

UNIVERSIDAD NACIONAL JORGE BASADRE GROHMANN – TACNA

Facultad de Ciencias de la Salud

Escuela Profesional de Farmacia y Bioquímica

**APLICACIÓN DEL ENFOQUE DE LA CALIDAD DESDE EL
DISEÑO (QbD) A LA FORMULACIÓN Y DESARROLLO DE
TABLETAS DE CABERGOLINA 0,5 mg. CUMPLIENDO CON
ESTÁNDARES DE CALIDAD SEGÚN FARMACOPEA
AMERICANA (USP-41) TACNA 2018**

TESIS

PRESENTADA POR:

Bach. FRANKLIN JESÚS BASURCO MAQUERA

Para optar el Título Profesional de:

QUÍMICO FARMACÉUTICO

TACNA – PERÚ

2018

UNIVERSIDAD NACIONAL JORGE BASADRE GROHMANN – TACNA

Facultad de Ciencias de la Salud

Escuela Profesional de Farmacia y Bioquímica

APLICACIÓN DE ENFOQUE DE LA CALIDAD DESDE EL DISEÑO (QbD) A LA FORMULACIÓN Y DESARROLLO DE TABLETAS DE CABERGOLINA 0,5 mg. CUMPLIENDO CON ESTÁNDARES DE CALIDAD SEGÚN FARMACOPEA AMERICANA (USP-41) TACNA 2018.

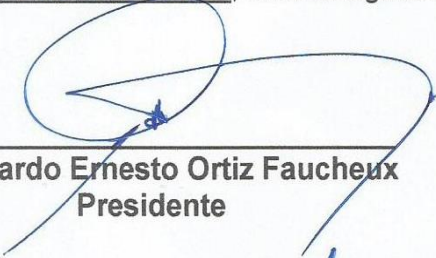
TESIS

Presentado por:


BACH. FRANKLIN JESUS BASURCO MAQUERA

Para optar el Título Profesional de:
QUÍMICO FARMACÉUTICO

Aprobado por UNANIMIDAD, ante el siguiente jurado:



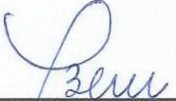
Dr. Ricardo Ernesto Ortiz Faucheux
Presidente



Q.F. Orlando Agustín Rivera Benavente
Miembro



Q.F. Juan Carlos Efraín Cervantes Zegarra
Miembro



M.Sc. Yemile Del Carmen Berrios Espejo
Asesora

DEDICATORIA

Esta tesis la dedico con profundo agradecimiento a mi familia, por su apoyo, consejos, comprensión, amor, ayuda en los momentos difíciles y por brindarme los recursos necesarios para llevar a feliz término esta etapa de mi vida. Me han dado todo lo que soy como persona: valores, principios, carácter, perseverancia y coraje, para conseguir mis objetivos.

AGRADECIMIENTO

A dios, por darme la vida y la capacidad física y mental de la cual gozo, por ser mi guía y apoyo en cada paso que doy. A mis padres Aquilina Maquera y Walter Basurco, por todo el esfuerzo, apoyo y comprensión que me han brindado en cada etapa de mi vida. A mis hermanos Slehiter y Emerson, por su apoyo y paciencia en todo momento.

A Q.F. Yemile del Carmen Berrios Espejo, Q.F. Luis López, Q.F. William Peña, por sus enseñanzas y disposición para compartir sus concommitos, que han sido parte de la culminación de esta tesis; gracias por sus palabras de aliento y por haberme acompañado en la culminación de la tesis.

ÍNDICE

DEDICATORIA	iii
AGRADECIMIENTOS.....	iv
ÍNDICE.....	v
ÍNDICE DE CUADROS.....	x
ÍNDICE DE TABLAS	xi
ÍNDICE DE FLUJOGRAMA	xiv
ÍNDICE DE IMÁGENES.....	xv
ÍNDICE DE GRÁFICOS	xvi
RESUMEN.....	xvii
SUMARY	xviii
INTRODUCCIÓN.....	1
CAPÍTULO I: PLANTEAMIENTO DE LA INVESTIGACIÓN	4
1.1. DESCRIPCIÓN DEL PROBLEMA.....	4
1.2. FORMULACIÓN DEL PROBLEMA	6
1.2.1. Formulación del problema general.....	6
1.2.2. Formulación de los problemas específicos	6
1.3. OBJETIVOS DE LA INVESTIGACIÓN	7
1.3.1. Objetivo general.....	7
1.3.2. Objetivos específicos	7

1.4. JUSTIFICACIÓN DE LA INVESTIGACIÓN	8
1.5. FORMULACIÓN DE LA HIPÓTESIS	10
1.5.1. Hipótesis general	10
1.5.2. Hipótesis específica	10
1.6. DETERMINACION DE VARIABLES.....	10
1.6.1. Tipo de variable independiente	10
1.6.2. Tipo de variable dependiente.....	10
CAPÍTULO II: MARCO TEÓRICO	12
2.1. ANTECEDENTES DE LA INVESTIGACIÓN	12
2.2. FARMACOLOGÍA DE LA CABERGOLINA 0,5 MG TABLETAS.....	13
2.2.1. Cabergolina.....	14
2.2.2. Mecanismo de acción de la cabergolina	14
2.2.3. Conferencia internacional de armonización.....	14
2.2.4. ICH Q8: Desarrollo Farmacéutico	15
2.3. BASES TEÓRICAS	17
2.4. LA CALIDAD DESDE EL DISEÑO EN EL DESARROLLO.....	20
2.4.2. Etapa de establecimiento de los requerimientos.....	21
2.4.3. Etapa construcción del diseño y formulación	22
2.4.4. Etapa articulación del proceso y desarrollo de la formulación	23
2.4.5. Consolidación de la calidad desde el diseño y mejora continua	23
2.5. TABLETAS.....	24

2.5.1. Componentes de la tableta	24
2.5.2. Controles en proceso en el desarrollo de la tableta	27
2.6. MÉTODOS DE FABRICACIÓN	28
2.6.1. Granulación por vía húmeda.....	28
2.6.2. Mezcla seca.....	28
2.7. ESTÁNDARES DE CALIDAD.....	29
2.7.1. Parámetros físicos del comprimido	30
2.7.2. Atributos fisicoquímicos del comprimido:	37
CAPÍTULO III: METODOLOGÍA DE LA INVESTIGACIÓN	41
3.1. TIPO DE INVESTIGACIÓN	41
3.2. VARIABLES INDEPENDIENTES:.....	42
3.3. VARIABLES DEPENDIENTES:.....	43
3.4. TÉCNICAS DE ANÁLISIS DE DATOS:.....	52
3.5. POBLACION	53
3.6. MUESTRA.....	53
3.7. CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y EXCLUSIÓN:.....	53
3.8. MATERIALES Y EQUIPOS	54
3.8.1. Equipos para el control en proceso.....	54
3.8.2. Equipos utilizados para el desarrollo de ensayos	54
3.9. CALIDAD DESDE EL DISEÑO DE TABLETAS	55
3.9.1. Perfil del producto innovador	55

3.9.2. Recopilación de la información del principio activo.....	59
3.9.3. Perfil del producto objetivo.....	66
3.9.4. Perfil de calidad del producto objetivo	68
3.10. ESTUDIOS DE PREFORMULACIÓN	71
3.10.1. Estudios de compatibilidad entre principio activo y excipientes... 71	
3.11. FORMULACIÓN Y DISEÑO DEL PROCESO DE MANUFACTURA 72	
3.11.1. Determinación de parámetros y atributos críticos de calidad	72
3.11.2. Determinación preliminar de parámetros y atributos críticos	75
3.11.3. Diseño de la fórmula cual-cuantitativa y proceso de fabricación . 78	
3.11.4. Descripción del proceso de fabricación de ensayos	84
3.11.5. Controles en proceso de cabergolina 0.5mg tabletas.....	88
3.11.6. Identificación los parámetros de proceso, atributos de calidad ... 91	
3.11.7. Análisis de riesgo y plan de mitigación	91
CAPÍTULO IV: RESULTADOS Y DISCUSIÓN	92
4.1.RESULTADOS DE CONTROLES EN PROCESO	92
4.1.1. Granulometría	92
4.1.2. Determinación De Humedad De Los Lotes Ensayos	96
4.1.3. Densidad, porcentaje de compresibilidad y fluidez	97
4.1.4. Determinación de uniformidad peso	98
4.1.5. Determinación De Dureza De Tabletass	99
4.1.6. Determinación De La Friabilidad.....	100

4.1.7. Determinación De La Desintegración	103
4.1.8. Determinación De disolución	104
4.1.9. Determinación determinación cuantitativa	105
4.1.10. Determinación uniformad de dosis.....	105
4.2. ANALISIS DE DATOS	106
4.2.1. Estadísticos descriptivos de los diferentes ensayos.	106
4.2.2. Comparación del promedio del peso usando t de student	107
4.2.3. Comparación del promedio de dureza usando t de student	107
4.2.4. Comparación del promedio desintegración usando t de student .	108
4.2.5. Comparación del promedio de la friabilidad usando t de student.	109
4.2.6. Comparación del promedio de disolucion usando t de student....	110
4.2.7. Comparación del promedio de contenido usando t de student. ...	111
4.2.8. Comparación del promedio de uniformidad usando t de student.	112
4.3. DISCUSIÓN	115
4.4. ANÁLISIS DE RIESGO.....	117
4.4.1. Análisis de riesgos asociados a la formulación del ensayo.....	117
4.4.2. Análisis de riesgo de operaciones unitarias críticas.....	120
4.5. RESULTADO DE LA PRUEBA DE HIPÓTESIS	125
CONCLUSIONES	126
RECOMENDACIONES.....	127
ANEXOS:.....	135

ÍNDICE DE CUADROS

Cuadro 1: Operacionalización de variables.	11
Cuadro 2: Número de tamices según la farmacopea.....	31
Cuadro 3: Fluidez teórica en relación al porcentaje de compresibilidad. 34	
Cuadro 4: Uniformidad de límites de peso.....	35
Cuadro 5: Uniformidad de contenido (UC) y variación de peso (VP).	39
Cuadro 6: formulación de ensayos diseñado en laboratorio.	42
Cuadro 7: Medición del peso promedio.	43
Cuadro 8: Medición de la desintegración.....	45
Cuadro 9: Medición de la dureza.	46
Cuadro 10: Medición de la friabilidad.....	47
Cuadro 11: Medición de la disolución	48
Cuadro 12: Medición de la determinación de contenido	49
Cuadro 13: Medición de la determinación de contenido	50
Cuadro 14: Medición de la determinación de impurezas	51
Cuadro 15: Perfil del producto objetivo.	57
Cuadro 16: Perfil de calidad producto objetivo.....	62
Cuadro 17: Perfil del producto objetivo.	67
Cuadro 18: Ensayo de compatibilidad principio activo – excipiente.....	72
Cuadro 19: Condiciones ambientales para cada etapa de fabricación. ...	89

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1: Evaluación de riesgo inicial	73
Tabla 2: Atributos críticos de calidad.....	76
Tabla 3: Parámetros y atributos críticos de calidad.....	77
Tabla 4: Fórmula cuali-cuantitativa del ensayo 1.	79
Tabla 5: Fórmula cuantitativa ensayo 02.....	79
Tabla 6: Fórmula cuantitativa ensayo 03.....	80
Tabla 7: Granulometría del granulado seco ensayo 1B.	92
Tabla 8: Granulometría del granulado seco ensayo 2B.	93
Tabla 9: Granulometría del granulado seco ensayo 3B.	94
Tabla 10: Resultados de humedad en las etapas unitarias.....	96
Tabla 11: Densidad, porcentaje de compresibilidad y fluidez.....	97
Tabla 12: Uniformidad de peso compresión directa	98
Tabla 13: Uniformidad de peso granulación húmeda.....	98
Tabla 14: Resultados de durezas.....	99
Tabla 15: Resultados de friabilidad ensayo 1A	100
Tabla 16: Resultados de friabilidad ensayo 1B	100
Tabla 17: Resultados de friabilidad ensayo 2A	101
Tabla 18: Resultados de friabilidad ensayo 2B	101
Tabla 19: Resultados de friabilidad ensayo 3A	102
Tabla 20: Resultados de friabilidad ensayo 3B	102

Tabla 21: Resultados de desintegración compresión directa.	103
Tabla 22: Resultados de desintegración granulación húmeda	103
Tabla 23: Resultados de disolución compresión directa	104
Tabla 24: Resultados de disolución granulación húmeda	104
Tabla 25: Resultados determinación cuantitativa	105
Tabla 26: Resultados uniformidad de dosis	105
Tabla 27: Resultados impurezas	105
Tabla 28: Resultados descriptivo de los diferentes ensayos	106
Tabla 29: Estadísticos para una muestra de variación de peso	107
Tabla 30: Prueba para una muestra de variación de peso	107
Tabla 31: Estadísticos para una muestra de durezas	108
Tabla 32: Prueba para una muestra de durezas	108
Tabla 33: Estadísticos para una muestra de desintegración	109
Tabla 34: Prueba para una muestra de desintegración.....	109
Tabla 35: Estadísticos para una muestra de friabilidad	110
Tabla 36: Prueba para una muestra de friabilidad.....	110
Tabla 37: Estadísticos para una muestra de disolución	111
Tabla 38: Prueba para una muestra de disolución	111
Tabla 39: Estadísticos para una muestra de contenido.....	112
Tabla 40: Prueba para una muestra de contenido.	112
Tabla 41: Estadísticos para una muestra de uniformidad de dosis	113

Tabla 42: Prueba para una muestra de uniformidad de dosis.....	113
Tabla 43: Estadísticos para una muestra de impurezas.....	114
Tabla 44: Prueba para una muestra de impurezas	114
Tabla 45: Matriz de ponderación de la criticidad.	118
Tabla 46: Matriz de análisis de fallas y efectos.	120
Tabla 47: Identificación del riesgo, efecto y causa de etapas unitarias.	121
Tabla 48: Mitigación de los del riesgo, efecto y causa	122
Tabla 49: Identificación del riesgo, efecto y causa.	123

ÍNDICE DE FLUJOGRAMA

Flujograma 1: Proceso de fabricación del ensayo 1.....	86
Flujograma 2: Proceso de fabricación del ensayo 2.....	87

ÍNDICE DE IMÁGENES

Imagen 1: Perfil de calidad producto objetivo.....	70
Imagen 2: Fabricación de ensayos de cabergolina 0,5mg tabletas.....	135
Imagen 3: Etapa unitaria de granulación.....	135
Imagen 4: Proceso de compresión de los ensayos.....	136
Imagen 5: Prueba de desintegración de las tabletas.	136
Imagen 6: Medicamento innovador.	137

ÍNDICE DE GRÁFICOS

- Gráfico 1:** Distribución granulométrica del granulado seco ensayo 1B... 92
- Gráfico 2:** Distribución granulométrica del granulado seco ensayo 2B... 93
- Gráfico 3:** Distribución granulométrica del granulado seco ensayo 3B... 94

RESUMEN

Objetivo: Aplicar el enfoque de la calidad desde el diseño (QbD) a la formulación y desarrollo de tabletas de cabergolina 0,5mg cumpliendo con estándares de calidad según farmacopea americana (usp-41).

Material y método: En una primera fase, se realizó la identificación de los objetivos de calidad, preformulación de las propiedades fisicoquímicas del principio activo e excipientes. Posteriormente, se formularon ensayos para definir una formula y proceso de fabricación para la obtención de tabletas que cumplan con los estándares de calidad según farmacopea americana (USP 41).

Los ensayos son evaluados respecto a su influencia en el cumplimiento de estándares de calidad, utilizando, para ello, la prueba de t de student para una sola muestra matrices de priorización y matrices de análisis de riesgos. En donde el ensayo 3B con un proceso de fabricación de granulación húmeda, cumplió con todos los estándares de calidad.

Conclusión: Se formuló y desarrolló tabletas de cabergolina 0,5 mg, que cumplen con estándares de calidad, según farmacopea americana.

Palabras clave: Calidad basada en el diseño, gestión del riesgo, formulación.

SUMMARY

Objective: Apply the quality approach from design (QbD) to the formulation and development of 0.5mg cabergoline tablets complying with quality standards according to the American Pharmacopoeia (usp-41).

Material and method: In the first phase, the identification of the quality objectives, preformulation of the physicochemical properties of the active substance and excipients was carried out. Subsequently, trials were formulated to define a formula and manufacturing process to obtain tablets that meet the quality standards according to the American Pharmacopoeia (USP 41).

The essays are evaluated with respect to their influence on the fulfillment of quality standards, using, for this, the student's t-test for a single sample of prioritization matrices and risk analysis matrices. Where the 3B test with a wet granulation manufacturing process, met all quality standards.

Conclusion: 0.5 mg cabergoline tablets were formulated and developed, which meet quality standards, according to the American Pharmacopoeia.

Keyword: Quality based on design, risk management, formulation.

INTRODUCCIÓN

Históricamente la calidad farmacéutica se ha asegurado a través de especificaciones estrictas y se ha obligado a los fabricantes a utilizar procesos de fabricación fijos para repetir permanentemente lote a lote. La calidad no se fabrica, la verdadera calidad se diseña. Esta es la base fundamental del desarrollo farmacéutico moderno que define ICH Q8 (Conferencia Internacional de Armonización - Desarrollo Farmacéutico) y que junto con el análisis de riesgos y el sistema de calidad farmacéutico forman los pilares de la calidad farmacéutica del Siglo XXI (1).

Los procedimientos para la evaluación, de los niveles de calidad de los medicamentos en el Perú están dados por la Dirección General de Insumos, Drogas y Medicamentos (DIGEMID) a través del Manual de Buenas Prácticas de Manufactura de Productos Farmacéuticos, como instrumento normativo necesario para cautelar la calidad en la fabricación de los productos farmacéuticos.

Este organismo gubernamental toma como referencia a organismos internacionales reconocidos oficialmente como Food and Drug Administration (FDA), Agencia Europea del Medicamento (EMA), Organización Mundial de la Salud (OMS), Conferencia Internacional Sobre Armonización (ICH), Agencias reguladoras de países de alta vigilanciasanitaria, Farmacopea de los estados Unidos De América (USP),

Farmacopea Británica, Farmacopea (Unión Europea), Farmacopea Japonesa, Farmacopea OMS, Farmacopea Alemana, Farmacopea Helvética, Farmacopea Belga, Farmacopea coreana (KP) (2)

La elaboración de un comprimido es compleja, cada unidad de un comprimido debe tener una cantidad de una molécula activa, presentar uniformidad de dosis, pesos, espesor y aspecto. Deben ser suficientemente compactos para resistir la friabilidad durante la manipulación y transportes posteriores, pero también ser capaces de desintegrarse una vez administrados con el objeto de liberar rápidamente la molécula activa (3).

Incluyen también sustancias denominadas excipientes, los cuales desempeñan funciones específicas e influyen en algunos casos sobre la liberación de la molécula activa. Esto obliga a proceder con mucho cuidado en la evaluación y selección de los excipientes y métodos de elaboración para asegurarse que la biodisponibilidad fisiológica y la eficacia de la molécula activa no disminuyan. No se debe dejar de lado el proceso de acondicionado; el tipo de material de empaque elegido es de suma importancia, ya que es el que va a contribuir a que el medicamento pueda mantener sus características de calidad durante todo el periodo de vigencia.

Bajo este contexto el procedimiento por el cual aseguramos que la forma farmacéutica, puesta en el mercado, mantenga sus características de calidad son estudios de estabilidad; estudios que bajo protocolos ya establecidos nos proporcionarán información crítica para predecir el comportamiento del mismo durante su tiempo útil de comercialización.

Así mismo la disolución in Vitro es un atributo importante en la evaluación de formas farmacéuticas sólidas debido a su relación con la biodisponibilidad. (4)

Por lo tanto, la formulación y desarrollo de medicamentos es una tarea que se viene realizando en diferentes laboratorios farmacéuticos peruanos en los últimos años, debido a las exigencias de calidad y a la mejora de la productividad, basado en este criterio se eligió este tema de tesis.

CAPÍTULO I

PLANTEAMIENTO DE LA INVESTIGACIÓN

1.1. DESCRIPCIÓN DEL PROBLEMA

La industria farmacéutica es un sector dedicado a la fabricación y comercialización de medicamentos para el diagnóstico, tratamiento y prevención de las enfermedades. Es por eso que, conscientes de su alta responsabilidad, actúan siempre buscando mejorar la calidad del medicamento desde el inicio de su formulación principalmente se encuentran asociados al diseño tanto del producto como de su proceso de fabricación. Por tal razón, durante los últimos años se han enfocado los esfuerzos hacia la búsqueda e implementación de estrategias basadas en la gestión del conocimiento y en la gestión del riesgo en calidad (5), las que en conjunto se han consolidado en el concepto de calidad basada en el diseño (QbD).

Con la finalidad de elaborar medicamentos seguros, estables y eficaces. Dicho concepto fue propuesto inicialmente por la FDA en el año 2003 (6), como parte de las iniciativas de aseguramiento de la calidad orientadas a construir la calidad desde el momento en el que éstos son desarrollados y sus procesos de manufactura.

