etapas del proceso de compresión a partir de un granulado (Granulación húmeda)

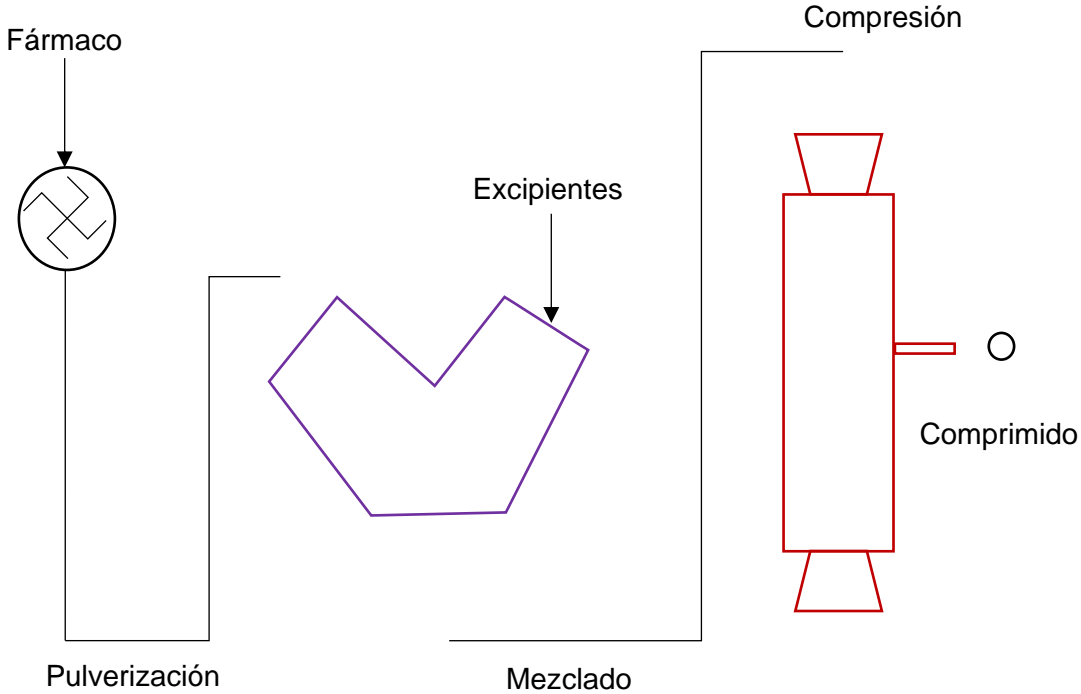




Anexo 24. Etapas del proceso de compresión a partir de un granulado (Granulación por vía seca)



Anexo 25. Etapas del proceso de compresión directa.



Anexo 26. Matriz de consistencia de diseño y desarrollo de una formulación de tabletas de Metilprednisolona 16 mg.

PROBLEMA	OBJETIVOS	MARCO TEÓRICO	HIPÓTESIS	VARIABLES	METODOLOGÍA
<ul style="list-style-type: none"> <li>¿El diseño y desarrollo de una formulación de tabletas de Metilprednisolona 16 mg cumplirá con los parámetros de calidad y USP 42 - 37 NF?</li> </ul>	<p><b>Objetivos Generales</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Diseñar y desarrollar una formulación de tabletas de Metilprednisolona 16 mg que cumpla con los parámetros de calidad y USP 42- 37 NF.</li> </ul> <p><b>Objetivos Específicos</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Diseñar una formulación de tabletas de Metilprednisolona 16 mg.</li> <li>Desarrollar una formulación de tabletas de Metilprednisolona 16 mg.</li> </ul>	<p><b>DISEÑO Y DESARROLLO DE UNA FORMULACIÓN</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Diseño de la formulación de los medicamentos.</li> <li>Desarrollo de la formulación de medicamentos</li> <li>Formas farmacéuticas solidas</li> <li>Composición de tabletas</li> <li>Métodos de obtención de tabletas</li> <li>Propiedades farmacotécnicas de los polvos.</li> <li>Disolución.</li> <li>Estabilidades de medicamentos.</li> <li>Metilprednisolona.</li> </ul>	<p>Las tabletas de Metilprednisolona 16 mg si cumple con los parámetros de calidad y USP 42 – 37 NF.</p>	<p><b>Variable de Independiente 1:</b> Diseño de la formulación. <b>Indicador 1: Principio activo</b> -Características fisicoquímicas y farmacotécnicas <b>Indicador 2: Excipientes</b> -Mezclas binarias</p> <p><b>Variable de Independiente 2:</b> Desarrollo de una formulación. <b>Indicador: Control del proceso</b> -En mezcla inicial -En granulado -En mezcla final -En tableteado</p> <p><b>Variable dependiente</b> Características fisicoquímicas de tabletas de Metilprednisolona 16 mg <b>Indicador:</b> -Aspecto -Dureza -Diámetros -Pesos -Desintegración -Valoración -Disolución -Uniformidad de unidad de dosificación. -Estabilidad acelerada.</p>	<p><b>TIPO DE INVESTIGACIÓN</b> Aplicada, experimental, prospectiva y longitudinal.</p> <p><b>POBLACIÓN:</b> 03 lotes pilotos de 1000 tabletas de metilprednisolona 16 mg.</p> <p><b>MUESTRA:</b> 405 tabletas de metilprednisolona 16 mg.</p> <p>El muestreo se realizará según el procedimiento establecido por el laboratorio IQFARMA. Las muestras serán analizadas según los criterios indicados en la farmacopea de los Estados Unidos (USP 42 - 37 NF).</p> <p><b>PROCEDIMIENTO</b> Se diseñarán formulaciones de tabletas de metilprednisolona, mediante el estudio del activo y sus excipientes con controles farmacotécnicos y fisicoquímicos. Se desarrollará la formulación diseñada, de las tabletas de metilprednisolona las cuales serán evaluadas con la finalidad de ver si la fórmula es reproducible y robusta. También se realizará estudios de estabilidad acelerada con la finalidad de comprobar si el producto mantiene sus características iniciales.</p> <p><b>ANÁLISIS DE DATOS</b> Se evaluarán los parámetros en el diseño y desarrollo de la formulación de metilprednisolona 16 mg tabletas. Las cuáles serán sometidas a análisis estadístico, Cartas Control, Capacidad de Proceso y Análisis de Varianza al 95% de nivel de confianza a fin de evaluar la reproducibilidad y variabilidad de los parámetros obtenidos en el proceso. Se utilizarán paquetes estadísticos como el SPS Y el Microsoft Excel 2010 para la toma de decisiones.</p>