Teniendo en cuenta el aporte que significa su implementación en términos del cumplimiento de exigencias como el enfoque de QbD forma parte integral de guías tales como las ICH Q8, Q9 y Q10 (ICH Q8, 2007; ICH Q9, 2007; ICH Q10, 2009), promoviendo la innovación y el mejoramiento continuo de los productos (7).

En tal sentido la fabricación de la cabergolina, una molécula de gran importancia incluida dentro del petitorio nacional único de medicamentos esenciales, necesita ser formulada y desarrollada basados en principios de calidad desde el diseño, cumpliendo con estándares de calidad según normas vigentes.

Por este motivo la realización del presente trabajo, por medio de estudios de preformulación, formulación y estabilidad, con parámetros fisicoquímicos que se controlan en la fabricación y en periodos de tiempo pre-establecidos, permiten evaluar los resultados obtenidos para la selección de una fórmula de tabletas de Cabergolina 0.5mg, que cumple con las especificaciones de control de calidad definidas por la (USP-41).

1.2. FORMULACIÓN DEL PROBLEMA

1.2.1. Formulación del problema general

✓ ¿Cuál es el enfoque de la calidad desde el diseño (QbD) a la formulación y desarrollo de tabletas de cabergolina 0,5mg cumpliendo con estándares de calidad según farmacopea americana (USP-41)?.

1.2.2. Formulación de los problemas específicos

✓ ¿Con cuál de los ensayos en donde definiremos la fórmula y el método de fabricación de la cabergolina 0,5 mg tabletas, que cumpla con los estándares de calidad según farmacopea americana (USP 41), con un enfoque de calidad desde el diseño (QbD)?

1.3. OBJETIVOS DE LA INVESTIGACIÓN

1.3.1. Objetivo general

✓ Aplicar el enfoque de la calidad desde el diseño (QbD) a la formulación y desarrollo de tabletas de cabergolina 0,5mg cumpliendo con estándares de calidad según farmacopea americana (usp-41).

1.3.2. Objetivos específicos

✓ Desarrollar y evaluar ensayos para definir la fórmula y el método de fabricación de cabergolina 0,5 mg tabletas, que cumpla con los estándares de calidad según farmacopea americana (USP 41), con un enfoque de calidad desde el diseño (QbD).

1.4. JUSTIFICACIÓN DE LA INVESTIGACIÓN

El principio de la fabricación de los comprimidos es muy sencillo, pero, por el contrario, su realización suele ser bastante compleja, no es suficiente situar una dosis de polvo en una matriz de una máquina de comprimir y comprimirla con los punzones. Para obtener un comprimido es necesario que las propiedades cuantitativas y cualitativas del polvo tengan unas propiedades físicas y mecánicas como la fluidez (libre y uniforme), la capacidad de apilamiento y compresibilidad (capacidad de compresión) sean muy específicas. (3)

Entre las diferentes posibilidades de principios activos, se escogió la cabergolina, por tratarse de un medicamento que se encuentra dentro del petitorio nacional único de medicamentos esenciales y según la OMS (Organización Mundial de Salud) que lo define como, aquello que sirve para satisfacer las necesidades prioritarias de salud de la población, tienen eficacia terapéutica, es aceptablemente seguro, debe estar disponible en todo momento, y estar al alcance de la población que lo necesita. (8)

La razón que justifica la formulación y desarrollo de tabletas de cabergolina 0,5 mg, es la formulación muy compleja por sus propiedades fisicoquímicas particulares, ser muy sensible a la luz; pertenece a la clasificación de insumos higroscopiedades clase IV, la dosificación es 0,5

mg, dosis de actividad farmacológica, donde la uniformidad de unidades de dosificación del activo, es un atributo de calidad que se debe tener mucho control para garantizar un medicamento eficaz, seguro y de calidad.

La calidad de los productos farmacéuticos, es un factor de suma importancia para asegurar la salud. Siendo importante buscar alternativas para disminuir el costo de medicamentos, siendo una de ellas la producción de medicamentos genéricos. Actualmente existen 12 Registros Sanitarios de la cabergolina 0,5 mg, en tabletas en el Perú, en donde 5 son productos farmacéuticos nacionales con nombre de marca, 4 son productos farmacéuticos extranjeros con nombre de marca, 3 son productos farmacéuticos nacionales genéricos.

Los fabricantes de cabergolina 0.5 mg tabletas, son de origen extranjero (Argentina, Italia, Colombia), estos productos son importados y vendidos con precios muy elevados en las cadenas farmacéuticas; por tal motivo se quiere diseñar y desarrollar una formulación de cabergolina 0.5 mg tabletas, cumpliendo con especificaciones de calidad, que brinde una alternativa a la población de encontrar este medicamento a precios accesibles, manteniendo los tópicos de calidad, eficacia, seguridad y estabilidad.

1.5. FORMULACIÓN DE LA HIPÓTESIS

1.5.1. Hipótesis general

✓ El enfoque de calidad desde el diseño (QbD) en el proceso de la formulación y desarrollo de tabletas de cabergolina 0,5mg. Cumple con estándares de calidad según farmacopea americana (USP-41)

1.5.2. Hipótesis específica

✓ La fórmula y el método de fabricación de cabergolina 0,5 mg tabletas, cumplirá con los estándares de calidad según farmacopea americana (USP 41), con un enfoque de calidad desde el diseño (QbD).

1.6. DETERMINACIÓN DE VARIABLES

1.6.1 Tipo de variable independiente

✓ Formulación y desarrollo de cabergolina 0,5 mg tabletas.

1.6.2. Tipo de variable dependiente

✓ Evaluación de control de calidad

Cuadro 1: Operacionalización de variables.

Variables independientes	Indicadores		Criterios de valoración
1. Formulación y desarrollo de cabergolina 0,5 mg tabletas.	1.1 Ensayo 1	1.1.1 Ensayo 1A	Controles fisicoquímicos
		1.1.2 Ensayo 1B	Controles fisicoquímicos
	1.2 Ensayo 2	1.2.1 Ensayo 2A	Controles fisicoquímicos
		1.2.2 Ensayo 2B	Controles fisicoquímicos
	1.3 Ensayo 3	1.3.1 Ensayo 3A	Controles fisicoquímicos
		1.3.2 Ensayo 3B	Controles fisicoquímicos
Variable dependiente	Indicadores		Criterio de valoración
2. Evaluación de control de calidad.	2.1 Estándares de calidad según farmacopea americana (USP-41)		❖ Cumple ❖ No cumple

Fuente : Elaboración propia

CAPÍTULO II

MARCO TEÓRICO

2.1. ANTECEDENTES DE LA INVESTIGACIÓN

ÁMBITO INTERNACIONAL

Héctor RS, (9) “Aplicación del enfoque de calidad basada en el diseño (QbD) a la reformulación de tabletas masticables de acción local bucofaríngea”. universidad nacional de Colombia programa de posgrado inter sedes facultad de ciencias – departamento de farmacia – sede Bogotá facultad – sede Palmira 2013.

El presente trabajo de investigación centra su atención en la implementación de los principios del enfoque de calidad basada en el diseño, en la reformulación del producto tabletas masticables de acción bucofaríngea. Así, en una primera fase, se realizó la revisión tanto del producto como del proceso con el fin de conocer su desempeño histórico. Posteriormente, se inició la reformulación del producto para lo que fue necesario definir los objetivos de calidad para el producto, identificar las características críticas de calidad y proponer una nueva formulación y un nuevo proceso de fabricación, los que fueron evaluados respecto a su influencia en el cumplimiento de dichas características críticas de calidad, utilizando para ello, matrices de priorización

y matrices de análisis de riesgos. Finalmente, se avanzó en la definición de las condiciones de operación a partir de estudios basados en diseño estadístico experimental.

ÁMBITO NACIONAL

William PJ, Inocente Z, Flor M, (10) “Formulación y desarrollo de pantoprazol 40 mg tabletas de liberación retardada”. Tesis para optar el Título Profesional de Químico Farmacéutico. Universidad nacional mayor de san marcos Lima – Perú 2008. Inicialmente se realizaron ensayos en busca de una fórmula y proceso de fabricación para la obtención de tabletas que cumplan con las especificaciones de calidad. Posteriormente se realizó un lote piloto de 20 000 unidades que fueron acondicionadas en dos tipos de material de empaque: cinta de PVC/ACLAR ámbar y folios de aluminio polietileno (alupol), se procedió a realizar el estudio de estabilidad acelerada (temperatura: $40\text{ }^{\circ}\text{C} \pm 2\text{ }^{\circ}\text{C}$ y humedad relativa: $75\% \pm 5\%$), donde se observó que las tabletas acondicionadas en cinta PVC/ ACLAR ámbar obtuvieron un resultado no conforme al tercer mes de la estabilidad, por no cumplir con la prueba de disolución; por otro lado, las que fueron acondicionadas en folios de aluminio polietileno culminaron conforme con la prueba de estabilidad.

2.2. FARMACOLOGÍA DE LA CABERGOLINA 0,5 mg TABLETAS

2.2.1. Cabergolina

La cabergolina, un derivado del cornezuelo del centeno, es un agonista de la dopamina, de acción prolongada e inhibidor de la prolactina. Es usada para tratar trastornos hiper-prolactinémicos y el síndrome de Parkinson. La cabergolina posee una potente actividad agonista en los receptores de dopamina D2. (11)

2.2.2. Mecanismo de acción de la cabergolina

La secreción de prolactina por parte de la hipófisis anterior, está principalmente bajo control inhibitorio hipotalámico, probablemente ejercido a través de la liberación de dopamina por las neuronas. La cabergolina es un agonista del receptor de la dopamina de acción prolongada con una alta afinidad por los receptores D2. Los resultados de los estudios *in vitro* demuestran que la cabergolina ejerce un efecto inhibitorio directo sobre la secreción de prolactina por lactotrofos de la hipófisis de rata.

2.2.3. Conferencia internacional de armonización (ICH) (12)

La Conferencia Internacional Sobre Armonización (ICH), nace con el objetivo de conseguir una optimización de esfuerzos, tanto para la industria

como para las autoridades regulatorias, mediante una mayor armonización en la interpretación y aplicación de las guías técnicas y requerimientos para el registro de un producto farmacéutico. La armonización se consigue mediante el desarrollo de las guías técnicas (Guidelines), consensuadas por científicos expertos de la industria y de las autoridades reguladoras.

2.2.4. ICH Q8: Desarrollo farmacéutico

El principal objetivo de esta norma es identificar y analizar los aspectos de los principios activos, excipientes y proceso de fabricación, críticos y que presenten un riesgo significativo para la calidad del producto.

2.2.4.1. Ciclo de vida del producto

Los parámetros de diseño deben tomar en cuenta las expectativas del producto a lo largo de todo su ciclo de vida.

2.2.4.2. Atributo crítico de calidad (ACC)

Propiedad o característica física, química, biológica o microbiológica, que debe estar dentro de un límite, rango o distribución adecuado para asegurar la calidad deseada del producto.

2.2.4.3. Parámetros críticos de proceso (PCP)

Parámetros de proceso cuya variación tiene un impacto en un atributo crítico de calidad (ACC) y que, por lo tanto, debe ser controlado para asegurar que el proceso produce la calidad deseada.

2.2.4.4. Espacio de diseño

Se define como la combinación multidimensional y la interacción de las variables de entrada (por ejemplo, atributos materiales) y los parámetros del proceso que nos garantizan un resultado según el perfil de calidad definido para el producto.

2.2.4.5. Monitorización y control

Establecimiento del sistema de monitorización a lo largo de todo el proceso de los factores, de medidas necesarios para garantizar el control de los parámetros crítico.

2.2.4.6. Control en procesos

Los controles efectuados durante la producción con el fin de supervisar y, si es necesario, ajustar los procesos y/o asegurar que los

procesos intermedios o principios activos, sean conformes de acuerdo a sus especificaciones.

2.3. BASES TEÓRICAS

Para el caso específico del desarrollo de una forma farmacéutica sólida comprimida, es importante el cumplimiento de etapas lógicas hasta llegar a la formulación definitiva. La primera de ellas es la preformulación, en la que se evalúan todos los factores que influyen en la formulación, tales como especificaciones técnicas de los ingredientes activos y excipientes, su compatibilidad y su estabilidad. (4) Tomando como punto de partida los resultados de la preformulación, se procede a la selección de las materias primas y de las condiciones de proceso. Esto permite establecer una fórmula del producto y proponer el método de fabricación. Con lo anterior, se espera conseguir las condiciones del proceso y de la formulación que proporcionen un producto farmacéuticamente estable y seguro, con el efecto terapéutico para el que fue desarrollado y ajustado a los estándares de eficiencia productiva de calidad. (13)

La preformulación como actividad orientada en esencia a la búsqueda de información, sea experimental o bibliográfica, acerca de cada uno de los materiales y de la tecnología disponible, ofrece la argumentación para la toma de decisiones en las demás etapas de desarrollo de un producto.

Es la preformulación la que orienta la adecuada selección de los componentes de una formulación y constituye uno de las principales etapas en el diseño de cada una de las operaciones unitarias que integran el proceso productivo. (13)

La formulación esta adecuadamente soportados en la gestión del riesgo en calidad y el diseño estadístico experimental, facilitan la argumentación para sustentar lo que se denominarían las “mejores condiciones de fabricación”, así como la pertinencia o no, de las actividades de supervisión de la producción y de control de calidad, sea al producto en proceso o al producto terminado. (7)

De otro lado, las diferentes etapas de desarrollo de un producto farmacéutico, se encuentran apoyadas por la administración del riesgo en calidad, la que es definida como un proceso sistemático para la evaluación, control, comunicación y revisión de los riesgos asociados a la calidad. Las etapas fundamentales en su implementación incluyen la valoración de los riesgos de calidad para los productos farmacéuticos (la identificación, análisis y evaluación del riesgo).

Algunas de las herramientas que se utilizan con este propósito incluyen el análisis de las fallas y sus efectos (Failure Mode and Effect Analysis, FMEA) y el análisis de riesgos y determinación de puntos críticos

de control (Hazard Analysis and Critical Control Points, HACCP), entre otras. (14)

Todos los planteamientos expuestos anteriormente, se han reunido bajo el título de Calidad basada en el diseño y buscan en esencia el diseño de productos y procesos robustos, es decir, hacer los productos y procesos insensibles a factores externos difíciles de controlar y a la variación transmitida de componentes, así como reducir la variabilidad del producto y de los procesos con respecto a objetivos de diseño. (15)

La calidad basada en el diseño, en esencia, significa definir adecuadamente los atributos críticos de calidad del producto, identificar los parámetros críticos de control del proceso, estandarizar el proceso productivo, estimar los espacios de diseño para los diferentes parámetros críticos del proceso y definir las estrategias de control. (14)

En términos prácticos, la interrelación de los conceptos de diseño de producto, calidad y productividad, constituyen la esencia de la Guía Q8, propuesta por la Conferencia Internacional de Armonización de requerimientos técnicos para el registro de productos farmacéuticos de uso humano (ICH).

2.4. LA CALIDAD DESDE EL DISEÑO EN EL DESARROLLO (1)

2.4.1 Etapa de recopilar información y identificación de objetivos

Sobre el principio activo, los excipientes y el proceso, generando un espacio de conocimiento, es decir, el estado del arte que relaciona la mayor cantidad de datos preexistentes, estableciendo un punto de partida que oriente la planeación del desarrollo.

Esto puede complementarse con un análisis de riesgo para encontrar aquellos requerimientos de información que deben ser resueltos con investigación posterior.

2.4.1.1. Establecer el perfil del producto innovador

Un producto innovador o de patente es aquel medicamento que resulta de un proceso de investigación, que está protegido por una patente y es fabricado de manera exclusiva por el laboratorio farmacéutico que lo desarrolló.

Se denominan por el nombre de la sustancia activa y por un nombre o marca comercial.

2.4.1.2. Establecer el perfil del producto objetivo

El cual es construido a partir de las necesidades explícitas del consumidor y de los requerimientos reguladores que debe cumplir el producto. El perfil del producto objetivo es entendido como aquella información que se encontrará en la etiqueta del medicamento, como, por ejemplo, la forma farmacéutica, la dosis, el principio activo, la estabilidad, etc.

2.4.1.3. Definir el perfil de calidad del producto objetivo

Que se refiere a los atributos cuantitativos para lograr la eficacia y seguridad deseadas para el medicamento: Disolución, valoración, etc.

2.4.2. Etapa de establecimiento de los requerimientos

2.4.2.1. Determinar los atributos críticos de calidad (ACC)

Definidos como aquellas características que después de un análisis de riesgo resultan ser necesariamente controladas. Estas se refieren usualmente al producto terminado, aunque pueden encontrarse en la materia prima, teniendo como eje de decisión (criticidad).

2.4.2.2. Identificar los atributos críticos del material (ACM)

Con una evaluación de riesgo, de manera que sobre una base científica, se establezca el impacto de las propiedades de los componentes de la formulación en el cumplimiento de los atributos críticos de calidad (ACC).

2.4.2.3. Identificar los parámetros críticos del proceso (PCP)

Nuevamente su selección debe partir de un análisis de riesgo complementado con una verificación experimental de los parámetros.

2.4.3. Etapa construcción del diseño y formulación

El objetivo de esta etapa es definir la formulación el proceso tecnológico de fabricación del medicamento en función de los datos obtenidos en las etapas anteriores de preformulación.

- ✓ Diseñar un plan experimental para establecer las correlaciones necesarias entre los atributos críticos de calidad(ACC) y las fuentes de variación en la formulación, desarrollando un prototipo de producto.
- ✓ Seleccionar preliminarmente el proceso de manufactura, detallando sus operaciones unitarias y la articulación entre las entradas y las salidas en cada paso.

2.4.4. Etapa articulación del proceso y desarrollo de la formulación

En esta etapa se procede a obtener el medicamento según la fórmula, proceso de fabricación y acondicionado primario propuesto en la etapa anterior.

- ✓ Estandarizar el proceso de manufactura teniendo presente el cumplimiento de los atributos críticos de calidad(ACC).
- ✓ Entender y asimilar la interacción del conocimiento generado para valorar correctamente el impacto de los componentes de la formulación y los parámetros de proceso en la calidad.
- ✓ Establecer una estrategia de control incluyendo controles a los materiales de entrada, monitorización y control al proceso, creación de espacio de diseño para una o varias operaciones o realización de pruebas al producto terminado.

2.4.5. Consolidación de la calidad desde el diseño y mejora continua

- ✓ Transformar el conocimiento que se considera tácito en explícito y emplear las herramientas de gestión del conocimiento para administrarlo, permitiendo la mejora continua y la retroalimentación a través de la experiencia.

✓ Monitorización y actualización permanente del diseño y de la manufactura para asegurar la consistencia del mismo dentro de la filosofía del mejoramiento continuo.

2.5. TABLETAS

Preparación sólida, de dosis única, que se forma a partir de polvos o granulados mediante compactación, sin recubrimiento. Las tabletas están destinadas para uso oral y liberar el ingrediente farmacéutico activo (IFA) en los fluidos gastrointestinales, a razón dependiente esencialmente de las propiedades intrínsecas del ingrediente farmacéutico activo (IFA), son de liberación inmediata. (16)

2.5.1. Componentes de la tableta (17) (18)

La obtención de las tabletas con los equipos actualmente disponibles, requiere que el material que se va a comprimir, posea ciertas características físicas y mecánicas: Capacidad de fluir libremente, cohesividad y lubricación. La mayoría de los principios activos no poseen, por sí mismo, todas estas propiedades, y es necesario la adición de una serie de coadyuvantes, materiales inertes, conocidos como excipientes que se pueden clasificar de acuerdo con la función que cumplen en las tabletas como diluyentes (aportan volumen), aglutinantes (facilitan la unión de las

partículas), desintegrantes (aceleran la disgregación) y lubricantes, con propiedades deslizantes o antiadherentes (mejoran la fluidez del granulado, reducen fricciones y evitan la adherencia del polvo a matrices).

2.5.1.1. Diluyentes

Los diluyentes son sustancias con función de relleno, sin actividad farmacológica, utilizadas para alcanzar el tamaño deseado de los comprimidos. Ejemplos: lactosa, celulosa microcristalina, entre otros.

2.5.1.2. Aglutinantes

Son sustancias sólidas que actúan como adhesivos y cohesivos entre las partículas de materiales pulverulentos, sometidos a la acción de presión para formar gránulos. Los aglutinantes aumentan la resistencia a la fractura y disminuyen la friabilidad de las tabletas. Ejemplo: gelatina como aglutinantes naturales, y de los sintéticos tenemos la polivinilpirrolidona.

2.5.1.3. Desintegrantes

La desintegración es un fenómeno inverso a la granulación, porque buscan romper las uniones formadas durante la compresión, es así que los desintegrantes promueven y aceleran la desintegración de las tabletas

cuando se pone en contacto con medios de naturaleza acuosa o jugos digestivos. Ejemplos: Almidón de maíz, croscarmelosa sódica, crospovidona y glicolato de almidón sódico.

2.5.1.4. Deslizantes

Los deslizantes son sustancias que mejoran la fluidez de los granulados y aseguran de que el material a comprimir fluya fácilmente desde la tova a la matriz de la máquina de compresión. Ejemplos: Dióxido de silicio coloidal, talco, etc.

2.5.1.5. Antiadherentes

Disminuyen la adherencia de la masa de las tabletas a los punzones y a las paredes de la matriz. Ejemplo: talco, almidón de maíz, etc.

2.5.1.6. Lubricantes

Son sustancias que favorecen una buena transmisión de fuerzas, reduciendo las fricciones entre las partículas en el interior del comprimido y disminuyendo las fuerzas de reacción que aparecen en las paredes de la matriz. Ejemplos: estearato de magnesio, estearato de calcio, ácido esteárico, etc.

2.5.1.7. Absorbentes

Son sustancias capaces de retener grandes cantidades de líquidos sin llegar a humedecerse, manteniendo un estado aparentemente seco. Ejemplos: dióxido de silicio coloidal, bentonita, etc.

2.5.2. Controles en proceso en el desarrollo de la tableta (19) (3)

En cada etapa del proceso de fabricación resulta necesario realizar controles o inspecciones de calidad que pueden dividirse en varios tipos:

- ✓ **Materias primas y Coadyuvantes:** Se realizan los controles respectivos que estipula la farmacopea oficial que sigue el laboratorio fabricante.
- ✓ **Etapas intermedia de producción:** Se controlan los procesos de molienda, mezclado, granulación y secado para verificar la buena marcha de las operaciones, y si es preciso haciendo correcciones en los procesos. Los factores claves en estas etapas son la frecuencia granulométrica, densidades y porcentaje de compresibilidad del granulado, humedad.
- ✓ **Fase final de producción:** Se realizan los controles de aspecto, peso, dureza friabilidad de las tabletas durante la compresión del producto.
- ✓ **Control de producto terminado:** Se realizan un análisis completo del producto terminado donde se aprueba, rechaza o se reprocesa el lote.

2.6. MÉTODOS DE FABRICACIÓN (4).

2.6.1. Granulación por vía húmeda

La granulación por vía húmeda implica el amasado de una mezcla de las partículas primarias de polvo usando un líquido de granulación. El líquido contiene un disolvente que debe ser volátil para que pueda eliminarse durante el secado, y no debe ser tóxico. Los líquidos que se usan habitualmente son agua, etanol e isopropanol, solos o en combinación. El líquido de granulación puede usarse solo o, más habitualmente, como un disolvente que contiene un adhesivo disuelto (también conocido como aglutinante) que se usa para garantizar la adhesión de partículas una vez que el granulado está seco.

. Los disolventes orgánicos se usan cuando se procesan fármacos sensibles al agua, como alternativa a la granulación seca, o cuando se requiere un tiempo de secado rápido.

2.6.2. Mezcla seca

Llamado también compresión directa, es el proceso ideal para la obtención de comprimidos por su simplicidad y por el bajo costo que origina. En general es un proceso de pocos pasos y se define como el proceso de obtención de comprimidos que involucra la mezcla de insumos (principios activos y excipientes) sin un tratamiento previo. Se debe considerar que el

componente mayoritario en una formulación debe poseer un grado necesario de fluidez y compactabilidad. Una buena propiedad de compactación en la forma seca está determinada por la unión de superficies ásperas y porosas aunadas a mecanismos de enlaces por fuerzas de Van der Waals y/o enlaces hidrofílicos que agrupan al principio activo con los excipientes.

2.7. ESTÁNDARES DE CALIDAD (20)

La USP establece por escrito normas de referencia para los medicamentos, los ingredientes alimentarios, suplementos dietéticos y sus ingredientes. Estas normas son utilizadas por los organismos reguladores y fabricantes para ayudarles a garantizar que estos productos son de la identidad adecuada, calidad, pureza y consistencia.

Los medicamentos recetados y de venta libre disponibles en los Estados Unidos deben, por ley federal, cumplir con las normas públicas USP-NF, cuando esas normas existen. Muchos otros países usan la USP-NF en lugar de emitir su propia farmacopea, o como complemento de su propia farmacopea.

2.7.1. Parámetros físicos del comprimido

2.7.1.1. Granulometría (21) (19)

La distribución granulométrica es un parámetro importante a ser considerado dentro de los controles en proceso en el desarrollo de las tabletas, ya que nos ayuda a predecir propiedades de gran interés a nivel farmacéutico tales como: densidad, aglomeración, fluidez, compresibilidad, segregación o desmezclado, uniformidad de peso y dureza de las tabletas, entre otras.

Uno de los métodos para medir el tamaño y distribución de partículas es la retención por tamices, que consiste en apilar los tamices uno sobre el otro, de forma hermética, para minimizar la pérdida de polvo, encimándolos en orden ascendente de luz de tamiz o descendente de acuerdo al número de tamiz; luego, colocar el polvo de muestra en el tamiz superior. Someter

a vibración constante el grupo de tamices apilados durante un tiempo normalizado y luego determinar con exactitud el peso del material retenido en cada tamiz. Por este método, se calcula el porcentaje, en peso, del polvo retenido en cada uno de los tamices utilizados.

Cuadro 2: Número de tamices según la farmacopea.

Número de tamiz	Luz de tamiz
25	710 μm
35	500 μm
45	355 μm
60	250 μm
80	180 μm
120	125 μm
170	90 μm
BASE	Menor de 90 μm

Fuente: Elaboración propia.

2.7.1.2. Humedad

La humedad tiene una influencia negativa sobre la mayoría de los principios activos utilizados en terapéutica, por tanto, es de enorme importancia conocer el porcentaje en que dicha humedad entra a formar parte de los componentes de las tabletas. En tal sentido resulta importante el análisis del contenido porcentual en agua tanto del principio activo como de los excipientes.

2.7.1.3. Propiedades de flujo (22)

Es la capacidad de los sólidos divididos para fluir verticalmente, dado que las interacciones entre las partículas que afectan las propiedades que determinan la densidad aparente de un polvo también afectan el flujo del polvo, una comparación entre la densidad aparente y la densidad por

asentamiento puede proporcionar una medida de la importancia relativa de estas interacciones en un polvo determinado. A menudo, este tipo de comparación se usa como un índice de la capacidad de flujo del polvo, por ejemplo, el porcentaje de Compresibilidad (Índice de carr) y el índice de hausner. Los polvos están formados por partículas de tamaños diferentes, cada una de las cuales dependiendo de la afinidad que posean tendrá diferentes grados de empaquetamiento.

2.7.1.4. Densidad aparente inicial (22)

La densidad aparente de un polvo es la relación de la masa de una muestra de polvo sin asentar y su volumen aparente que incluye los espacios que existen entre las partículas y las burbujas de aire que se hayan incrustadas en estas. Experimentalmente se halla llenando pasivamente una probeta con la muestra de polvo a medir.

$$\text{Densidad Aparente} = \frac{\text{Peso del Granulado}}{\text{Volumen inicial del granulado}}$$

2.7.1.5. Densidad por asentamiento o compactada (22)

Es la densidad aparente que se ha compactado o asentado por vibración, dejando un volumen o peso específico de polvo en la probeta. La prueba termina cuando no se reduzca más el volumen. Es de consideración que en esta prueba las partículas tienen que asentarse sin que se presenten alteración en su forma.

$$\text{Densidad por Asentamiento} = \frac{\text{Peso del Granulado}}{\text{Volumen compactado del granulado}}$$

2.7.1.6. Medida de compresibilidad (23)

La medida de compresibilidad (índice de carr) y el índice de hausner son medidas que expresan la propensión de un polvo a la compresión. Como tales, son medidas de la capacidad de asentamiento de un polvo y permiten evaluar la importancia relativa de las interacciones entre partículas. En un polvo que fluye libremente, dichas interacciones son menos relevantes, y la densidad aparente y la densidad por asentamiento tendrán valores más cercanos. En el caso de materiales de menor fluidez, generalmente existen interacciones mayores entre las partículas y se observa una diferencia mayor entre la densidad aparente y la densidad por

asentamiento. el índice de compresibilidad y el índice de hausner reflejan estas diferencias.

El porcentaje de compresibilidad suministra una idea de la fluidez del polvo en relación al porcentaje obtenido, como se aprecia en la tabla.

$$\% \text{ Copresibilidad} = \frac{D_f - D_o}{D_f} \times 100$$

Dónde:

D_o : Densidad aparente

D_f : Densidad por asentamiento.

El índice de hausner suministra una idea de la fluidez del polvo en relación al valor obtenido, como se aprecia en la tabla.

$$\text{Indice de Hausner} = \frac{D_f}{D_o}$$

Dónde:

D_f : Densidad por asentamiento.

D_o : Densidad aparente

Cuadro 3: Fluidez teórica en relación al porcentaje de compresibilidad.

Peso promedio de tableta(mg)	Porcentaje de desviación
80 mg o menos	10 %
Más de 80 mg y menor de 250 mg.	7.5 %
250 mg a más	5 %

Fuente: Elaboración propia.

2.7.1.7. Uniformidad de peso (24)

El peso de las tabletas vendrá determinado en función de la capacidad de la matriz, así como de la colocación del punzón inferior de la máquina de comprimir. El objetivo de la operación de calibración de la máquina de comprimir es ajustar el peso teórico ideal de las tabletas fabricadas.

Cuadro 4: Uniformidad de límites de peso.

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

Fuente: Elaboración propia.

2.7.1.8. Dureza (20)

Es la fuerza de tensión que se aplica diametralmente mediante diferentes dispositivos denominados durómetros, accionados manual o electrónicamente. Todos ellos determinan la fuerza necesaria para producir la ruptura del comprimido, que debe estar en proporción directa con su peso. Una tableta requiere de cierta dureza para soportar el choque mecánico por la manipulación durante su fabricación, empaque, distribución y uso.

2.7.1.9. Friabilidad (20)

Este ensayo expresa la resistencia que opone la superficie de los comprimidos sin cubierta a la pérdida de masa por erosión. Los límites aceptados de friabilidad en comprimidos varían según autores entre el 0,5 % y el 1,0 % según las distintas farmacopeas. Para tabletas con un peso unitario igual o menor a 650 mg, tomar una muestra de tabletas enteras correspondiente lo más cercano posible a 6,5 g. Para tabletas con un peso unitario mayor de 650 mg, tomar una muestra de 10 tabletas enteras. Pesar con exactitud la muestra de tabletas y colocarla en el tambor. Hacer girar el tambor 100 veces y retirar las tabletas. Quitar el polvo suelto de las tabletas como se hizo anteriormente y pesar con exactitud.

2.7.1.10. Desintegración (20)

Una liberación efectiva del principio activo requiere una fácil disgregación del comprimido en el tracto gastrointestinal o en fluidos, dependiendo de la vía de administración a la que se destine. Un comprimido que no se disgregue adecuadamente limitará la disolución y absorción del fármaco y, en consecuencia, la respuesta terapéutica no será la esperada. De forma general, la disgregación de un comprimido incluye las siguientes etapas:

2.7.2. Atributos fisicoquímicos del comprimido:

2.7.2.1. Prueba de disolución

Es una técnica analítica de empleo común en un laboratorio farmacéutico. Se emplea generalmente en formulaciones orales con el objetivo de evaluar «in vitro» el comportamiento del principio activo en su forma terminada. Este ensayo es parte de otras pruebas analíticas empleadas para evaluar las formas terminadas farmacéuticas durante su desarrollo, estabilidad y control de la calidad.

2.7.2.2. Determinación cuantitativa

Procedimiento analítico para determinar la cantidad de uno o más componentes o la presencia o ausencia de uno o más componentes.

1.6.1.2 Uniformidad de unidades de dosificación

Se definen como formas farmacéuticas que contienen una única dosis o parte de una dosis de un fármaco en cada unidad. Para suspensiones, emulsiones o geles en envases de dosis única destinada para administración externa o cutánea no se aplica la especificación de uniformidad de unidades de dosificación. El término "uniformidad de

unidades de dosificación" se define como el grado de uniformidad en el contenido del fármaco entre las unidades de dosificación. Son aplicables a cada fármaco incluido en unidades de dosificación que contengan uno o más fármacos.

La uniformidad se demuestra mediante los siguientes métodos, Uniformidad de Contenido o Variación de Peso. La prueba de Uniformidad de Contenido para preparaciones que se presentan en unidades de dosificación se basa en la valoración individual del contenido de un fármaco o fármacos en un número de unidades de dosificación para determinar si el contenido individual se encuentra dentro de los límites fijados.

Cuadro 5: Uniformidad de contenido (UC) y variación de peso (VP).

Forma farmacéutica	Tipo	Subtipo	Dosis y proporción de fármaco	
			> 25 mg y > 25 %	< 25 mg y < 25 %
Tabletas	Sin cubierta		VP	UC
	Recubiertas	Películas	VP	UC
		Otras	UC	UC
Cápsulas	Duras		VP	UC
	Blandas	Suspensión, emulsión o gel	UC	UC
		Soluciones	VP	VP
Sólidos en envases unitarios	Componente único		VP	VP
	Varios componentes	Solución liofilizada en envase final	VP	VP
		Otros	UC	UC
Soluciones en envases de dosis y en cápsulas blandas			VP	VP
Otros			UC	UC

Fuente: Elaboración propia.

2.7.2.3. Impurezas orgánicas

Las impurezas o productos de degradación en fármacos pueden surgir durante el proceso de fabricación o durante el almacenamiento del fármaco. Los productos de degradación en productos farmacéuticos

pueden surgir a partir de fármacos o productos de reacción del fármaco con el ambiente, con un excipiente o un sistema de envase-cierre primario.

La especificación para un producto farmacéutico incluye una lista de productos de degradación que se espera estén presentes durante la fabricación del producto comercial y en las condiciones de almacenamiento recomendadas. Se deben usar estudios de estabilidad, conocimiento de rutas de degradación, estudios de desarrollo de producto y estudios de laboratorio para caracterizar el perfil de degradación. La selección de productos de degradación en la especificación del producto farmacéutico debe basarse en los productos de degradación encontrados en las partidas fabricadas mediante el proceso comercial propuesto.

CAPÍTULO III

METODOLOGÍA DE LA INVESTIGACIÓN

3.1. TIPO DE INVESTIGACIÓN

La presente investigación por su diseño es descriptivo, prospectivo, relacional.

3.1.1. Diseño de la investigación

Descriptivo: La muestra se analizó una sola vez su propósito principal es describir variables.

Prospectivo: Porque la información se registra según va ocurriendo el proceso de la investigación.

Relacional: Porque la investigación se orienta a relacionar las variables involucradas en la presente investigación.

Analítico: Porque la investigación se orienta a datos y variables involucradas en la presente investigación.

3.2. VARIABLES INDEPENDIENTES:

3.2.1. Formulación y desarrollo de cabergolina 0.5mg tabletas.

Se realizarán diferentes formulaciones para cabergolina 0.5mg Tabletetas. En las cuales se utilizarán diferentes proporciones de los excipientes.

3.2.2. Indicadores

3.2.2.1. Formulación de ensayos:

Se define como la fórmula de estudio que el investigador plantea en su investigación.

Cuadro 6: formulación de ensayos diseñado en laboratorio.

Naturaleza:	Cuantitativa
Medición:	Directa
Escala:	intervalo
Procedimiento de medición:	Se formuló las tabletas de cabergolina 0.5mg de acuerdo al procedimiento diseñado en el laboratorio para determinar los excipientes que llevara la formulación y la cantidad de cada una de ellas.
Expresion final de la variable:	% (porcentaje)

Fuente: Elaboración propia.

3.3. VARIABLES DEPENDIENTES:

3.3.1. Evaluación de control de calidad

Es La calidad de los comprimidos o tabletas la determinan principalmente las Farmacopeas (USP, BRITISH PH, etc.) y representan los requisitos que debe reunir ésta forma farmacéutica para calificarse como terapéuticamente útil. Se realizará el control de calidad a cada uno de los comprimidos obtenidos a partir de las formulaciones experimentales.

3.3.2. Indicadores

3.3.2.1. Evaluación de parámetros físicos del comprimido

PESO PROMEDIO:

La farmacopea estableció tolerancias para los pesos promedio de las tabletas compactados no recubiertos.

Cuadro 7: Medición del peso promedio.

Naturaleza:	Cuantitativa
Medición:	Directa
Escala:	intervalo
Procedimiento de medición:	Peso máximo y mínimo de 6 comprimidos en una balanza analítica
Instrumento de medición	Balanza analítica
Expresión final de la variable:	mg (miligramos).

Fuente: Elaboración propia.

Diseño: Prueba t de student para una muestra.

E1A	P1	P2....	P6	O1
E1B	P1	P2....	P6	O2
E2A	P1	P2....	P6	O3
E2B	P1	P2....	P6	O4
E3A	P1	P2....	P6	O5
E3B	P1	P2....	P6	O6

En donde:

E: Ensayos elaborados

P: Peso de las tabletas

O: Observación de resultados

DESINTEGRACIÓN

Esta prueba sirve para determinar si las tabletas o cápsulas se desintegran dentro del tiempo establecido cuando se las coloca en un medio líquido en las condiciones experimentales que se presentan

Cuadro 8: Medición de la desintegración

Naturaleza:	Cuantitativa
Medición:	Directa
Escala:	nominal
Procedimiento de medición:	En cada tubo del equipo de desintegración se coloca una tableta y la canasta se sumerge en un vaso de 1L con agua, a 37+/- 2°C. Se mide el tiempo en que se desintegraron 6 comprimidos
Instrumento de medición	Aparato de desintegración.
Expresión final de la variable:	Conforme, no conforme

Fuente: Elaboración propia.

Diseño: Prueba t de student para una muestra.

E1A T1 T2.... T6 O1

E1B T1 T2.... T6 O2

E2A T1 T2.... T6 O3

E2B T1 T2.... T6 O4

E3A T1 T2.... T6 O5

E3B T1 T2.... T6 O6

En donde:

E: Ensayos elaborados

T: Tiempo de desintegración

O: Observación de resultados

DUREZA

Es la medida de la resistencia a la ruptura por la carga radial mínima necesaria para romper el comprimido. La resistencia de la tableta a la picadura, abrasión o rotura en condiciones de almacenamiento, transporte o manipulación antes de su uso depende de la dureza.

Cuadro 9: Medición de la dureza.

Naturaleza:	Cuantitativa
Medición:	Directa
Escala:	Intervalo
Procedimiento de medición:	En dureza máxima y mínima de 6 comprimidos en un durómetro.
Instrumento de medición	durometro
Expresión final de la variable:	KPS

Fuente: Elaboración propia.

Diseño: Prueba t de student para una muestra.

E1A K1 K2.... K6 O1

E1B K1 K2.... K6 O2

E2A K1 K2.... K6 O3

E2B K1 K2.... K6 O4

E3A K1 K2.... K6 O5

E3B K1 K2.... K6 O6

En donde:

E: Ensayos elaborados

K: Resistencia a la rotura

O: Observación de resultados

FRIABILIDAD

Una propiedad relacionada con la dureza es la friabilidad de la tableta. que mide la resistencia al desgaste de las tabletas.

Cuadro 10: Medición de la friabilidad.

Naturaleza:	Cuantitativa
Medición:	Directa
Escala:	Intervalo
Procedimiento de medición:	A una muestra comprimidos sometidos a 4 minutos a 25 rpm en un friabilizador.
Instrumento de medición	Friabilizador
Expresión final de la variable:	% (Porcentaje)

Fuente: Elaboración propia.

Diseño: Prueba t de student para una muestra.

E1A F1 F2 O1

E1B F1 F2 O2

E2A F1 F2 O3

E2B F1 F2 O4

E3A F1 F2 O5

E3B F1 F2 O6

En donde:

E: Ensayos elaborados

F: Resistencia a la rotura

O: Observación de resultados

3.3.2.2. Evaluación de la prueba de disolución

Prueba física de carácter farmacopeico en la que se mide la cantidad disuelta de un fármaco contenido en una forma farmacéutica sólida, en condiciones experimentales controladas de temperatura, composición del medio y agitación (velocidad y tipo).

Cuadro 11: Medición de la disolución

Naturaleza:	Cuantitativa
Medición:	Directa
Escala:	Intervalo
Procedimiento de medición:	Se determinarán las concentraciones de los activos tomando alícuotas de acuerdo a la técnica diseñada para la cuantificación de cada principio activo en una disolución.
Instrumento de medición	HPLC
Expresión final de la variable:	% (Porcentaje)

Fuente: Elaboración propia.

Diseño: Prueba t de student para una muestra.

E1A %Q1 %Q2....%Q6 O1

E1B %Q1 %Q2....%Q6 O2

E2A %Q1 %Q2....%Q6 O3

E2B %Q1 %Q2....%Q6 O4

E3A %Q1 %Q2....%Q6 O5

E3B %Q1 %Q2....%Q6 O6

En donde:

E: Ensayos elaborados

%Q: velocidad de disolución

O: Observación de resultados

3.3.2.3. Evaluación de determinación de contenido

Consiste en una determinación cuantitativa del producto, para establecer su grado de pureza.

Cuadro 12: Medición de la determinación de contenido

Naturaleza:	Cuantitativa
Medición:	Directa
Escala:	Intervalo
Procedimiento de medición:	Se determinaran las concentraciones del activo, de acuerdo a la técnica diseñada para la determinación de contenido de cada principio activo.
Instrumento de medición	HPLC
Expresión final de la variable:	% (Porcentaje)

Fuente: Elaboración propia.

Diseño: Prueba t de student para una muestra.