**UNSCH**

**FACULTAD DE  
CIENCIAS DE LA SALUD**

**ESCUELA PROFESIONAL DE  
FARMACIA Y BIOQUÍMICA**

**DOCENTES INSTRUCTORES  
DEL SOFTWARE ANTIPLAGIO**



## **CONSTANCIA DE ORIGINALIDAD PRIMERA INSTANCIA DE TRABAJO DE TESIS**

El suscrito docente – instructor responsable de operativizar, verificar, garantizar y controlar la originalidad de los trabajos de tesis de la Escuela Profesional de Farmacia y Bioquímica designado por Resolución Decanal N° 068 – 2021 – UNSCH – FCSA/D de fecha 30 de abril de 2021, deja constancia que el trabajo de tesis titulado:

**Diseño y desarrollo de una formulación de tabletas de Metilprednisolona 16 mg. Lima – 2020.**

Autor: Bach. CÉPIDA VENTURA, Emerson

Asesor: Profesora LÓPEZ SIERRALTA, Maricela

Ha sido sometido al análisis del sistema antiplagio TURNITIN concluyendo que presenta un porcentaje de 27% de Índice de Similitud.

Por lo que, de acuerdo con el porcentaje establecido en el Artículo 13 del Reglamento de Originalidad de Trabajos de Investigación de la Universidad Nacional de San Cristóbal de Huamanga es procedente conceder **la Constancia de Originalidad en Primera Instancia**.

Ayacucho, 06 de setiembre de 2021



Firmado digitalmente por:  
AGUILAR FELICES ENRIQUE  
JAVIER  
Motivo: Soy el autor del  
documento  
Fecha: 06/09/2021 11:41:48-0500

**Mg. Enrique Javier AGUILAR FELICES**  
**Docente – Instructor**



## CONSTANCIA DE ORIGINALIDAD: TESIS DE PREGRADO

El que suscribe docente Instructor luego de verificar y controlar la originalidad en segunda instancia de la tesis de pregrado de la EP de Farmacia y Bioquímica de la Facultad de Ciencias de la Salud, deja constancia que el trabajo de tesis titulado:

### **Diseño y desarrollo de una formulación de tabletas de Metilprednisolona 16 mg. Lima - 2020.**

Autor (a): **CEPIDA VENTURA, Emerson**

Asesor: **Mg. Maricela López Sierralta**

Ha sido sometido al análisis mediante el sistema TURNITIN concluyendo que presenta un porcentaje de **27 % de similitud**.

Por lo que, de acuerdo con el porcentaje establecido en el Artículo 13 del Reglamento de Originalidad de Trabajos de Investigación de Pregrado de la Universidad Nacional de San Cristóbal de Huamanga es procedente conceder la Constancia de Originalidad.

Ayacucho, 07 de setiembre de 2021.