E1A C1 C2.... C6 O1

E1B C1 C2.... C6 O2

E2A C1 C2.... C6 O3

E2B C1 C2.... C6 O4

E3A C1 C2.... C6 O5

E3B C1 C2.... C6 O6

En donde:

E: Ensayos elaborados

Q: Tiempo de desintegración

O: Observación de resultados

3.3.2.4. Evaluación de la prueba de uniformidad de dosis

Es el grado de uniformidad en el contenido del fármaco entre las unidades de dosificación.

Cuadro 13: Medición de la determinación de contenido

Naturaleza:	Cuantitativa
Medición:	Directa
Escala:	Intervalo
Procedimiento de medición:	Se determinaran las concentraciones en cada comprimido
Instrumento de medición	HPLC
Expresión final de la variable:	% (Porcentaje)

Fuente: Elaboración propia.

Diseño: Prueba t de student para una muestra.

E1A U1 U2.... U6 O1

E1B U1 U2.... U6 O2

E2A U1 U2.... U6 O3

E2B U1 U2.... U6 O4

E3A U1 U2.... U6 O5

E3B U1 U2.... U6 O6

En donde:

E: Ensayos elaborados

C: Contenido

O: Observación de resultados

3.3.2.5. Evaluación de la prueba impurezas

Consiste en la identificación del grado de impureza desencadenado por una degradación del principio activo o excipiente.

Cuadro 14: Medición de la determinación de impurezas

Naturaleza:	Cuantitativa
Medición:	Directa
Escala:	Intervalo
Procedimiento de medición:	Se determinaran las impurezas
Instrumento de medición	HPLC
Expresión final de la variable:	% (Porcentaje)

Fuente: Elaboración propia.

Diseño: Prueba t de student para una muestra.

E1A	Q1	Q2....	Q6	O1
E1B	Q1	Q2....	Q6	O2
E2A	Q1	Q2....	Q6	O3
E2B	Q1	Q2....	Q6	O4
E3A	Q1	Q2....	Q6	O5
E3B	Q1	Q2....	Q6	O6

En donde:

E: Ensayos elaborados

Q: Tiempo de desintegración

O: Observación de resultados

3.4. TÉCNICAS DE ANÁLISIS DE DATOS:

Diseño Estadístico

Se utilizarán los datos de:

- ✓ Media
- ✓ Desviación estándar
- ✓ T de student

3.5. POBLACIÓN

La población está representada por seis ensayos realizados en la en la formulación de cabergolina 0.5mg tabletas.

3.6. MUESTRA

Se realiza un muestreo aleatorio de los ensayos para controles en proceso inicio, medio y final de compresión y muestreo aleatorio para análisis fisicoquímicos de producto intermedio.

3.7. CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y EXCLUSIÓN:

Criterio de inclusión

Todos aquellos excipientes o principios activos del fármaco en estudio que se encuentren en perfecto estado físico y de conservación.

Criterios de exclusión

Todos aquellos excipientes o principios activos del fármaco en estudio que no se encuentren en perfecto estado físico y de conservación (con partículas extrañas, mal conservadas, hidratadas, etc.).

3.8. MATERIALES Y EQUIPOS

3.8.1. Equipos para el control en proceso

- ✓ Tamizador vibratorio ENDECOTTS MINOR
- ✓ Probeta graduada de 50 ml
- ✓ Balanza halógena METTLER TOLEDO HB43-S de 54 g de capacidad
- ✓ Balanza Analítica A&D COMPANY de 220 g de capacidad
- ✓ Durómetro TIANJIN GUOMING MEDICAL
- ✓ Friabilizador LOGAN INSTRUMENTS CORP
- ✓ Desintegrador GUOMING BJ-2
- ✓ Vernier MITUTOYO CORPORATION CD-6" BS
- ✓ Cronómetro

3.8.2. Equipos utilizados para el desarrollo de ensayos

- ✓ Termohigrómetro CONTROL COMPANY
- ✓ Recipiente de acero inoxidable
- ✓ Tableteadora Monopunzonica excéntrica SÁNCHEZ
- ✓ Punzón redondo, cóncavo, 6,3 mm de diámetro
- ✓ Tamices de acero inoxidable N° 4, 20 y 30
- ✓ Estufa EFE CLAVE M 300

- ✓ Molino Cónico Pharmalink
- ✓ Balanza Analítica A&D COMPANY de 220g de capacidad
- ✓ Balanza OHAUS de 3000 g., de capacidad
- ✓ Bolsas de polietileno de capacidad adecuada
- ✓ Vaso precipitado de 50 ml

3.9. CALIDAD DESDE EL DISEÑO DE TABLETAS

Se empleó un enfoque sistemático QbD para el desarrollo de la formulación de cabergolina 0,5 mg tabletas basándose en el desarrollo farmacéutico (25), gestión de riesgos (14) y sistema de calidad farmacéutico (5).

Este enfoque mejorado para la formulación y desarrollo permitió la identificación de atributos críticos de calidad y los parámetros de proceso crítico estableciendo un espacio de diseño y una mejora continua a lo largo del ciclo de vida del producto.

3.9.1. Perfil del producto innovador

El estudio del perfil del producto innovador inicia con la búsqueda del medicamento de referencia estándar que se encuentra en el libro naranja de productos farmacéuticos aprobados con evaluaciones de equivalencia

terapéutica ubicado en la Administración de Medicamentos y Alimentos de los Estados Unidos (FDA). Como resultado de esta búsqueda se identifica al Dostinex 0,5 mg tabletas de administración oral, como medicamento innovador, donde se realiza un exhaustivo estudio de las características de su desarrollo. Seguidamente hacemos uso de la página www.rxlist.com para la obtención de la descripción del medicamento, y la lectura de las indicaciones y dosis farmacológica. Buscamos en la base de datos de la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas (Digemid) el registro sanitario del Dostinex 0,5 mg tableta en donde obtenemos información muy importante para el diseño del producto. Así mismo buscamos la ficha técnica del medicamento innovador entrando al sitio web del centro nacional de documentación e información de medicamentos (CenadIM), en la carpeta de enlace de agencias reguladoras de países de alta vigilancia sanitaria, en donde obtenemos la ficha técnica del producto con la información de la composición cualitativa y cuantitativa del medicamento innovador.

Cuadro 15: Perfil del producto objetivo.

PERFIL DEL PRODUCTO INNOVADOR						
1. Datos del perfil del innovador						Referencia
Nombre de propiedad:	Dostinex 0,5 mg Tabletas					libro naranja de patentes de la FDA (26).
Ingrediente activo	Cabergolina					libro naranja de patentes de la FDA (26).
Especialidad Farmacéutica y vía de administración:	Tableta / oral					Ficha de registro sanitario (27).
Dosis:	0,5 mg					Ficha técnica (28) FDA (26)
Composición cualitativa y Cuantitativa de importancia	Cada comprimido contiene 0,5 mg de cabergolina. Excipientes: cada comprimido contiene 75,85 mg de lactosa anhidra, Leucina y estearato de magensio					Ficha técnica Dostinex (28). Ficha técnica TEVA.
Liberación:	Inmediata					Ficha de registro sanitario (27).
Medicamento de referencia:	Si					libro naranja de patentes de la FDA (26).
Clasificación Farmacología (ATC)	G02CB03 Cabergolina					Ficha de registro sanitario (27).
2.Especificación del perfil de calidad del producto innovador						Referencia
Descripción de la tableta:	Comprimidos de color blanco, ranurados, en forma de cápsula de 4 x 8 mm el comprimido se puede dividir en mitades iguales.					Ficha técnica (27).
Peso por tableta:	80,0	78,2	81,4	Prom (mg)	79,9	Lote677BG.
Dureza:	-	-	-	Prom. (Kp)	-	N.A.

Perfil del producto innovador						
Diámetro	-	-	-	Prom. (mm)	-	N.A.
Espesor	-	-	-	Prom. (mm)	-	N.A.
Disolución	94,0	90,0	98,0	Prom. (%)	94,0	Analizado por el área de Desarrollo analítico.
Valoración	-					N.A.
Uniformidad de unidades de dosificación	-					N.A.
3. Datos farmacéuticos del innovador:						Referencia
Incompatibilidades	No debe administrarse simultáneamente con D-antagonistas, como fenotiazinas, butirofenonas, tioxantenos o metoclopramida.					Ficha técnica (28).
Período de validez	2 años					Ficha técnica (28).
Registro Sanitario	EE05404					Ficha de registro sanitario (27).
4. Especificación del producto terminado con respecto a su naturaleza del material de empaque.						Referencia
Descripción:	Envase de vidrio ámbar tipo I con tapón de rosca resistente a la manipulación y conteniendo como desecante silicagel.					Ficha técnica (28).
Precauciones especiales de conservación	Conservar a temperatura inferior a 25 °C					Ficha técnica (28).
3. Titular de la autorización de comercialización del producto innovador:						Referencia
Pfizer, S.L. - Avda. de Europa, 20-B, Parque Empresarial La Moraleja 28108 Alcobendas (Madrid)					Ficha técnica (28).	

Fuente: Elaboración propia.

La información del perfil de calidad del producto innovador son datos importantes para un concomimiento específico y poder guiar mi formulación en dirección a las especificaciones de calidad estudiadas del producto de referencia. El análisis del cuadro del perfil del producto podemos discernir

que la formulación va dirigida a comprimidos o tabletas de liberación inmediata, con una dosis de administración de 0,5 mg considerando este punto muy relevante a tener en cuenta. Con especificaciones de aspecto y tamaño pequeño, un peso promedio de 79,9 mg con un análisis fisicoquímico de disolución de 94 % de cabergolina identificada en un ensayo in vitro. Con respecto a su naturaleza del material de empaque primario es envasado es un frasco de vidrio ámbar tipo I, conteniendo 2 tabletas de cabergolina 0,5mg y conjuntamente con silicagel como desecante para controlar la humedad interna del frasco. El producto terminado debe mantener una temperatura inferior a 25 °C para conservar la calidad del medicamento en diferentes zonas climáticas del mundo

3.9.2. Recopilación de la información del principio activo, los excipientes

La búsqueda inicia con la descripción del principio activo como materia prima en la farmacopea americana, farmacopea europea y fuentes en las páginas oficiales brindadas por el centro nacional de documentación e información de medicamentos (CenadIM), resaltando como direcciones web utilizadas para la obtención de información farmacológica y monográfica los siguientes www.drugbank.ca, <https://www.drugs.com>. y www.rxlist.com para luego ser clasificadas, ordenadas y obtener un espacio de diseño de conocimientos previos a la formulación.

Tomaremos como fuente de información las características fisicoquímicas de los excipientes del manual de excipientes farmacéuticos (Handbook-of-pharmaceutical-excipients-6th-edition). En cuanto al proceso de manufactura se encontró una patente japonesa en donde su método de fabricación es por granulación húmeda. La elección de proceso de fabricación será implementada y fortalecida relacionando con el perfil de calidad del producto terminado con el fin de desarrollar una formulación robusta y eficaz.

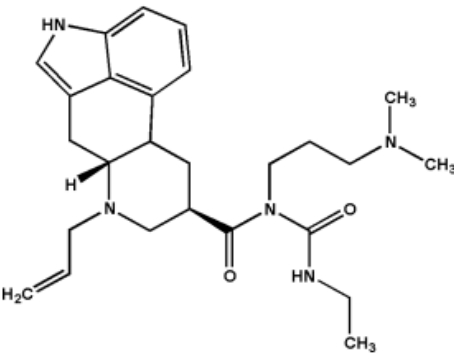
3.9.2.1. Características fisicoquímicas y datos generales del principio activo

La cabergolina como materia prima es un compuesto básico con un peso molecular 451,60 g/mol, es un polvo cristalino o amorfo de color blanco o casi blanco, presenta un tamaño de partícula de 30 um, 50 um, 80 um. por lo que tiene escasa fluidez. Es un compuesto higroscópico, presenta alta solubilidad y alta permeabilidad según la clasificación biofarmacéutica (BCS) estando situado dentro de los compuestos clase I.

Se debe conservar a una temperatura de 2 – 8 °C en un recipiente hermético, resistente a la luz. Con una humedad no más del 0.5 % determinado en 1g de muestra. Presenta un punto de fusión de 100-105

°C. Es fácilmente soluble en alcohol al 96 %, poco soluble en ácido clorhídrico 0,1 M, muy poco soluble en hexano y prácticamente insoluble en agua. Presenta una concentración farmacológica muy baja por esta particularidad el proceso de fabricación de cabergolina 0,5 mg tabletas debe garantizar la uniformidad del principio activo en cada tableta.

Cuadro 16: Perfil de calidad producto objetivo.

DATOS GENERALES DEL PRINCIPIO ACTIVO	
1. Nombre del principio activo	
CABERGOLINA	
2. Taxonomía	Referencia
Descripción general: Compuesto que pertenece a la clase de compuestos orgánicos conocidos como ácidos y derivados lisérgicos. Estos son alcaloides con una estructura basada en el esqueleto de ácido lisérgico.	Drugbank.com (11)
Reino: Compuestos orgánicos	Drugbank.com (11)
Súper clase: Alcaloides y derivados	Drugbank.com (11)
Clase: Ergolina y derivados	Drugbank.com (11)
CAS: 81409-90-7	Drugbank.com (11)
3. Equivalencia química	
(C ₂₆ H ₃₇ N ₅ O ₂) PM=451.60 g/mol	
1 - [(6-allylergolin-8SS-il) carbonil] -1- [3- (dimetilamino) propil] -3-etilurea.	
4. Formula estructural	
<p>Cabergoline LOT F0H240</p>	
 <p>The chemical structure of Cabergoline is shown, featuring a complex polycyclic ergoline core. It includes an indole ring system fused to a hexahydroindole ring, which is further fused to a piperidine ring. A propyl chain is attached to the piperidine ring, ending in a dimethylamino group (-N(CH₃)₂). A carbonyl group is attached to the piperidine ring, which is further linked to a propyl chain ending in a methylamino group (-NHCH₃). An allyl group (-CH₂-CH=CH₂) is attached to the piperidine ring.</p>	
<p>Molecular Formula C₂₆H₃₇N₅O₂</p> <p>Molecular Weight 451.60</p> <p>CAS Number 81409-90-7</p>	
LABEL TEXT	
5. Característica fisicoquímicas	Referencia
Descripción del principio activo: Polvo cristalino o amorfo de color blanco o casi blanco.	USP 41 (20)

Concentración: La Cabergolina contiene no menos de 98,0% y no más de 102,0% de cabergolina (C ₂₆ H ₃₇ N ₅ O ₂), calculado con respecto a la sustancia anhidra para la forma cristalina, y con respecto a la sustancia anhidra y exenta de disolventes para la forma amorfa.	USP 41 (20)
Humedad: No más de 0,5 % determinado en 1 g.	Farmacopea Europea (29)
Punto de fusión: 100 - 105 C (212 - 221 F)	Ficha de datos de seguridad (30)
Tamaño de partícula: d(0,10) NMT 30um; d(0,5) NMT 50um; d(0,8) NMT 80um (by laser diffraction)	Certificado de análisis (31).
Solubilidad: Fácilmente soluble en alcohol (96%); poco soluble en ácido clorhídrico 0.1 M; muy poco soluble en hexano; Prácticamente insoluble en agua.	USP 41 (20)
Clasificación biofarmacéutica: Clase I	BCS (32)
6. Estabilidad	Referencia
Temperatura: conservar en envases impermeables. Proteger de la luz. Cuando la etiqueta indique que es amorfa, conservar en nitrógeno en envases impermeables, almacenar en lugar frío.	USP 41 (20)
Hidrólisis: N.A.	N.A.
Oxidación: N.A.	N.A.
Fotólisis: degradación del compuesto frente a la luz.	USP 41 (20)
Ph: N.A.	N.A.
Higroscopía: SI	USP 41 (20)
Polimorfismo: SI	USP 41 (20)
Incompatibilidad: Incompatible con agentes oxidantes fuertes y ácidos fuertes	Certificado de análisis (31)
7. Distribución granulométrica	Referencia
N.A	N.A

N.A.= No Aplica.

Fuente: Elaboración propia.

3.9.2.2. Características fisicoquímicas y datos generales de los excipientes

La elección de los excipientes está fundamentada y sustentada en los datos generales del principio activo esencialmente en sus características fisicoquímicas de estabilidad, a la dosis alta o baja, a sus características de liberación si es inmediata, sostenida o retardada, a su proceso de fabricación si es compresión directa o granulación húmeda, a su vía de administración.

La elección de los excipientes ya estudiados y seleccionados son la lactosa anhidra, croscarmelosa sódica, kollidon va64, dióxido de silicio, leucina, estearato de magnesio con procesos de fabricación diferentes.

El proceso de manufactura deberá garantizar la obtención, formación de granos a una malla equivalente a 0,84 mm (equivalente a malla # 20). A fin de mejorar la fluidez del polvo a comprimir. En tal sentido se tuvo que seleccionar excipientes diseñados especialmente, a fin de facilitar la compresibilidad y fluidez de la mezcla, con el objetivo de obtener tabletas que cumplan con los atributos de peso, dureza, friabilidad y desintegración motivo por el cual se decidió por seleccionar los siguientes excipientes:

Lactosa Anhidra (18): La fórmula empírica $C_{12}H_{22}O_{11}$ con peso molecular de 342,30 g/mol es un excipiente que cumple la función de diluyente dentro de la formulación, gracias a la característica de formar

gránulos en un proceso de granulación con alcohol isopropílico. Como característica fisicoquímica muy importante para esta formulación es que no tiene afinidad ni contiene moléculas de agua. Le confiere a la formulación excelentes características de fluidez y compresibilidad. Otro motivo por lo que se escogió lactosa anhidra es que es uno de los excipientes con el cual es desarrollado el medicamento innovador dostinex 0,5 mg tabletas.

Kollidon VA64 (18): Es un copolímero formado de vinilpirrolidona y acetato de vinilo en una proporción de 6:4. Debido a su contenido de acetato de vinilo resulta algo hidrófobo muy conveniente para la formulación de las tabletas de cabergolina. Es un compuesto funcional que actúa como aglutinante soluble en proporciones de 2 – 5 % dentro de una formulación de formas farmacéuticas sólidas.

Croscarmelosa Sódica (18): Este excipiente cumple con la función de desintegrante dentro de la formulación, debido a su habilidad de hincharse y luego erosionarse en contacto con el agua, es utilizado en proporciones 0,5 – 5,0 % en formulaciones de formas farmacéuticas sólidas.

Dióxido de silicio coloidal (18): Su Tamaño de partícula tan pequeño de 7 – 16 nm y su alta gran superficie de contacto le dan las características deseadas de fluidez y propiedades secantes en las mezclas de polvos para

una buena compresión de las tabletas. Es utilizado en proporciones de 0,1 – 0,5 %.

Leucina (18): Es un aminoácido que se ha usado como lubricante en diferentes formulaciones gracias a su excelente propiedad de ser soluble en agua y de tal modo no afectar en la disolución del principio activo.

Estearato de magnesio (18): Es un lubricante que va a permitir que el granulado no se adhiera a las paredes del punzón durante la compresión. Un aspecto importante a considerar durante el tableteo del polvo granulado es la fricción que existe entre la superficie de la tableta y la pared de la matriz, si la fricción es alta durante el tableteo puede provocar problemas importantes en la calidad del producto (tabletas destapadas o picadas durante la eyección del comprimido). los lubricantes elegidos para formulación de cabergolina 0,5 mg tabletas es la leucina y el magnesio estearato, el cual va permitir reducir por completo la fricción entre la superficie de la tableta y la pared de la matriz, permitiéndonos obtener tabletas de aspecto conforme.

3.9.3. Perfil del producto objetivo

El producto que se pretende diseñar en la presente tesis corresponde a una tableta no recubierta de liberación inmediata indicados para el tratamiento de afecciones hiperprolactinémicos y síndrome de párkinson.

Cuadro 17: Perfil del producto objetivo.

PERFIL DEL PRODUCTO OBJETIVO			
Producto: CARBERGOLINA 0.50 mg Tabletas			
ATRIBUTOS	Objetivo de calidad del perfil		CRITICIDAD
	Objetivo perfil del producto	Objetivo de calidad cuantitativa	
Forma de Dosificación	Tableta no recubierta de liberación inmediata	Descripción de la tableta.	Eficacia en la administración del tableta.
Tamaño de la tableta	Dimensiones adecuadas a la cavidad oral	Diámetro, largo, ancho y espesor	Comodidad al deglutir la tableta.
Requerimiento técnico según su forma farmacéutica	Peso	mg	Permite el cumplimiento de especificaciones técnicas asociadas al tipo de forma farmacéutica.
	Dureza	Kp	
	Friabilidad	< 1%	
	Desintegración	< 15min	
Potencia	0,5mg de Cabergolina	Identificación (+), disolución (Q75 %), valoración ($\pm 10\%$), uniformidad de unidades de dosificación AV $\leq 15,0$ %	Eficacia en la actividad farmacología del Principio activo.
Estabilidad	Tiempo de vida Útil adecuado para garantizar la calidad del fármaco.	24 meses	Garantía de calidad del producto en el tiempo.
Secuencias de operación lógicas	facilidad de operación	Las operaciones unitarias deben ser en sentido lógico y consecutivo.	Impacta en el aseguramiento de calidad producto.

Fuente: Elaboración propia.

En efecto el perfil del producto objetivo es el pilar de la construcción de la fórmula y proceso de manufactura, los parámetros de la forma, tamaño y requerimientos técnicos están sujetos a la elección del peso promedio.

Según el análisis minucioso al respecto y basado en el peso del producto innovador y concentración de la dosis unitaria del principio activo se concluye que el peso de nuestro producto a desarrollar será 100mg por tableta cumplimiento con las especificaciones asociadas a la forma farmacéutica sólida. En cuanto a atributos fisicoquímicos como la potencia están sustentadas a las pruebas de identificación del principio activo, disolución, valoración (determinación cuantitativa) y uniformidad de unidades de dosificación. Estos atributos son críticos para la eficacia de la actividad farmacológica del producto a desarrollar.

3.9.4. Perfil de calidad del producto objetivo

El resultado del estudio del perfil de calidad del producto objetivo sustentado en la farmacopea americana de los Estados Unidos (USP). Presentada por el área de desarrollo analítico en la imagen 2 es descrito cada prueba y especificación que se debe cumplir el producto a desarrollar.

El perfil de calidad del producto es el eje para direccionar las actividades de la formulación y su proceso de elaboración. Las especificaciones de calidad determinan la satisfacción de los requerimientos para el diseño del producto objetivo. Las especificaciones de producto terminado, son pruebas establecidas, recopiladas de cabergolina tabletas como producto terminado que se encuentra en la farmacopea americana (USP 41). El área de desarrollo analítico realiza el estudio de la información sobre la técnica analítica del producto terminado y presenta las especificaciones que deben cumplir, estas pruebas son análisis organoléptico, fisicoquímico y microbiológico.

ESPECIFICACIONES DE PRODUCTO TERMINADO

Producto: CABERGOLINA 0.5mg TABLETAS

Nº de Lote : ---	Forma Farmacéutica : Tabletas
Forma de presentación: ---	Metodología : USP 37
Fecha de Análisis : ---	Marca : ---
Fecha de Expiración : ---	

PRUEBAS EFECTUADAS	ESPECIFICACIONES
Descripción	Tableta circular de color blanco a crema, con ranura central en una de sus caras.
Peso Promedio	100,00mg/tab (92,50mg/tab – 107,50mg/tab)
Identificación Principio Activo Cabergolina A.- Método de Cromatografía Líquida de Alta Performance (HPLC)	A.- El tiempo de retención del pico principal en la solución muestra corresponde al pico principal en la solución estándar, según se obtiene en la determinación cuantitativa.
Prueba de Disolución Cabergolina Método de Cromatografía Líquida de Alta Performance (HPLC)	No menos de 75% (Q) de la cantidad declarada de Cabergolina se disuelven en 15 minutos.
Determinación Cuantitativa Cabergolina Método de Cromatografía Líquida de Alta Performance (HPLC)	0,50mg/tab (0,45mg/tab – 0,55mg/tab) 100,00% (90,00% - 110,00%)
Uniformidad de Unidades de Dosificación Cabergolina Uniformidad de Contenido Método de Cromatografía Líquida de Alta Performance (HPLC)	AV = L1 ≤ 15,0 %
Impurezas Orgánicas Cabergolina Compuesto Relacionado A de Cabergolina N-Oxido de Cabergolina Cualquier producto de degradación no especificado Impurezas Totales	No más de 2,0% No más de 1,0% No más de 0,5% No más de 2,5%
Examen Microbiológico Pruebas de Recuento Microbiano -Recuento Total de Microorganismos Aerobios. -Recuento Total Combinado de Hongos Filamentosos y Levaduras. Pruebas de Microorganismos específicos -Detección de Escherichia coli	Máximo 10 ³ UFC/g Máximo 10 ² UFC/g Ausentes en 1 g

Observaciones: ----
Conclusión : ----

Imagen 1: Perfil de calidad producto objetivo.

3.10. ESTUDIOS DE PREFORMULACIÓN

3.10.1. Estudios de compatibilidad entre principio activo y excipientes

Los estudios de compatibilidad son el paso previo que necesitamos desarrollar para elegir los mejores excipientes a utilizar y obtener en la fase posterior que es formulación, una forma de dosificación en la que tengamos mayores probabilidades de que no existan interacciones entre el principio activo, excipientes y así mismo que estos excipientes sean los más adecuados para obtener una mejor disponibilidad in vitro de la sustancia medicamentosa. (33)

La estabilidad física y química de una mezcla binaria entre un excipiente y el principio activo a estudiar tras ser almacenada durante un tiempo a una determinada condición, suministra información acerca de la compatibilidad de los componentes. La mezcla del principio activo con los posibles excipientes en condiciones de stress.

Los resultados que se observan desde el minuto 0 hasta las 8 horas de estrés a 45 °C en una estufa efe clave 300, es que no hubo ninguna coloración alguna en el aspecto físico organoléptico de la muestra sometida al estrés térmico. En este sentido los excipientes escogidos no muestran interacción entre excipiente – excipiente y principio activo – excipiente.

Cuadro 18: Ensayo de compatibilidad principio activo – excipiente.

Análisis físico organoléptico de la Mezcla binaria en frasco de vidrio tipo II color ámbar		
Cabergolina 0,5mg Lactosa anhidra 90 % Kollidon VA64 0,5 – 3 % Polivinilpirrolidona 1 – 4 % Croscarmelosa Sódica 0,5 – 2 % Dióxido de silicio 0,5 %-1 % Leucina 0,5 - 3.5 % Estearato de magnesio 0,5 %- 1 %		
Tiempo del ensayo	Condición ambiente	Condición extrema a 45±2 °C
	Observaciones	Observaciones
Minuto 0	Mezcla de color blanco a casi blanco	Mezcla de color blanco a casi blanco
A las 8 horas	Mezcla de color blanco a casi blanco	Mezcla de color blanco a casi blanco

Fuente: Elaboración propia.

3.11. FORMULACIÓN Y DISEÑO DEL PROCESO DE MANUFACTURA

3.11.1. Determinación de parámetros y atributos críticos de calidad

Como ya se ha mencionado, los atributos de calidad permiten focalizar los esfuerzos en el diseño del producto y su proceso productivo en tal sentido se ha identificado los atributos críticos de calidad, en un análisis entre las variables de fabricación y los atributos de calidad para identificar los factores que afectan directamente a la eficacia y seguridad del producto objetivo.

Tabla 1: Evaluación de riesgo inicial

IDENTIFICACIÓN DE PARAMETROS Y ATRIBUTOS DE CALIDAD							
Componentes y etapas fabricación		Principio activo	Excipientes	Granulación húmeda	Compresión Directa	tableteo	Impacto a la eficacia y seguridad
Parámetros y Atributos de calidad							
Forma y tamaño de dosificación	Descripción organoléptica		X			X	Bajo riesgo
	Espesor		X			X	Bajo riesgo
	Diámetro ,largo y ancho					X	Bajo riesgo
Requerimientos técnicos según su forma farmacéutica	Peso promedio	X	X			X	Alto riesgo
	Dureza		X	X	X	X	Alto riesgo
	Friabilidad		X	X	X	X	Alto riesgo
	Desintegración		X	X	X	X	Alto riesgo
Potencia	Prueba de disolución	X	X	X	X	X	Alto riesgo
	Determinación cuantitativa	X				X	Alto riesgo
	Uniformidad de unidades de dosificación	X	X	X	X	X	Alto riesgo
	Impurezas	X	X	X			Alto riesgo

Fuente: Elaboración propia.

Los resultados de la evaluación de riesgo de los componentes y etapas de fabricación frente a los parámetros y atributo de calidad. Como son la descripción organoléptica, espesor y dimensiones se ven afectadas por la elección del excipiente y el proceso de tableteo. Son considerados bajo riesgo de afectar la eficacia y la seguridad del producto objetivo, se decidió controlar estos atributos con especificaciones internas.

En cambio, los requerimientos técnicos de control en proceso según su forma farmacéutica sólida como es peso promedio, dureza, friabilidad y desintegración son considerados de alto riesgo. Estos son afectados por la elección del principio activo, excipientes, proceso de granulación húmeda, compresión directa y el proceso de tableteo por ende son considerados como parámetros de calidad que tiene impacto en la eficacia y seguridad del producto.

Los análisis de potencia del principio activo y específicamente prueba de disolución, uniformidad de unidades de dosificación se consideró de alto riesgo, ya que se ve afectada por todos los componentes y etapas de fabricación. Por lo tanto, es considerados como un atributo crítico de calidad que tiene impacto en la eficacia y seguridad del producto.

La determinación cuantitativa se considera de alto riesgo, porque es afectada por el principio activo y afecta directamente la eficacia y la seguridad del producto.

El análisis de impurezas del principio activo es considerado de alto riesgo, ya que se ve afectada por el principio activo, excipientes y granulación húmeda. Por lo tanto, es considerado como un atributo crítico de calidad que tiene impacto en la eficacia y seguridad del producto. Las sustancias relacionadas del fármaco deben estar controladas dentro de las especificaciones de calidad.

Del análisis riesgo realizado identifica al promedio, dureza, friabilidad, desintegración, disolución, determinación cuantitativa, uniformidad de unidades de dosificación y impurezas como los parámetros y atributos críticos de calidad de alto riesgo para la formulación y desarrollo de cabergolina 0.5mg tabletas.

3.11.2. Determinación preliminar de parámetros y atributos críticos de calidad frente a la formulación

Se realizará una evaluación de riesgo inicial que evaluará los componentes de una formulación y las variables del proceso de fabricación frente a los atributos críticos de calidad, se empleó una matriz de Análisis de Riesgos y Mitigación (RAMM; Risk Analysis and Mitigation Matrix).

Seguidamente a cada parámetro y atributo crítico de calidad se le asignó una puntuación de 1, 3 o 9, teniendo en cuenta el análisis previamente realizado acerca de la importancia de cada uno de ellos y fundamentalmente su incidencia en el cumplimiento de especificaciones de calidad.

Tabla 2: Atributos críticos de calidad.

Atributos críticos de calidad de Cabergolina 0,5 mg tabletas								
Atributos críticos de calidad	Peso promedio	Dureza	Friabilidad	Desintegración	Disolución	Determinación cuantitativa	Uniformidad de unidades de dosificación	Impurezas
Criticidad	3	1	1	3	9	9	9	3

Fuente: Elaboración propia.

Como se observa, los mayores puntajes han sido otorgados a los atributos críticos de disolución, Determinación cuantitativa, Uniformidad de contenido y impurezas porque son atributos de gran impacto frente a la eficacia y seguridad del producto objetivo.

Según trabajos realizados, se estableció que aquellos valores de criticidad del impacto superiores a 200 se considerarían de alto impacto; valores entre 100 y 200, de mediano impacto y aquellos inferiores a 100, de bajo impacto.

Tabla 3: Parámetros y atributos críticos de calidad.

Componentes	ATRIBUTOS CRÍTICOS DE CALIDAD Y CRITICIDAD								Críticidad de impacto
	Peso promedio	Dureza	Friabilidad	Desintegración	Disolución	Determinación cuantitativa	Uniformidad de unidades de dosificación	Impurezas	
	3	1	1	3	9	9	9	3	
Principio activo	3	1	1	1	9	9	9	9	284
Diluyente	9	3	1	3	1	1	9	9	166
Aglutinante	1	9	9	3	9	1	1	9	156
Desintegrante	1	3	1	9	9	1	1	9	160
Deslizante	1	1	1	3	1	1	1	9	68
Lubricante	1	3	3	9	9	9	3	9	252
Solvente	1	1	1	1	9	1	1	9	134

Fuente: Elaboración propia.

Para realizar la propuesta de la formulación del producto se identificó primero el impacto de los componentes de la formulación sobre los parámetros y atributos críticos de calidad.

Como se observa en el análisis de criticidad de impacto que el principio activo y el lubricante tienen un valor mayor a 200 eh indica que son componentes críticos de alto impacto sobre todo para la disolución, desintegración, determinación cuantitativa y impurezas.

Se identifica también que el diluyente, aglutinante, desintegrante y el solvente tienen un valor menor a 200 por lo tanto son componentes de mediano impacto para los parámetros y atributos críticos de calidad.

El deslizante con un valor menor a 100 que indica que es componente de bajo impacto para los parámetros y atributos críticos de calidad.

Los excipientes escogidos con propiedades de lubricante considerado de alto riesgo en la formulación son mitigados por la elección de la leucina lubricante soluble y estearato de magnesio en porcentajes de no mayor a 1 %.

3.11.3. Diseño de la fórmula cual-cuantitativa y proceso de fabricación

La formulación de tabletas de cabergolina 0,5 mg inicia con los conocimientos previos del perfil del producto innovador, perfil del producto objetivo, perfil de calidad del producto objetivo, parámetros y atributos críticos de calidad del análisis de riesgo preliminar de los componentes de la formulación.

Debido a las particularidades, características fisicoquímicas y de la materia prima se diseñaron formulas con un tamaño de lote de 200 tabletas. Se realizan 3 ensayos con variación en los porcentajes funcionales de kollidon VA64 como aglutinante, croscarmelosa sódica desintegrante y estearato de magnesio como lubricante, utilizando métodos de fabricación por mezcla seca y granulación húmeda.

Tabla 4: Fórmula cuali-cuantitativa del ensayo 1.

FÓRMULA CUALI-CUANTITATIVA DEL ENSAYO 1		
Descripción	Cantidad	Unidad
Cabergolina	0,5	mg
Kollidon VA64	0,5	mg
Lactosa Anhidra	91,9	mg
Croscarmelosa sódica	2	mg
Dióxido de Silicio (Coloidal)	0,5	mg
Leucina	3,6	mg
Estearato de Magnesio	1,0	mg
Alcohol Isopropílico*	17,5	mg
Proceso de fabricación:		Granulación húmeda
*Se evapora durante proceso de fabricación		

Fuente: Elaboración propia.

Tabla 5: Fórmula cuantitativa ensayo 02.

FÓRMULA CUALI-CUANTITATIVA DEL ENSAYO 2		
Descripción	Cantidad	Unidad
Cabergolina	0,50	mg
Kollidon VA64	3,5	mg
Lactosa Anhidra	90,9	mg
Croscarmelosa sódica	0,5	mg
Dióxido de Silicio (Coloidal)	0,5	mg
Leucina	3,6	mg
Estearato de Magnesio	0,5	mg
Alcohol Isopropílico*	17,5	mg
Proceso de fabricación:		Granulación húmeda
*Se evapora durante proceso de fabricación		

Fuente: Elaboración propia.

Tabla 6: Fórmula cuantitativa ensayo 03.

FÓRMULA CUALI-CUANTITATIVA DEL ENSAYO 3		
Descripción	Cantidad	Unidad
Cabergolina	0,50	mg
Kollidon VA64	1,5	mg
Lactosa Anhidra	93,4	mg
Croscarmelosa sódica	1,5	mg
Dióxido de Silicio (Coloidal)	0,5	mg
Leucina	3,6	mg
Estearato de Magnesio	0,5	mg
Alcohol Isopropílico*	17,5	mg
Proceso de fabricación:	Granulación húmeda	
*Se evapora durante proceso de fabricación		

Fuente: Elaboración propia.

En el perfil del producto innovador punto uno datos generales del innovador y como referencia la ficha técnica del dostinex 0,5 mg de Pfizer y cabergolina 0,5 mg tabletas de Teva señala que los excipientes utilizados en su formulación son lactosa anhidra 75,85 mg por tableta como diluyente, leucina y Estearato de magnesio como lubricantes entonces partiremos con esa base de excipientes por los motivos que existe un estudio clínico frente a estos excipientes.

Tomaremos en cuenta los datos fisicoquímicos del principio activo de solubilidad, y se establece que la cabergolina es fácilmente soluble en alcohol al 96 % y prácticamente insoluble en agua, como también su

clasificación biofarmacéutica perteneciente a la clase I, con alta permeabilidad y alta solubilidad.

Para la estabilidad de la materia prima se debe controlar y conservar en envases impermeables por ser una sustancia higroscópica, proteger de la luz porque es muy sensible al fotolisis y es incompatible a agentes oxidantes y ácidos fuertes.

Otra particularidad de esta formulación es su concentración y dosificación del principio activo ya que representa el 0,5 % del peso total de la tableta, si el modo de fabricación es mezcla seca tendríamos que hacer ensayos con métodos de mezclas crecientes teniendo como atributo crítico la uniformidad de unidades de dosificación o si es granulación húmeda en primera instancia con un solvente orgánico, porque el activo es un compuesto higroscópico, como alternativa a escoger tenemos alcohol al 96 %, cloruro de metileno y alcohol isopropílico, con un análisis minucioso se elige el alcohol isopropílico por su rápida evaporación sin dejar residuos e impurezas ya que es una especificación de calidad.

Ensayo por compresión directa (E-1A,2A,3A): El método de fabricación elegido fue mezcla seca, a fin de reducir costos de producción y minimizar el número de operaciones antes de la compresión. Este ensayo es realizado con excipientes seleccionados por sus propiedades fisicoquímicas y mecánicas citados en características fisicoquímicas y

datos generales de los excipientes. En tal sentido se usa un método de mezcla creciente con la finalidad de obtener una mezcla homogénea

Desde el inicio la humedad y la luz directa deben ser controlados estrictamente para mantener la calidad del producto y como primer paso a la mezcla de cabergolina utilizamos dióxido de silicio por sus propiedades de expandir las partículas y de tal modo garantizar una mezcla homogénea junto a la leucina para darle propiedades antiadherentes a la primera mezcla de polvos.

Seguidamente en la segunda mezcla utilizamos el kollidón VA64 como aglutinante en un porcentaje funcional, a fin de mejorar la dureza de las tabletas, la croscarmelosa sódica para desintegrar las tabletas asegurando la disolución y 17 % de la cantidad total de lactosa anhidra mezcla realizada por un tiempo de 5 minutos.

En la tercera mezcla se usa la cantidad restante 83 % de lactosa anhidra restante del proceso de mezcla creciente anterior y por último el lubricado de la mezcla usamos estearato de magnesio teniendo mucho control en el tiempo de lubricado ya que tiene un impacto directamente a la disolución.

Ensayo por granulación húmeda (E-1B,2B,3B): Por granulación húmeda. Como indica la bibliografía la cabergolina es soluble en alcohol isopropílico, debido a esta característica se decide disolver el principio activo en la solución para garantizar la uniformidad de contenido en todo el sistema. Como inicio se realiza la mezcla de polvos del 33.3 % intragranular de la croscarmelosa sódica por sus características particulares de hinchamiento y erosión en contacto con el agua, de esa forma garantizar la desintegración en un tiempo determinado y consecuentemente se asegura la disgregación y disolución del principio activo, con la leucina intragranular por ser un lubricante soluble que no afecta la disolución de la cabergolina y lactosa anhidra como diluyente o excipiente de relleno y por su característica particular de tener baja higroscopicidad.

Se usó kollidón VA64 como aglutinante, la adsorción de agua por parte del kollidón VA64 es claramente inferior aproximadamente a una tercera parte al polivinilporrolidona k-30 aglutinante habitual de los comprimidos, por esta higroscopicidad relativamente baja de este excipiente, los gránulos para las tabletas elaboradas presentan menos tendencia a pegarse a los punzones de la tableteadora cuando se trabaja con una humedad atmosférica relativamente alta.

Se disuelve la cabergolina y kollidón VA64, en alcohol isopropílico, debido a la gran solubilidad que presenta el Kollidón VA64 es posible

mezclar con el principio activo y aplicarlo a la granulaci3n en forma de soluci3n aglutinante para garantizar la uniformidad de contenido del principio activo en todo el sistema de gr3nulos formados en esta etapa unitaria.

La etapa de secado se realiz3 en una estufa Efe clave 300 a condiciones de temperatura de 30 3C, a una humedad relativa de 29-28 % en un periodo de tiempo. Obteniendo gr3nulos con 0.36 % de humedad, esto va tener impacto en la dureza, aspecto de la tableta y determinaci3n cuantitativa. La elecci3n del tama1o de part3cula est3 condicionada al peso de la tableta y a la dureza del granulo formado, el an3lisis del formulador y los resultados de las pruebas nos orienta a elegir el tamizado del granulado por la malla de acero inoxidable # 20 equivalente a un di3metro de 0,84 mm.

Luego se realiza la mezcla final del granulado tamizado con el 66,7 % de coscarmelosa s3dica y di3xido de silicio coloidal con la finalidad de mejorar la fluidez y compresibilidad. Por 3ltimo, el lubricado de la mezcla es con estearato de magnesio por un tiempo de 30 segundos por el impacto que tiene en la disoluci3n.

3.11.4. Descripci3n del proceso de fabricaci3n de ensayos

Las tabletas se obtuvieron de acuerdo al siguiente diagrama.

Flujograma 1: Proceso de fabricación del ensayo 1.