Firmado  
digitalmente  
por Dr. Emilio G.  
Ramírez Roca

Fecha:  
2021.09.07  
15:42:43 -05'00'

**Dr. Emilio G. RAMIREZ ROCA**  
**RESPONSABLE**

# Diseño y desarrollo de una formulación de tabletas de Metilprednisolona 16 mg. Lima - 2020

*por* Emerson Cepida Ventura

---

**Fecha de entrega:** 07-sep-2021 09:12a.m. (UTC-0500)

**Identificador de la entrega:** 1643031484

**Nombre del archivo:** BORRADORA\_TESIS.\_CEPIDA.pdf (1.72M)

**Total de palabras:** 19794

**Total de caracteres:** 105387

# Diseño y desarrollo de una formulación de tabletas de Metilprednisolona 16 mg. Lima - 2020

## INFORME DE ORIGINALIDAD

<b>27%</b>	<b>28%</b>	<b>2%</b>	<b>7%</b>
INDICE DE SIMILITUD	FUENTES DE INTERNET	PUBLICACIONES	TRABAJOS DEL ESTUDIANTE

## FUENTES PRIMARIAS

<b>1</b>	<b>cybertesis.unmsm.edu.pe</b> Fuente de Internet	<b>5%</b>
<b>2</b>	<b>repositorio.uancv.edu.pe</b> Fuente de Internet	<b>4%</b>
<b>3</b>	<b>repositorio.unsch.edu.pe</b> Fuente de Internet	<b>3%</b>
<b>4</b>	<b>hdl.handle.net</b> Fuente de Internet	<b>2%</b>
<b>5</b>	<b>www.scielo.sa.cr</b> Fuente de Internet	<b>2%</b>
<b>6</b>	<b>idoc.pub</b> Fuente de Internet	<b>1%</b>
<b>7</b>	<b>www.zaragoza.unam.mx</b> Fuente de Internet	<b>1%</b>
<b>8</b>	<b>www.redalyc.org</b> Fuente de Internet	<b>1%</b>
<b>9</b>	<b>alicia.concytec.gob.pe</b> Fuente de Internet	

1 %

10

[www.digemid.minsa.gob.pe](http://www.digemid.minsa.gob.pe)

Fuente de Internet

1 %

11

[dspace.unitru.edu.pe](http://dspace.unitru.edu.pe)

Fuente de Internet

1 %

12

Submitted to Universidad Nacional de Trujillo

Trabajo del estudiante

1 %

13

[docplayer.es](http://docplayer.es)

Fuente de Internet

1 %

14

[www.cfsf2.org.ar](http://www.cfsf2.org.ar)

Fuente de Internet

<1 %

15

[qdoc.tips](http://qdoc.tips)

Fuente de Internet

<1 %

16

[repository.udca.edu.co](http://repository.udca.edu.co)

Fuente de Internet

<1 %

17

[pt.scribd.com](http://pt.scribd.com)

Fuente de Internet

<1 %

18

[repositorio.utmachala.edu.ec](http://repositorio.utmachala.edu.ec)

Fuente de Internet

<1 %

19

[scielo.sld.cu](http://scielo.sld.cu)

Fuente de Internet

<1 %

20

[redi.unjbg.edu.pe](http://redi.unjbg.edu.pe)

Fuente de Internet

<1 %



21	<a href="http://worldwidescience.org">worldwidescience.org</a> Fuente de Internet	<1 %
22	<a href="http://repository.icesi.edu.co">repository.icesi.edu.co</a> Fuente de Internet	<1 %
23	<a href="http://blogcheckoutyoururlo.blogspot.com">blogcheckoutyoururlo.blogspot.com</a> Fuente de Internet	<1 %
24	<a href="http://1library.co">1library.co</a> Fuente de Internet	<1 %
25	<a href="http://es.scribd.com">es.scribd.com</a> Fuente de Internet	<1 %
26	Submitted to Fundacion Nuevo Marymount Trabajo del estudiante	<1 %
27	<a href="http://formulasmagistrales.acofarma.com">formulasmagistrales.acofarma.com</a> Fuente de Internet	<1 %
28	Submitted to Universidad Autónoma de Bucaramanga, UNAB Trabajo del estudiante	<1 %
29	<a href="http://lookformedical.com">lookformedical.com</a> Fuente de Internet	<1 %
30	<a href="http://farmaciainformativa.com">farmaciainformativa.com</a> Fuente de Internet	<1 %
31	<a href="http://jddtonline.info">jddtonline.info</a> Fuente de Internet	<1 %
32	<a href="http://www.future-science.com">www.future-science.com</a>	

Fuente de Internet

<1 %

---

33 repositorio.ucv.edu.pe  
Fuente de Internet

<1 %

---

34 www.nutricionhospitalaria.com  
Fuente de Internet

<1 %

---

Excluir citas Activo

Excluir coincidencias < 30 words

Excluir bibliografía Activo