DIAGRAMA DE FLUJO DE CABERGOLINA 0.5 mg TABLETAS - ENSAYO (1A,2A Y 3A)

#	COMPONENTE	OPERACIÓN	EQUIPOS	PARÁMETRO	ATRIBUTO
Nota: El proceso debe realizarse con mucho cuidado y bajo estricta protección de la humedad y luz directa, siguiendo pasos de mezcla creciente.					
1	Principio Activo Excipientes	Requerimiento de insumos	Requerimiento de insumos al área de almacén		
2		Dispensación	Balaza analíticas		
3	Cabergolina Leucina Dióxido de Silicio (Coloidal)	Mezclar	Bolsa de polietileno de 3 kg de capacidad	Tiempo: 5 min. Velocidad: a 18 rpm aprox.	Uniformidad de unidades de dosificación.
4	Kollidon VA64 Croscarmelosa Sódica El 17% Lactosa Anhidra	Mezclar	Bolsa de polietileno de 3 kg de capacidad	Tiempo: 5 min. Velocidad: a 18 rpm aprox.	Uniformidad de unidades de dosificación.
5	Paso N° 3 Paso N° 4	Mezclar	Bolsa de polietileno de 3 kg de capacidad	Tiempo: 5 min. Velocidad: a 18 rpm aprox.	Uniformidad de unidades de dosificación.
6	el 83 % Lactosa Anhidra	Tamizado	Malla de acero inoxidable # 20	Tamaño de partícula no mayor a 0,84 mm.	-
7	Paso N° 5 Paso N° 6	Mezclar	Bolsa de polietileno de 3 kg de capacidad	Tiempo: 5 min. Velocidad: a 18 rpm aprox.	Uniformidad de unidades de dosificación.
8	Paso N° 7	Tamizado	Malla de acero inoxidable # 20	Tamaño de partícula no mayor a 0,84 mm.	-
9	Estearato de Magnesio	Tamizado	Malla de acero inoxidable # 30	Tamaño de partícula no mayor a 0,59mm.	-

DIAGRAMA DE FLUJO DE CABERGOLINA 0.5 mg TABLETAS - ENSAYO (1A,2A Y 3A)

#	COMPONENTE	OPERACIÓN	EQUIPOS	PARÁMETRO	ATRIBUTO
10	Paso N° 8 Paso N° 9	➔ Mezclar y Lubricación	Bolsa de polietileno de 3 kg de capacidad	Tiempo: 30 Seg. Velocidad: a 18 rpm aprox.	Disolución
11	↓ Paso N° 10	➔ Compresión	Tableteadora Excéntrica monopunzónica	Parametros a controlar: Punzón redondo concavo, de 6,3 mm. Velocidad de la tableteadora, tonelaje de la tableteadora. Afectan a los atributos: Dureza, Desintegración, Peso promedio y Disolución	
12	↓ Paso N° 11	➔ Análisis Físicoquímico	Desarrollo Analítico	Control de Calidad de la tableta	

Fuente: Elaboración propia.

Flujograma 2: Proceso de fabricación del ensayo 2.

DIAGRAMA DE FLUJO DE CABERGOLINA 0.5 mg TABLETAS - ENSAYO (1B,2B y 3B)

#	COMPONENTE	OPERACIÓN	EQUIPOS	PARÁMETRO	ATRIBUTO
Nota: El proceso debe realizarse con mucho cuidado y bajo estricta protección de la humedad y luz directa, siguiendo pasos de mezcla creciente.					
1	Principio activo Excipientes	Requerimiento de insumos	Requerimiento de insumos al área de almacén		
2		Dispensación	Balaza analíticas		
3	El 33,3% de Croscarmelosa Sódica Leucina Lactosa Anhidra	Tamizado	Malla de acero inoxidable # 20	Uniformidad en el tamaño de partícula no mayor a 0,84 mm.	-
4	Paso N° 3	Mezclar	Bolsa de polietileno de 3 kg de capacidad	Tiempo: 5 min. Velocidad: a 18 rpm aprox.	Uniformidad de unidades de dosificación.
5	Cabergolina Kollidon VA64 Alcohol Isopropílico	Disolver	Agitación manual	-	-
6	Paso N° 4 Paso N° 5	Amasado	Amasado manual	Cantidad incorporada, Tiempo de incorporación, Tiempo de amasado, velocidad del agitador.	Dureza, Desintegración, Peso promedio, aspecto de tabletas, impurezas y Disolución
7	Paso N° 6	Tamizado	Malla de acero inoxidable # 4.	Tamaño de partícula no mayor a 4,76 mm.	-
8	Paso N° 7	Secado	Estufa Efe M Clave 300	Temperatura de secado : 25°C +/- 5	Humedad, Dureza, Aspecto de tabletas, Impurezas y valoración
9	Paso N° 8	Tamizado	Malla de acero inoxidable # 20.	Tamaño de partícula no mayor a 0,84 mm.	Tamaño de partícula, dureza, desintegración, peso promedio, aspecto de las tabletas.

DIAGRAMA DE FLUJO DE CABERGOLINA 0.5 mg TABLETAS - ENSAYO (1B,2B y 3B)

#	COMPONENTE	OPERACIÓN	EQUIPOS	PARÁMETRO	ATRIBUTO
10	El 66,7% de Croscarmelosa Sódica Dióxido de Silicio (Coloidal)	Tamizado	Malla de acero inoxidable # 20	Tamaño de partícula no mayor a 0,84 mm.	-
11	Paso N° 7 Paso N° 8	Mezclar	Bolsa de polietileno de 3 kg de capacidad	Tiempo: 5 min. Velocidad: a 18 rpm aprox.	Uniformidad de unidades de dosificación.
12	Estearato de Magnesio	Tamizado	Manual por malla de acero inoxidable # 30.	Tamaño de partícula no mayor a 0,59mm.	-
13	Paso N° 11 Paso N° 12	Mezclar y Lubricación	Bolsa de polietileno de 3 kg de capacidad	Tiempo: 30 Seg. Velocidad: a 18 rpm aprox.	Disolución
14	Paso N° 13	Compresión	Tableteadora Exentrica monopunzonica	Parámetros a controlar: Punzón redondo concavo, de 6,3 mm. Velocidad de la tableteadora, tonelaje de la tableteadora. Afectan a los atributos: Dureza, Desintegración, Peso promedio y Disolución.	
15	Paso N° 14	Análisis Físicoquímico	Desarrollo Analítico	Control de Calidad de la tableta	

Fuente: Elaboración propia.

3.11.5. Controles en proceso de cabergolina 0.5mg tabletas

Antes de desarrollar los ensayos se estableció los controles en proceso para cada etapa del proceso de fabricación:

3.11.5.1. Condiciones ambientales en cada etapa del proceso de fabricación

Teniendo en cuenta las características de estabilidad del principio activo y de los excipientes, fue necesario establecer previamente las condiciones ambientales de trabajo en cada fase del proceso de fabricación, con la ayuda del Termohigrómetro CONTROL COMPANY:

Cuadro 19: Condiciones ambientales para cada etapa de fabricación.

Etapa	Humedad relativa	Temperatura	Protección de la luz
Mezcla–granulación	Máx. 40 %	13 °C – 26 °C	SI
Mezcla lubricación	Máx. 40 %	13 °C – 26 °C	SI
Compresión	Máx. 40 %	13 °C – 26 °C	SI

Fuente: Elaboración propia.

3.11.5.2. Determinación de la distribución granulométrica

Método: Retención por tamices

Procedimiento: Tomar 25 g de granulado y determinar la granulometría en el equipo Tamizador vibratorio ENDECOTTS MINOR, en un tiempo de diez minutos, provista por las mallas 25, 35, 45, 60, 80, 120, 170 y base.

3.11.5.3. Determinación de la humedad

Método: Pérdida por secado hasta peso constante.

Procedimiento: Pesar 2,5 g de muestra sobre el platillo de la Balanza Halógena HB43-S METTLER TOLEDO (equipo para determinación de la humedad), de manera que cubra toda su superficie a 80 °C de temperatura hasta peso constante.

3.11.5.4. Determinación de densidad y compresibilidad

Método: Directo en una probeta graduada de 100 mL

Procedimiento: Pesar 40 g de granulado o polvos mezclados y trasvasar a una probeta hasta estabilizar el volumen y se mide el volumen inicial. Se continúa golpeando 20 veces la probeta sobre la superficie y se mide el volumen compactado.

La obtención de las densidades aparentes se obtiene con las siguientes fórmulas:

$$\text{Densidad Aparente } (D_A) = \frac{\text{Peso del Granulado}}{\text{Volumen inicial del granulado}}$$

$$\text{Densidad por Asentamiento } (D_C) = \frac{\text{Peso del Granulado}}{\text{Volumen compacto del granulado}}$$

La obtención del porcentaje de compresibilidad se obtiene con la siguiente fórmula:

$$\% \text{ Copresibilidad} = \frac{D_C - D_A}{D_C} \times 100$$

D_C : Densidad compactada

D_A : Densidad aparente

La fluidez teórica se obtendrá en función al resultado del porcentaje de compresibilidad obtenido.

3.11.6. Identificación los parámetros de proceso, atributos de calidad

La identificación de los parámetros de proceso que afectan los tributos de calidad serán identificados y descritos en el diagrama de proceso.

3.11.7. Análisis de riesgo y plan de mitigación

La realización de los ensayos nos permite identificar los factores de riesgo asociados al producto y al proceso. Para esta etapa se realizó su correspondiente análisis de riesgos para la identificación de procesos críticos, que fueron optimizadas utilizando el método de Análisis de Fallas y Efectos (FMEA; Failure Mode and Effect Analysis).

CAPÍTULO IV

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

4.1. RESULTADOS DE CONTROLES EN PROCESO

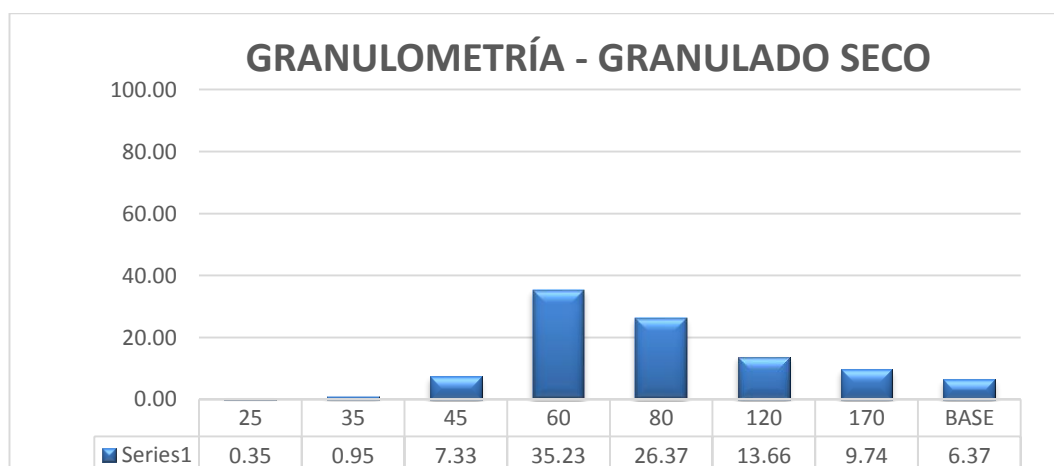
4.1.1. Granulometría

Tabla 7: Granulometría del granulado seco ensayo 1B.

ENSAYO 1		GRANULADO SECO	
N° DE MALLA	PESO (G)	FRECUENCIA (%)	FRECUENCIA ACUMULATIVA
25	0,085	0,35	0,35
35	0,233	0,95	1,30
45	1,795	7,33	8,63
60	8,624	35,23	43,87
80	6,455	26,37	70,24
120	3,343	13,66	83,90
170	2,38	9,74	93,63
BASE	1,56	6,37	100,00
TOTAL	24,477	100,00	

Fuente: Elaboración propia.

Gráfico 1: Distribución granulométrica del granulado seco ensayo 1B.



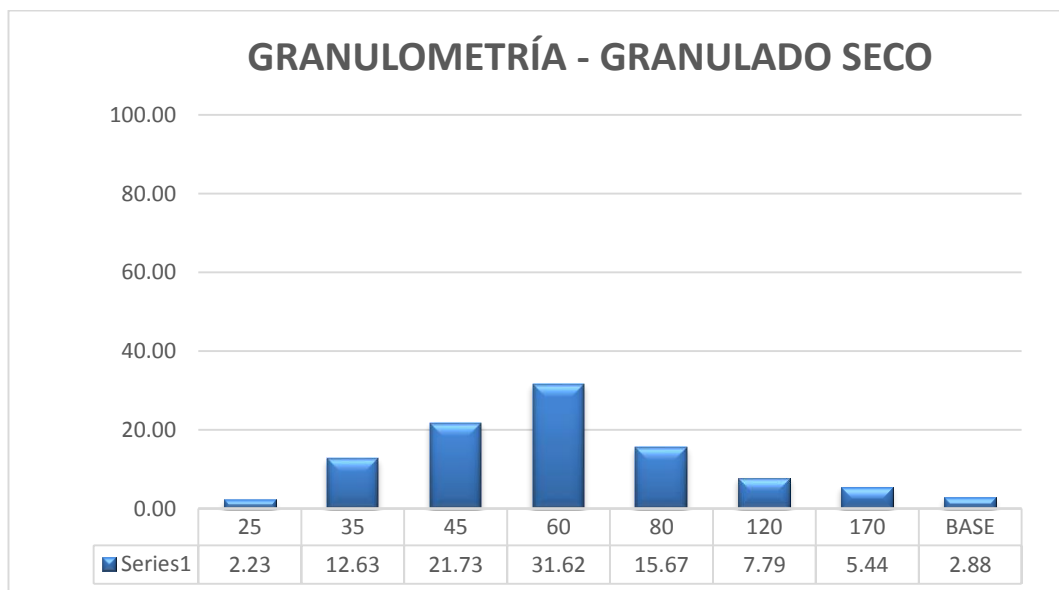
Fuente: Elaboración propia.

Tabla 8: Granulometría del granulado seco ensayo 2B.

ENSAYO 3		GRANULADO SECO	
N° DE MALLA	PESO (g)	FRECUENCIA (%)	FRECUENCIA ACUMULATIVA
25	0,553	2,23	2,23
35	3,128	12,63	14,86
45	5,380	21,73	36,59
60	7,830	31,62	68,21
80	3,880	15,67	83,89
120	1,930	7,79	91,68
170	1,348	5,44	97,12
BASE	0,713	2,88	100,00
TOTAL	24,760	100,00	

Fuente: Elaboración propia.

Gráfico 2: Distribución granulométrica del granulado seco ensayo 2B.



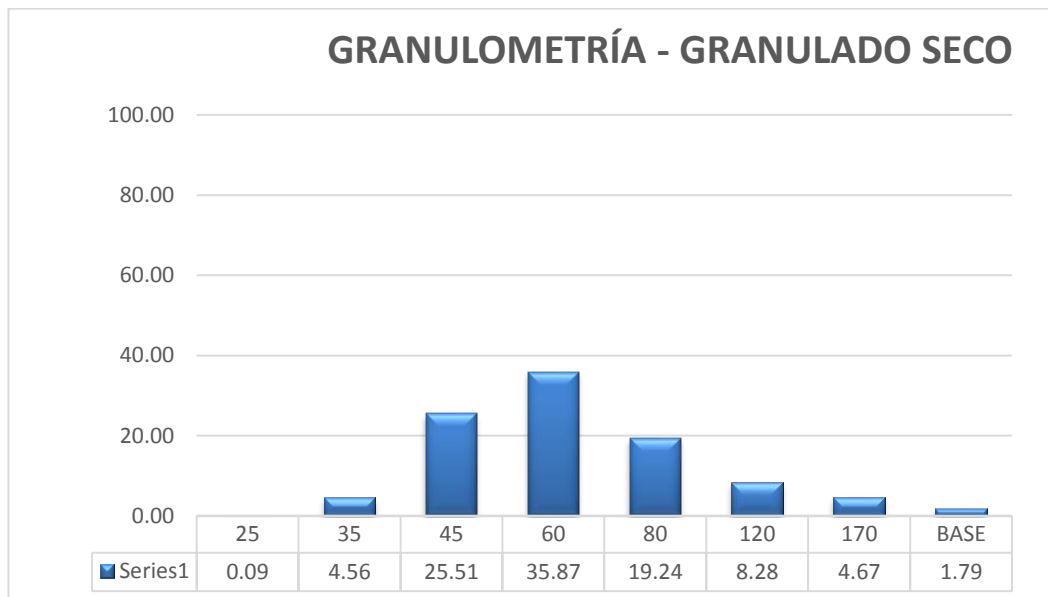
Fuente: Elaboración propia.

Tabla 9: Granulometría del granulado seco ensayo 3B.

ENSAYO 4		GRANULADO SECO	
N° DE MALLA	PESO (g)	FRECUENCIA (%)	FRECUENCIA ACUMULATIVA
25	0,023	0,09	0,09
35	1,127	4,56	4,66
45	6,301	25,51	30,16
60	8,860	35,87	66,03
80	4,752	19,24	85,26
120	2,046	8,28	93,55
170	1,15	4,67	98,21
BASE	0,44	1,79	100,00
TOTAL	24,703	100,00	

Fuente: Elaboración propia.

Gráfico 3: Distribución granulométrica del granulado seco ensayo 3B.



Fuente: Elaboración propia.

DISCUSIÓN:

El primer control en proceso realizado fue la granulometría del granulado seco; si bien es cierto no hay una granulometría teórica ideal en la compresión de tabletas, cualquier cambio que se produzca en la granulometría variaría los resultados de densidad y la fluidez de los polvos por lo que resultó importante realizar el control granulométrico en el desarrollo de las tabletas, donde los resultados obtenidos en los ensayos E-1B evidencia que el ensayo retuvo el 61 % en la malla 60 y 80 obteniendo un tamaño de partícula de 250,180 um , E-2B retuvo el 67 % entre las mallas 45,60 y 80 obteniendo un tamaño de partícula de 180, 250um y 355 um y el E-3B retuvo el 79 % entre las mallas 45,60 y 80 obteniendo un tamaño de partícula de 180, 250um y 355

Podemos concluir que el ensayo 3B tiene un mayor porcentaje de partículas de tamaño entre 180,250um y 355um y por lo consiguiente tendrá una fluidez buena para para la obtención de peso de 100mg y una dureza de 4kp.

4.1.2. Determinación De Humedad De Los Lotes Ensayos

Especificaciones:

Granulado seco : 0,15 % – 0,40 %

Granulado lubricado : Máximo 1 %

Tabletas : Máximo 1 %

Tabla 10: Resultados de humedad en las etapas unitarias.

Etapas/Ensayo	E – 1A	E – 1B	E – 2A	E – 2B	E – 3A	E – 3B
Polvos mezclados	----	0,20 %	----	0,22 %	----	0,24 %
Granulado seco	----	0,36 %	----	0,22 %	----	0,30 %
Granulado lubricado	0,28 %	0,30 %	0,25 %	0,21 %	0,29 %	0,40 %
Tabletas	0,21 %	0,31 %	0,25 %	0,23 %	0,19 %	0,41 %

Fuente: Elaboración propia.

DISCUSIÓN:

La determinación de la humedad en las diferentes etapas del proceso de fabricación resultó importante, ya que un exceso de la misma afectaría la estabilidad del principio activo. Al iniciar los ensayos se tomaron las humedades en las distintas etapas, polvo seco antes de granular, granulado seco, granulado lubricado y en el tableteo. Donde se observó que los valores obtenidos no superan 0,5 % de humedad y se encontraron dentro de las especificaciones establecidas.

4.1.3. Densidad aparente, compactada, porcentaje de compresibilidad y fluidez teórica de los lotes ensayos

Tabla 11: Densidad, porcentaje de compresibilidad y fluidez.

Prueba	E – 1A	E – 1B	E – 2A	E – 2B	E-3A	E – 3B
Densidad aparente inicial (g/mL)	0,46	0,47	0,48	0,42	0,49	0,43
Densidad compactada (g/mL)	0,64	0,63	0,61	0,52	0,68	0,51
Compresibilidad %	28,1%	25,3 %	26,1 %	19,0 %	27,9	15,7 %
Flujo teórico	Pobre	Aceptable	Pobre	Adecuada	Pobre	Buena

Fuente: Elaboración propia.

DISCUSIÓN:

El siguiente control en proceso fue la determinación de la densidad aparente y la densidad compactada importantes para determinar la relación de ambas nos permitió hallar el porcentaje de compresibilidad y estimar la fluidez teórica. Los resultados de porcentaje de compresibilidad obtenidos fueron del ensayos pobre, aceptable y adecuada, diferenciando solo el ensayo 3B con un porcentaje de compresibilidad buena.

4.1.4. Determinación de uniformidad peso

Especificaciones: 100,00 mg/tab. (92,50 – 107,50 mg/tab.)

Tabla 12: Uniformidad de peso compresión directa

Muestreo de pesos de las tabletas (mg) – Compresión directa			
Nº	E1A	E2A	E3A
1	92	85	90
2	88	92	86
3	93	105	73
4	102	106	89
5	100	83	88
6	88	98	80
PROMEDIO	93,8	94,8	84,3
Desv. Est.(%)	5,9%	9,82%	6,59%

Fuente: Elaboración propia.

Tabla 13: Uniformidad de peso granulación húmeda

Muestreo de pesos de las tabletas (mg)- Granulación húmeda			
Nº	E1B	E2B	E3B
1	95	79	100
2	98	102	99
3	94	85	98
4	100	98	101
5	102	101	102
6	101	99	100
PROMEDIO	98,33	89,83	100,0
Desv. Est. (%)	3,26 %	12,4 %	1,41 %

Fuente: Elaboración propia.

DISCUSIÓN:

Según el análisis de los resultados del promedio y desviación estándar muestran que el ensayo 3B muestra mayor uniformidad y menor desviación estándar que significa menor variabilidad en los pesos.

4.1.5. Determinación De Dureza De Tabletas

Especificaciones: 4kp

Tabla 14: Resultados de durezas

ENSAYO	Nº	1A	2A	3A
	1	2.6	6.5	2.3
	2	2.8	3.5	3.2
	3	3.5	8.3	2.5
	4	3.6	2.8	4.6
	5	2.8	3.2	3.3
	6	3	4.5	2.6
	PROMEDIO	3,05	4,80	3,08
ENSAYO	Nº	1B	2B	3B
	1	6.5	5.6	4.8
	2	7.8	6.9	3.9
	3	8.6	7.8	4.5
	4	7.6	6.3	4.3
	5	8.9	8.8	4.1
	6	7.8	8.7	4.2
	PROMEDIO	7,86	7,35	4,30

Fuente: Elaboración propia.

DISCUSIÓN:

Según el análisis de los resultados de la dureza muestran que el ensayo 3B tiene mayor uniformidad en los resultados mientras que otros ensayos presentan mucha variación.

4.1.6. Determinación De La Friabilidad

Especificaciones: Máximo 1,0 %

Tabla 15: Resultados de friabilidad ensayo 1A

Nº Muestras	ENSAYO-1A					
	Peso inicial (g)	Peso final (g)	Friabilidad	Peso inicial (g)	Peso final (g)	Friabilidad
1	6,979	6,960	0,8 %	6,988	6,960	0,80 %
2	7,024	7,009	0,7 %	6,965	6,942	0,83 %
3	6,994	6,975	0,4 %	6,985	6,933	0,94 %
PROMEDIO						0,73 %

Fuente: Elaboración propia.

Tabla 16: Resultados de friabilidad ensayo 1B

Nº Muestras	ENSAYO-1B					
	Peso inicial (g)	Peso final (g)	Friabilidad	Peso inicial (g)	Peso final (g)	Friabilidad
1B	6,961	6,954	0,580 %	6,988	6,98	0,68 %
2B	7,010	7,001	0,650 %	6,95	6,942	0,75 %
3B	6,994	6,982	0,56 %	6,945	6,933	0,84 %
PROMEDIO						0,67 %

Fuente: Elaboración propia.

Tabla 17: Resultados de friabilidad ensayo 2A

N° Muestras	ENSAYO-2A					
	Peso inicial (g)	Peso final (g)	Friabilidad	Peso inicial (g)	Peso final (g)	Friabilidad
1	6,979	6,960	0,27 %	6,988	6,960	0,40 %
2	7,024	7,009	0,11 %	6,965	6,942	0,33 %
3	6,994	6,975	0,27 %	6,985	6,933	0,14 %
PROMEDIO						0,21 %

Fuente: Elaboración propia.

Tabla 18: Resultados de friabilidad ensayo 2B

N° Muestras	ENSAYO-2B					
	Peso inicial (g)	Peso final (g)	Friabilidad	Peso inicial (g)	Peso final (g)	Friabilidad
1	6,961	6,954	0,580 %	6,988	6,98	0,68 %
2	7,010	7,001	0,50 %	6,95	6,942	0,75 %
3	6,994	6,982	0,63 %	6,945	6,933	0,687 %
PROMEDIO						0,67 %

Fuente: Elaboración propia.

Tabla 19: Resultados de friabilidad ensayo 3A

N° Muestras	ENSAYO-3A					
	Peso inicial (g)	Peso final (g)	Friabilidad	Peso inicial (g)	Peso final (g)	Friabilidad
1	6,979	6,960	0,87 %	6,988	6,960	0,70 %
2	7,024	7,009	0,61 %	6,965	6,942	0,83 %
3	6,994	6,975	0,77 %	6,985	6,933	0,74 %
PROMEDIO						0,74 %

Fuente: Elaboración propia.

Tabla 20: Resultados de friabilidad ensayo 3B

N° Muestras	ENSAYO-3B					
	Peso inicial (g)	Peso final (g)	Friabilidad	Peso inicial (g)	Peso final (g)	Friabilidad
1	6,961	6,954	0,100 %	0,19	6,98	0,2 %
2	7,010	7,001	0,130 %	0,18	6,942	0,11%
3	6,994	6,982	0,17 %	0,13	6,933	0,16 %
PROMEDIO						0,16 %

Fuente: Elaboración propia.

DISCUSIÓN:

los resultados de la toma de friabilidad de tabletas muestran que el ensayo 3B es el que más se acerca a la especificación.

4.1.7. Determinación De La Desintegración

Especificaciones: 300 seg

Tabla 21: Resultados de desintegración compresión directa.

Nº Muestras	Desintegración		
	Ensayo 1A	Ensayo 2A	Ensayo 3A
1	320	680	200
2	210	470	270
3	440	600	230
4	400	530	290
5	420	740	270
6	410	790	310
PROMEDIO	366 seg.	540 seg.	635 seg.

Fuente: Elaboración propia.

Tabla 22: Resultados de desintegración granulación húmeda

Nº Muestras	Desintegración		
	Ensayo 1B	Ensayo 2B	Ensayo 3B
1	523	513	250
2	529	520	278
3	542	530	280
4	550	536	301
5	548	540	305
6	550	560	308
PROMEDIO	533 seg.	261 seg.	287 seg.

Fuente: Elaboración propia.

DISCUSIÓN:

Los resultados de la toma de desintegración de tabletas tienen impacto en la disolución de la tableta y el ensayo que mayor se acerca a la especificación es el ensayo 3B.

4.1.8. Determinación De disolución

Especificaciones: 100 %

Tabla 23: Resultados de disolución compresión directa

Nº Muestras	Disolución		
	Ensayo 1A	Ensayo 2A	Ensayo 3A
1	60	65	59
2	89	68	69
3	64	78	82
4	56	90	91
5	73	65	87
6	45	49	63

Fuente: Elaboración propia.

Tabla 24: Resultados de disolución granulación húmeda

Nº Muestras	Disolución		
	Ensayo 1B	Ensayo 2B	Ensayo 3B
1	62	90	99
2	73	92	98
3	86	94	102
4	49	96	103
5	50	89	100
6	56	88	102

Fuente: Elaboración propia.

DISCUSIÓN:

los resultados de disolución de tabletas muestran que el ensayo 3B obtiene mejor resultado frente a otros ensayos.

4.1.9. Determinación cuantitativa

Especificaciones: 0,50 mg/tab. (0,45 mg/tab. – 0,55 mg/tab.)

Tabla 25: Resultados determinación cuantitativa

Nº Muestras	determinación cuantitativa		
	Ensayo 1A	Ensayo 2A	Ensayo 3A
1	0,478	0,483	0,3
Nº Muestras	determinación cuantitativa		
	Ensayo 1B	Ensayo 2B	Ensayo 3B
1	0,465	0,508	0,500.

Fuente: Elaboración propia.

4.1.10. Determinación uniformad de dosis

Especificaciones: $A_v=L1 \leq 15,0$

Tabla 26: Resultados uniformidad de dosis

Nº Muestras	uniformad de dosis		
	Ensayo 1A	Ensayo 2A	Ensayo 3A
1	16,66.	13,83.	14,83.
Nº Muestras	uniformad de dosis		
	Ensayo 1B	Ensayo 2B	Ensayo 3B
1	6.83.	6.5.	4.5.

Fuente: Elaboración propia.

4.1.11. Determinación de impureza

Especificaciones: No más de 2,5 %

Tabla 27: Resultados impurezas

Nº Muestras	impureza		
	Ensayo 1A	Ensayo 2A	Ensayo 3A
1	0,26.	0,3	0,3.
Nº Muestras	impureza		
	Ensayo 1B	Ensayo 2B	Ensayo 3B
1	0,3	0,26	0,25

Fuente: Elaboración propia.

4.2. ANÁLISIS DE DATOS

4.2.1. Estadísticos descriptivos de los diferentes ensayos y tipo de ensayo en la formulación y desarrollo de tabletas de cabergolina 0.5mg tabletas.

Tabla 28: Resultados descriptivo de los diferentes ensayos

Ensayo	Tipo de ensayo		N	Mín.	Máx.	Media	Desv. típ.
Ensayo 1	E1A	Peso(mg)	6	88	102	93.83	5.94
		Dureza (kp)	6	2.60	3.60	3.05	.40
		Desintegración (seg)	6	210.0	440.0	366.66	87.10
		Friabilidad %	6	0.40	0.90	0.73	0.17
		N válido (según lista)	6				
	E1B	Peso(mg)	6	94	102	98.33	3.26
		Dureza (kp)	6	6.50	8.90	7.86	.84
		Desintegración (seg)	6	523.00	550.0	540.33	11.63
		Friabilidad %	6	0.56	0.84	0.67	0.10
		N válido (según lista)	6				
Ensayo 2	E2A	Peso(mg)	6	83	106	94.83	9.82
		Dureza (kp)	6	2.80	8.30	4.80	2.16
		Desintegración (seg)	6	470.0	790.0	635.00	123.73
		Friabilidad %	6	0.10	0.40	0.21	0.11
		N válido (según lista)	6				
	E2B	Peso(mg)	6	73	102	89.83	12.49
		Dureza (kp)	6	5.60	8.80	7.35	1.30
		Desintegración (seg)	6	513.0	560.00	533.16	16.52
		Friabilidad %	6	0.56	0.84	0.67	0.105
		N válido (según lista)	6				
Ensayo 3	E3A	Peso(mg)	6	73	90	84.33	6.59
		Dureza (kp)	6	2.30	4.60	3.08	.84
		Desintegración (seg)	6	200.0	310.0	261.66	40.20
		Friabilidad %	6	0.68	0.80	0.74	0.05
		N válido (según lista)	6				
	E3B	Peso(mg)	6	98	102	100.00	1.41
		Dureza (kp)	6	3.90	4.80	4.3000	.31
		Desintegración (seg)	6	250.0	308.0	287.00	22.18
		Friabilidad %	6	0.11	0.20	0.16	.03
		N válido (según lista)	6				

Fuente: Elaboración propia.

4.2.2. Comparación del promedio del peso con las especificaciones de calidad usando la prueba t de student .

Tabla 29: Estadísticos para una muestra de variación de peso

Ensayo	Tipo de ensayo		N	Media	Desviación típ.	Error típ. de la media
Ensayo 1	E1A	Peso(mg)	6	93.83	5.947	2.428
	E1B	Peso(mg)	6	98.33	3.266	1.333
Ensayo 2	E2A	Peso(mg)	6	94.83	9.827	4.012
	E2B	Peso(mg)	6	89.83	12.497	5.102
Ensayo 3	E3A	Peso(mg)	6	84.33	6.593	2.692
	E3B	Peso(mg)	6	100.00	1.414	.577

Fuente: Elaboración propia.

Tabla 30: Prueba para una muestra de variación de peso

Ensayo	Tipo	Peso	Valor de prueba = 100 mg						
			t		Sig. (bilateral)	Diferencia de medias		95% Intervalo de confianza para la diferencia	
			Inferior	Superior		Superior	Inferior	Superior	
Ensayo 1	E1A	Peso(mg)	-2.540	5	0.052	-6.167	-12.41	0.07	
	E1B	Peso(mg)	-1.250	5	0.267	-1.667	-5.09	1.76	
Ensayo 2	E2A	Peso(mg)	-1.288	5	0.254	-5.167	-15.48	5.15	
	E2B	Peso(mg)	-1.993	5	0.103	-10.167	-23.28	2.95	
Ensayo 3	E3A	Peso(mg)	-5.821	5	0.002	-15.667	-22.59	-8.75	
	E3B	Peso(mg)	.000	5	1.000	0.000	-1.48	1.48	

Fuente: Elaboración propia.

4.2.3. Comparación del promedio de dureza con las especificaciones de calidad usando la prueba t de student .

Tabla 31: Estadísticos para una muestra de durezas

Ensayo	Tipo de ensayo		N	Media	Desviación típ.	Error típ. de la media
Ensayo 1	E1A	Dureza (kp)	6	3.0500	0.40866	0.16683
	E1B	Dureza (kp)	6	7.8667	0.84301	0.34416
Ensayo 2	E2A	Dureza (kp)	6	4.8000	2.16703	0.88468
	E2B	Dureza (kp)	6	7.3500	1.30346	0.53213
Ensayo 3	E3A	Dureza (kp)	6	3.0833	0.84242	0.34392
	E3B	Dureza (kp)	6	4.3000	0.31623	0.12910

Fuente: Elaboración propia.

Tabla 32: Prueba para una muestra de durezas

Ensayo	Tipo		Valor de prueba = 4 kp					
			t		Sig. (bilateral)	95% Intervalo de confianza para la diferencia		
			Inferior	Superior		Diferencia de medias	Inferior	Superior
Ensayo 1	E1A	Dureza (kp)	-5.694	5	0.002	-0.95000	-1.3789	-0.5211
	E1B	Dureza (kp)	11.235	5	0.000	3.86667	2.9820	4.7514
Ensayo 2	E2A	Dureza (kp)	2.324	5	0.068	0.30000	-0.0319	0.6319
	E2B	Dureza (kp)	6.295	5	0.001	3.35000	1.9821	4.7179
Ensayo 3	E3A	Dureza (kp)	-2.665	5	0.045	-0.91667	-1.8007	-0.0326
	E3B	Dureza (kp)	0.904	5	0.407	0.80000	-1.4742	3.0742

Fuente: Elaboración propia.

4.2.4. Comparación del promedio desintegración con las especificaciones de calidad usando la prueba t de student .

Tabla 33: Estadísticos para una muestra de desintegración

Ensayo	Tipo de ensayo		N	Media	Desviación típ.	Error típ. de la media
Ensayo 1	E1A	Desintegración (seg)	6	366.6667	87.10147	35.55903
	E1B	Desintegración (seg)	6	540.3333	11.63901	4.75161
Ensayo 2	E2A	Desintegración (seg)	6	635.0000	123.73358	50.51402
	E2B	Desintegración (seg)	6	533.1667	16.52170	6.74496
Ensayo 3	E3A	Desintegración (seg)	6	261.6667	40.20779	16.41476
	E3B	Desintegración (seg)	6	287.0000	22.18107	9.05539

Fuente: Elaboración propia.

Tabla 34: Prueba para una muestra de desintegración

Ensayo	Tipo		Valor de prueba = 300 seg.					
			t		Sig. (bilateral)		95% Intervalo de confianza para la diferencia	
			Inferior	Superior	Inferior	Superior	Inferior	Superior
Ensayo 1	E1A	Desintegración (seg)	1.875	5	0.120	66.66667	-24.7407	158.0741
	E1B	Desintegración (seg)	50.579	5	0.000	240.33333	228.1189	252.5477
Ensayo 2	E2A	Desintegración (seg)	6.632	5	0.001	335.00000	205.1496	464.8504
	E2B	Desintegración (seg)	34.569	5	0.000	233.16667	215.8282	250.5051
Ensayo 3	E3A	Desintegración (seg)	-2.335	5	0.067	-38.33333	-80.5288	3.8622
	E3B	Desintegración (seg)	-1.436	5	0.211	-13.00000	-36.2776	10.2776

Fuente: Elaboración propia.

4.2.5. Comparación del promedio de la friabilidad con las especificaciones de calidad usando la prueba t de student.

Tabla 35: Estadísticos para una muestra de friabilidad

Ensayo	Tipo de ensayo		N	Media	Desviación típ.	Error típ. de la media
Ensayo 1	E1A	Friabilidad %	6	0.7333	0.17512	0.07149
	E1B	Friabilidad %	6	0.6767	0.10558	0.04310
Ensayo 2	E2A	Friabilidad %	6	0.2167	0.11690	0.04773
	E2B	Friabilidad %	6	0.6767	0.10558	0.04310
Ensayo 3	E3A	Friabilidad %	6	0.7400	0.05367	0.02191
	E3B	Friabilidad %	6	0.1617	0.03545	0.01447

Fuente: Elaboración propia.

Tabla 36: Prueba para una muestra de friabilidad

Ensayo	Tipo		Valor de prueba = 0 %					
			t		Sig. (bilateral)	95% Intervalo de confianza para la diferencia		
			Inferior	Superior		Diferencia de medias	Inferior	Superior
Ensayo 1	E1A	Friabilidad %	8.859	5	0.000	0.63333	0.4496	0.8171
	E1B	Friabilidad %	13.379	5	0.000	0.57667	0.4659	0.6875
Ensayo 2	E2A	Friabilidad %	4,261	5	0.008	0,06167	0.0245	0.0989
	E2B	Friabilidad %	13.379	5	0.000	0.57667	0.4659	0.6875
Ensayo 3	E3A	Friabilidad %	29.212	5	0.000	0.64000	0.5837	0.6963
	E3B	Friabilidad %	2.445	5	0.058	0.11667	-0.0060	0.2394

Fuente: Elaboración propia.

4.2.6. Comparación del promedio de disolución con las especificaciones de calidad usando la prueba t de student.

Tabla 37: Estadísticos para una muestra de disolución

Ensayo	Tipo de ensayo		N	Media	Desviación típ.	Error típ. de la media
Ensayo 1	E1A	Disolución %	6	70.17	17.498	7.143
	E1B	Disolución %	6	62.67	14.445	5.897
Ensayo 2	E2A	Disolución %	6	69.17	13.819	5.642
	E2B	Disolución %	6	91.50	3.082	1.258
Ensayo 3	E3A	Disolución %	6	75.17	13.303	5.431
	E3B	Disolución %	6	99.67	1.966	0.803

Fuente: Elaboración propia.

Tabla 38: Prueba para una muestra de disolución

Ensayo	Tipo		Valor de prueba = 100 %					
			t		Sig. (bilateral)		95% Intervalo de confianza para la diferencia	
			Inferior	Superior	Inferior	Superior	Inferior	Superior
Ensayo 1	E1A	Disolución %	-4.176	5	0.009	-29.833	-48.20	-11.47
	E1B	Disolución %	-6.331	5	0.001	-37.333	-52.49	-22.17
Ensayo 2	E2A	Disolución %	-5.465	5	0.003	-30.833	-45.34	-16.33
	E2B	Disolución %	-6.755	5	0.102	-8.500	-11.73	-5.27
Ensayo 3	E3A	Disolución %	-4.573	5	0.006	-24.833	-38.79	-10.87
	E3B	Disolución %	0.830	5	0.444	.667	-1.40	2.73

Fuente: Elaboración propia.

4.2.7. Comparación del promedio de contenido con las especificaciones de calidad usando la prueba t de student.

Tabla 39: Estadísticos para una muestra de contenido.

Ensayo	Tipo de ensayo		N	Media	Desviación típ.	Error típ. de la media
Ensayo 1	E1A	Contenido P.A.(mg)	6	0.4783	0.08472	0.03458
	E1B	Contenido P.A.(mg)	6	0.5083	0.02317	0.00946
Ensayo 2	E2A	Contenido P.A.(mg)	6	0.4650	0.08408	0.03433
	E2B	Contenido P.A.(mg)	6	0.5017	0.01472	0.00601
Ensayo 3	E3A	Contenido P.A.(mg)	6	0.4833	0.08779	0.03584
	E3B	Contenido P.A.(mg)	6	0.5002	0.00895	0.00366

Fuente: Elaboración propia.

Tabla 40: Prueba para una muestra de contenido.

Ensayo	Tipo		Valor de prueba = 0.5 mg								
			t		gl	Sig. (bilateral)		Diferencia de medias		95% Intervalo de confianza para la diferencia	
			Inferior	Superior		Inferior	Superior	Inferior	Superior		
Ensayo 1	E1A	Contenido P.A.(mg)	-0.626	5	0.558	-0.02167	-0.1106	0.0672			
	E1B	Contenido P.A.(mg)	0.881	5	0.419	0.00833	-0.0160	0.0326			
Ensayo 2	E2A	Contenido P.A.(mg)	-1.020	5	0.355	-0.03500	-0.1232	0.0532			
	E2B	Contenido P.A.(mg)	0.277	5	0.793	0.00167	-0.0138	0.0171			
Ensayo 3	E3A	Contenido P.A.(mg)	-0.465	5	0.661	-0.01667	-0.1088	0.0755			
	E3B	Contenido P.A.(mg)	0.046	5	0.965	0.00017	-0.0092	0.0096			

Fuente: Elaboración propia.

4.2.8. Comparación del promedio de uniformidad con las especificaciones de calidad usando la prueba t de student.

Tabla 41: Estadísticos para una muestra de uniformidad de dosis

Ensayo	Tipo de ensayo		N	Media	Desviación típ.	Error típ. de la media
Ensayo 1	E1A	Uniformidad de Dosis	6	16.6667	1.75119	0.71492
	E1B	Uniformidad de Dosis	6	6.8333	1.94079	0.79232
Ensayo 2	E2A	Uniformidad de Dosis	6	13.8333	2.31661	0.94575
	E2B	Uniformidad de Dosis	6	6.5000	1.87083	0.76376
Ensayo 3	E3A	Uniformidad de Dosis	6	14.8333	2.22860	0.90982
	E3B	Uniformidad de Dosis	6	4.5000	1.37840	0.56273

Fuente: Elaboración propia.

Tabla 42: Prueba para una muestra de uniformidad de dosis

Ensayo	Tipo		Valor de prueba = 0% menor igual a 15 %						
			t		gl	Sig. (bilateral)		95% Intervalo de confianza para la diferencia	
			Inferior	Superior		Inferior	Superior	Inferior	Superior
Ensayo 1	E1A	Uniformidad de Dosis	16.319	5	0.000	11.66667	9.8289	13.5044	
	E1B	Uniformidad de Dosis	2.314	5	0.069	1.83333	-0.2034	3.8701	
Ensayo 2	E2A	Uniformidad de Dosis	9.340	5	0.000	8.83333	6.4022	11.2645	
	E2B	Uniformidad de Dosis	1.964	5	0.107	1.50000	-0.4633	3.4633	
Ensayo 3	E3A	Uniformidad de Dosis	10.808	5	0.000	9.83333	7.4946	12.1721	
	E3B	Uniformidad de Dosis	-0.889	5	0.415	-0.50000	-1.9465	0.9465	

Fuente: Elaboración propia.

4.2.9. Comparación del promedio de impurezas con las especificaciones de calidad usando la prueba t de student.

Tabla 43: Estadísticos para una muestra de impurezas

Ensayo	Tipo de ensayo		N	Media	Desviación típ.	Error típ. de la media
Ensayo 1	E1A	Impurezas %	6	0.267	0.1211	0.0494
	E1B	Impurezas %	6	0.267	0.0816	0.0333
Ensayo 2	E2A	Impurezas %	6	0.300	0.1414	0.0577
	E2B	Impurezas %	6	0.300	0.1789	0.0730
Ensayo 3	E3A	Impurezas %	6	0.300	0.1673	0.0683
	E3B	Impurezas %	6	0.250	0.1517	0.0619

Fuente: Elaboración propia.

Tabla 44: Prueba para una muestra de impurezas

Ensayo	Tipo		Valor de prueba = 0 % menor a 2.5 %					
			t		Sig. (bilateral)		95% Intervalo de confianza para la diferencia	
			Inferior	Superior	Inferior	Superior	Inferior	Superior
Ensayo 1	E1A	Impurezas %	5.394	5	0.003	0.2667	0.140	0.394
	E1B	Impurezas %	8.000	5	0.000	0.2667	0.181	0.352
Ensayo 2	E2A	Impurezas %	5.196	5	0.003	0.3000	0.152	0.448
	E2B	Impurezas %	4.108	5	0.009	0.3000	0.112	0.488
Ensayo 3	E3A	Impurezas %	4.392	5	0.007	0.3000	0.124	0.476
	E3B	Impurezas %	4.038	5	0.010	0.2500	0.091	0.409

Fuente: Elaboración propia.

4.3. DISCUSIÓN

La comparación del promedio de los controles con las especificaciones de calidad usando la prueba de t de student para una muestra nos muestra si la relación del valor de significancia bilateral es mayor 0.05 no existe diferencia con respecto a mi valor de prueba, del mismo modo si el valor es menor existe diferencia y un alejamiento con respecto a mi valor de prueba. Esto indica que mientras mi valor de significancia más cercano este a la unidad es más cercano a mi valor de prueba.

El peso para la tableta de cabergolina 0.5mg acepta una especificación con una media o valor de prueba de 100mg, en cuanto al ensayo E3B no difiere significativamente del realizado para la muestra de pesos de tableta de mi estudio ($M=100$, $SE=0,577$, $t(5) = 0,00$, $p>0.05$).

La dureza para la tableta de cabergolina 0.5mg acepta una especificación con una media o valor de prueba de 4kp, en cuanto al ensayo E3B no difiere significativamente del realizado para la muestra de durezas de tableta de mi estudio ($M=4,3$ kp, $SE=0,12$ t (5) =0,90, $p>0.05$).

La desintegración para la tableta de cabergolina 0.5mg acepta una especificación con una media o valor de prueba de 300seg (5min), en cuanto al ensayo E3B no difiere significativamente del realizado para la muestra de datos de desintegración de tabletas de mi estudio (M=287 seg SE=9,05 t (5) =1,436, p>0.05).

La friabilidad para la tableta de cabergolina 0.5mg acepta una especificación con una media o valor de prueba de 0%, en cuanto al ensayo E3B no difiere significativamente del realizado para la muestra de datos de friabilidad de tabletas de mi estudio (M=0,16% SE=0,01 t (5) =2,44 p>0.05).

La disolución para la tableta de cabergolina 0.5mg acepta una especificación con una media o valor de prueba de 100%, en cuanto al ensayo E3B no difiere significativamente del realizado para la muestra de datos de disolución de tabletas de mi estudio (M=99,67% SE=0,80 t (5) =0,83 p>0.05).

La determinación del principio activo para la tableta de cabergolina 0.5mg acepta una especificación con una media o valor de prueba de 0.5mg, en cuanto al ensayo E3B no difiere significativamente del realizado para la muestra de datos de la determinación del principio activo de tabletas de mi estudio (M=0,50mg SE=0,003 t (5) =0,04 p>0.05).

La uniformidad de dosis del principio activo para la tableta de cabergolina 0.5mg acepta una especificación con una media o valor de prueba de 0 %, en cuanto al ensayo E3B no difiere significativamente del realizado para la muestra de datos de la uniformidad de dosis de tabletas de mi estudio ($M=4,5\%$, $SE=0,56$ t (5) =0,-0,88 $p>0.05$).

La impureza del principio activo para la tableta de cabergolina 0.5mg acepta una especificación con una media o valor de prueba de 0 %, en cuanto al ensayo E3B no difiere significativamente del realizado para la muestra de datos de impurezas de tabletas de mi estudio ($M=0,25\%$, $SE=0,06$ t (5) =0,4,038 $p>0.05$).

4.4. ANÁLISIS DE RIESGO

4.4.1. Análisis de riesgos asociados a la formulación del ensayo

Una vez determinado la composición de la fórmula se procedió a identificar el impacto de los componentes a los atributos críticos de calidad.

Tabla 45: Matriz de ponderación de la criticidad.

componentes	ATRIBUTOS CRÍTICOS DE CALIDAD Y CRITICIDAD								Criticidad del impacto
	Peso promedio	Dureza	Friabilidad	Desintegración	Disolución	Determinación cuantitativa	Uniformidad de unidades de dosificación	Impurezas	
	3	1	1	3	9	9	9	3	
Cabergolina	3	1	1	1	3	3	3	9	122
Lactosa anhidra	9	1	1	3	1	1	1	9	92
Kollidón VA64	1	9	3	3	9	1	1	9	150
Croscarmelosa Sódica	1	1	1	9	3	1	1	9	104
Dióxido de silicio (coloidal)	1	1	1	3	1	1	1	9	68
Leucina	1	1	1	1	1	1	1	9	62
Estearato de magnesio	1	1	1	1	9	1	1	9	134
Alcohol isopropílico	1	1	1	1	3	1	1	9	80

Fuente: Elaboración propia.

El análisis de criticidad de los componentes de la formulación sobre el cumplimiento de la especificación de calidad se siguió la misma estrategia descrita anteriormente en el análisis de riesgo preliminar evidenciando que el diseño propuesto permite reducir de 2 materias primas con elevado riesgo de impacto a los atributos críticos de disolución y determinación cuantitativa se redujo a materias primas de mediano impacto.

Esta reducción de criticidad de elevado impacto del principio activo fue reducida por la disolución de la cabergolina en un solvente orgánico para luego ser incorporara en la etapa de amasado.

La criticidad de elevado impacto del lubricante fue reducido a mediano riesgo de impacto por la elección de un lubricante soluble que no interfiera en la disolución y determinación cuantitativa del principio activo en la formulación.

Tabla 47: Identificación del riesgo, efecto y causa de etapas unitarias.

1° Análisis de riesgos								
Actividad		Riesgo	Efecto	Causa	Análisis 1			
Ítem	Operación				SE	OC	DE	NPR1
1	Amasado del paso 6	No lograr la uniformidad de la cabergolina en la mezcla.	Uniformidad de la cabergolina no conforme con la especificación.	Establecimiento incorrecto de los parámetros de proceso.	4	1	3	12
		Obtener un granulado no homogéneo	Disolución no conforme con la especificación.	Establecimiento incorrecto de los parámetros de proceso.	4	1	3	12
2	Secado del paso 8	Degradación de los principios activos.	Valoración no conforme con la especificación.	Establecimiento incorrecto de la temperatura de secado.	4	1	3	12
3	Molienda del paso 9	Obtener un granulado con un tamaño de partícula no acorde al proceso.	Disolución no conforme con la especificación.	Determinación incorrecta del número de malla para la operación de molienda.	4	1	3	12
4	Mezcla lubricación del paso 13	Sobre lubricación del granulado	Disolución no conforme con la especificación.	Tiempos de mezcla incorrectos, favoreciendo la sobre lubricación del granulado.	4	1	3	12
5	Compresión del paso 14	Dureza no conforme con la especificación.	Disolución no conforme con la especificación.	Tonelaje excesivo durante la compresión	4	1	3	12

Fuente: Elaboración propia.

Tabla 48: Mitigación de los del riesgo, efecto y causa

PLAN DE MITIGACIÓN		
ADMINISTRACION DE RIESGOS - ACTIVIDADES PREVENTIVAS		
OPERACIÓN	DESCRIPCION ACCION PREVENTIVA	RESPONSABLE
Amasado del paso 6, Molienda del Paso 9, Mezcla lubricación del paso 13, Compresión del paso N° 14	Solicitar análisis de uniformidad de unidades de dosificación para la cabergolina al inicio de Compresión de las tabletas en los tres primeros lotes de fabricación industrial	Formulador
	Solicitar análisis de Disolución al Inicio y/o final de la compresión de las tabletas.	Formulador
Secado del paso 5	Solicitar Valoración e uniformidad de unidades de dosificación para la cabergolina al inicio y/o final de la compresión.	Formulador

Fuente: Elaboración propia.

Tabla 49: Identificación del riesgo, efecto y causa.

2° Análisis de riesgos								
Actividad		Riesgo	Efecto	Causa	Análisis 2			
Ítem	Operación				SE	OC	DE	NPR2
1	Amasado del paso 6	No lograr la uniformidad de la Cabergolina	Uniformidad de cabergolina no conforme con la especificación.	Establecimiento incorrecto de los parámetros de proceso.	4	1	1	4
		Obtener un granulado no homogéneo	Disolución no conforme con la especificación.	Establecimiento incorrecto de los parámetros de proceso.	4	1	1	4
3	Secado del paso 8	Degradación de los principios activos.	Valoración no conforme con la especificación.	Establecimiento incorrecto de la temperatura de secado.	4	1	1	4
4	Molienda del paso 9	Obtener un granulado con un tamaño de partícula no acorde al proceso.	Disolución no conforme con la especificación.	Determinación incorrecta del número de malla para la operación de molienda.	4	1	1	4
6	Mezcla del paso 13	Sobrelubricación del granulado	Disolución no conforme con la especificación.	Tiempos de mezcla incorrectos, favoreciendo la sobrelubricación del granulado.	4	1	1	4
7	Compresión del paso 14	Dureza no conforme con la especificación.	Disolución no conforme con la especificación.	Tonelaje excesivo durante la compresión	4	1	1	4

Fuente: Elaboración propia.

En efecto, todas las operaciones unitarias son críticas a causa de un establecimiento incorrecto de los parámetros de proceso, afectando directamente a la uniformidad de unidades de dosificación, disolución y determinación cuantitativa (valoración), riesgos causados por un amasado incorrecto, degradación por efecto de la temperatura, tamaño de partícula después de la molienda, tiempo de lubricación y dureza no conforme de la tableta, requieren un plan de mitigación.

Cumplir con los atributos críticos de calidad es fundamental, por lo que se establece acciones preventivas, solicitando análisis de control de calidad de disolución, determinación cuantitativa, uniformidad de unidades de dosificación al inicio de la compresión de las tabletas. Estas acciones priorizan la defectibilidad de riesgos en una etapa unitaria específica, para mantener controlado cada aspecto de calidad concerniente al producto objetivo diseñado.

El análisis de la identificación del riesgo, efecto y causa en las operaciones unitarias críticas o parámetros de proceso críticos nos muestran que se logró disminuir el riesgo con la implementación de un análisis de riesgo de fallas y efecto (FMEA), y plan de mitigación.

4.5. RESULTADO DE LA PRUEBA DE HIPÓTESIS

La aceptabilidad de la hipótesis formulada en cuanto a la calidad desde el diseño en el proceso de la formulación y desarrollo de tabletas de cabergolina 0.5mg cumple con los estándares de calidad según farmacopea americana es sustentada con la conformidad de los estándares de calidad de peso promedio, dureza, desintegración, friabilidad, disolución, determinación del principio activo y impurezas obteniendo valores de los ensayos de estudio que no difieren significativamente con las especificaciones de calidad sustentadas por la farmacopea. Por tal razón se acepta la hipótesis las tabletas si cumplen con los estándares de calidad según farmacopea americana.

los criterios de valoración, establecidos a los indicadores de estudio en las dimensiones propuestas, para la formulación y desarrollo de cabergolina 0,5 mg tabletas. Con un enfoque de calidad desde el diseño, que busca disminuir la rigidez y la dependencia en las especificaciones. E interrelaciona dos conceptos de gestión fundamentales riesgo y conocimiento.

CONCLUSIONES

PRIMERA

Se formuló y desarrolló tabletas de cabergolina 0,5 mg, que cumplen con los estándares de calidad según farmacopea americana (USP 41).

SEGUNDA

La fórmula y el método de fabricación del ensayo E3B de cabergolina 0,5 mg tabletas, cumple con los estándares de calidad según Farmacopea americana (USP 41).

RECOMENDACIONES

PRIMERA

Se recomienda continuar con los estudios de estabilidad de los dos lotes ensayo a corto y largo plazo, para determinar el tiempo de vida útil comprobada del producto.

SEGUNDA

A los estudiantes de Farmacia y Bioquímica, continuar con los Estudios de perfil de disolución para determinar su bioequivalencia frente al innovador.

TERCERA

Motivar a los profesionales Químicos Farmacéuticos y estudiantes, promover la investigación e innovación de nuevos medicamentos desarrollados, con un enfoque desde el diseño (QbD) de nuevos principios activos, tener una actitud innovadora y mejora continua.

BIBLIOGRAFÍA

1. García Aponte OF, Vallejo Díaz BM, Mora Huertas CE. La calidad desde el diseño: Principios y oportunidades para la industria farmacéutica. EISERVIER. 2014 Febrero;; p. 68-78.
2. DIGEMID. Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas- Reglamento para el registro control y vigilancia sanitaria de productos farmaceuticos, dispositivos medicos y productos sanitarios. 2011..
3. Fauli Trillo C. Formas farmaceuticas solidasde administracion oral: Comprimidos. In Tratado de farmacia galenica. Madrid; 1993. p. 521-541.
4. Aulton ME. Disolucion y Solubilidad. In Farmacia la ciencia del diseño de las formas farmacéuticas. Madrid - España: Elsevier; 2004.
5. ICH"Q10". International Conference on Harmonization of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use,"Pharmaceutical quality system Q10". Ginebra: ICH; 2007.
6. Food and Drug Administration US. Departament of Health and Human Services, "Pharmaceutical cGMPs for the 21 century. Arisk based approach",FDA. Rockville;; 2004.

7. Naseem C, Areeg S, Ahmed Z. Quality by design approach for formulation development: A case study of dispersible tablets. Revista Internacional de Farmacia. 2012 Febrero; II.
8. DIGEMID. Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas - Petitorio nacional unico de medicamentos esenciales. 2018. Ministerio de Salud de la Republica del PERU.
9. Rocha Salame H. Aplicación del enfoque de calidad basada en el diseño (QbD) a la reformulación de tabletas masticables de acción local bucofaríngea. Tesis. Bogotá: Universidad Nacional de Colombia, Palmira; 2013.
10. Inocente Zevallos FM, Peña Jara WF. Formulación y desarrollo de pantoprazol 40mg tabletas de liberación retardada. Tesis. Lima: Universidad Nacional Mayor de San Marcos, Lima; 2008.
11. Drugbank. [Online]. [cited 2018 Junio 20. Available from: <https://www.drugbank.ca/drugs/DB00248>.
12. Ramon Salazar M. Tertulias Tecnológicas con los amigos del profesor Ramon Salazar Barcelona: SAR Labortecnic; 2012.

- 13 Villafuerte Robles L. Los excipientes y su funcionalidad en productos farmacéuticos sólidos. Revista Mexicana de Ciencias Farmacéuticas. 2011; 42(1): p. 18-36.
- 14 ICH "Q9". International Conference on Harmonization of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use "Quality risk management Q9". Ginebra: ICH; 2005.
- 15 Picado Federico ECA. Mejoramiento de la calidad a través del diseño roboto. Tecnología en Marcha. 2002; 15(1).
- 16 DIGEMID. Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas - Catálogo estándar de productos farmacéuticos. 2016 Junio. Diccionario de Formas Farmacéuticas Detalladas - Ministerio de Salud de la Republica del PERU.
- 17 Torres Wolhlers OR. Desarrollo experimental de un excipiente para la fabricación de productos farmacéuticos sólidos. Tesis. Guatemala: Universidad de San Carlos de Guatemala; 2011.
- 18 Rowe C. R, Sheskey J. P, Quinn E. M, editors. Handbook of Pharmaceutical Excipients. Sixth edition ed. Washington DC: Editorial Staff; 2009.

- 19 Vila Jato JL. Tecnología Farmacéutica. Primera edición ed. Madrid: Editorial Sintesis S.A.; 2001.
- 20 USP 41 NF 36. Farmacopea de los Estados Unidos, Formulario Nacional. Ginebra;; Mayo 2018.
- 21 USP 41 NF 36. Farmacopea de los Estados Unidos - Formulario Nacional-Estimacion de la distribucion del tamaño de particula por tamizado analítico. Rockville;; Mayo 2018 p.6970-6971.
- 22 USP 41 NF 36. Farmacopea de los Estados Unidos, Formulario Nacional - Densidad Aparente y Densidad por Acentamiento de Polvos. Rocville;; Mayo 2018 p.6790.
- 23 USP 41 NF 36. Farmacopea de los Estados Unidos, Formulario Nacional - Medidas de la compresibilidad de un polvo. Ginebra;; Mayo 2018 p.6794.
- 24 BP. Farmacopea Britanica - Uniformidad de Peso. ; 2015.
- 25 ICH "Q8". International Conference on Harmonization of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use, "Pharmaceutical development annex to Q8". Ginebra: ICH; 2007.

- 26 Food and Drug Administration US. U.S. Administración de Alimentos y Drogas - Libro naranja: medicamentos aprobados con evaluaciones de equivalencia terapéutica. [Online].; 2018. Available from: https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/ob/search_product.cfm.
- 27 DIGEMID. Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas - Registro sanitario de productos farmacéuticos. [Online].; 2018. Available from: <http://www.digemid.minsa.gob.pe/ProductosFarmaceuticos/principal/pages/Default.aspx>.
- 28 AEMPS. Agencia española de medicamentos y productos sanitarios -. [Online].; 2018. Available from: <https://cima.aemps.es/cima/publico/lista.html>.
- 29 EP. Farmacopea Europea 7.0. ; 2008 p.1535.
- 30 USP. Farmacopea de los Estados Unidos, Formulario Nacional - . Estandar de referencia Cabergolina - Ficha de seguridad. [Online].; 2018. Available from: <https://static.usp.org/pdf/EN/referenceStandards/msds/1084306.pdf>.

- 31 TEVA. Certificado de analisis - Cabergolina. Caertificate of analysis. Opava. Czech Republic;; Octubre 2014.
- 32 Ono A, Tomono T, Takuo O, Terada K, Sugano K. Investigation of biopharmaceutical and physicochemical drug properties suitable for orally disintegrating tablets. ADMET & DMPK. 2016 P.335-360 Diciembre;(4).
- 33 Ramón Salazar M, Rivero J. Tecnologia Farmacéutica Industrial - Estudios de Desarrollo Farmacéutico. Priemra Edición ed. Barcelona: SAR Labortecnic S.A.; 2003.
- 34 Molina Rodríguez LP, Ramirez Aching JM. Diseño y desarrollo de una formulacion por compresión directa para tabletas de diltiazem 60mg. Tesis. Lima: Universidad Mayor de San Marcos, Lima; 2007.
- 35 Breña Figueroa MR. Diseño y desarrollo de una formulacion para genfibrozilo 600mg tableta recubierta. Tesis. Lima: Universidad Nacional Mayor de San Marcos, Lima; 2005.
- 36 Rxlist. [Online]. [cited 2018 Junio 20. Available from: https://www.rxlist.com/dostinex-drug.htm#side_effects.

- 37 Ercolano I, Pizzorno MT, Vidal M. Estabilidad de Drogas y Medicamentos. Primera Edición ed. S.A. EV, editor. Buenos aires; Mayo 2009.
- 38 Directiva SANitaria N 031-MINSA/DIGEMID. Directiva sanitaria que reglamenta los estudios de estabilidad de medicamnetos. Lima;; 2009.

ANEXOS:

Imagen 2: Fabricación de ensayos de cabergolina 0,5mg tabletas.



Imagen 3: Etapa unitaria de granulación



Imagen 4: Proceso de compresión de los ensayos.



Imagen 5: Prueba de desintegración de las tabletas.



Imagen 6: Medicamento innovador.

