



UNIVERSITAT DE  
BARCELONA

## Desarrollo de comprimidos bucodispersables de carbamazepina de uso pediátrico

Ricard Canadell Heredia

**ADVERTIMENT.** La consulta d'aquesta tesi queda condicionada a l'acceptació de les següents condicions d'ús: La difusió d'aquesta tesi per mitjà del servei TDX ([www.tdx.cat](http://www.tdx.cat)) i a través del Dipòsit Digital de la UB ([diposit.ub.edu](http://diposit.ub.edu)) ha estat autoritzada pels titulars dels drets de propietat intel·lectual únicament per a usos privats emmarcats en activitats d'investigació i docència. No s'autoritza la seva reproducció amb finalitats de lucre ni la seva difusió i posada a disposició des d'un lloc aliè al servei TDX ni al Dipòsit Digital de la UB. No s'autoritza la presentació del seu contingut en una finestra o marc aliè a TDX o al Dipòsit Digital de la UB (framing). Aquesta reserva de drets afecta tant al resum de presentació de la tesi com als seus continguts. En la utilització o cita de parts de la tesi és obligat indicar el nom de la persona autora.

**ADVERTENCIA.** La consulta de esta tesis queda condicionada a la aceptación de las siguientes condiciones de uso: La difusión de esta tesis por medio del servicio TDR ([www.tdx.cat](http://www.tdx.cat)) y a través del Repositorio Digital de la UB ([diposit.ub.edu](http://diposit.ub.edu)) ha sido autorizada por los titulares de los derechos de propiedad intelectual únicamente para usos privados enmarcados en actividades de investigación y docencia. No se autoriza su reproducción con finalidades de lucro ni su difusión y puesta a disposición desde un sitio ajeno al servicio TDR o al Repositorio Digital de la UB. No se autoriza la presentación de su contenido en una ventana o marco ajeno a TDR o al Repositorio Digital de la UB (framing). Esta reserva de derechos afecta tanto al resumen de presentación de la tesis como a sus contenidos. En la utilización o cita de partes de la tesis es obligado indicar el nombre de la persona autora.

**WARNING.** On having consulted this thesis you're accepting the following use conditions: Spreading this thesis by the TDX ([www.tdx.cat](http://www.tdx.cat)) service and by the UB Digital Repository ([diposit.ub.edu](http://diposit.ub.edu)) has been authorized by the titular of the intellectual property rights only for private uses placed in investigation and teaching activities. Reproduction with lucrative aims is not authorized nor its spreading and availability from a site foreign to the TDX service or to the UB Digital Repository. Introducing its content in a window or frame foreign to the TDX service or to the UB Digital Repository is not authorized (framing). Those rights affect to the presentation summary of the thesis as well as to its contents. In the using or citation of parts of the thesis it's obliged to indicate the name of the author.



UNIVERSITAT DE BARCELONA  
FACULTAT DE FARMÀCIA I CIÈNCIES DE L'ALIMENTACIÓ

**DESARROLLO DE COMPRIMIDOS BUCODISPERSABLES DE  
CARBAMAZEPINA DE USO PEDIÁTRICO**

RICARD CANADELL HEREDIA  
2023



UNIVERSITAT DE BARCELONA

FACULTAT DE FARMÀCIA I CIÈNCIES DE L'ALIMENTACIÓ

PROGRAMA DE DOCTORADO EN INVESTIGACIÓN, DESARROLLO Y  
CONTROL DE MEDICAMENTOS

**DESARROLLO DE COMPRIMIDOS BUCODISPERSABLES DE  
CARBAMAZEPINA DE USO PEDIÁTRICO**

Memoria presentada por Ricard Canadell Heredia para optar al título de Doctor por la  
Universitat de Barcelona

Directores de la tesis:

Prof. Dra. Encarna García Montoya

Prof. Dr. Josep M<sup>a</sup> Suñé Negre

Doctorando:

Ricard Canadell Heredia

Tutora:

Prof. Dra. Encarna García Montoya

RICARD CANADELL HEREDIA, 2023



## AGRADECIMIENTOS

Me gustaría dar las gracias a todas y cada una de las personas que han hecho posible la realización de esta tesis doctoral.

Primeramente, a mis directores de tesis: la Dra. Encarna García Montoya y el Dr. Josep M<sup>a</sup> Suñé Negre. Gracias Dra. García por todo lo compartido, por tus enseñanzas y en especial, por todo tu soporte como tutora. Gracias Dr. Suñé por tu apoyo y por todas tus enseñanzas en el campo de la Tecnología Farmacéutica, no sólo durante la realización de esta tesis sino también durante mi licenciatura.

Agradecer también la ayuda que me han ofrecido todos los compañeros y compañeras del SDM, en especial a la Dra. Anna Nardi por su soporte en los momentos difíciles y al Dr. Isaac Nofrerias por enseñarme como debía usarse nuestra querida máquina de comprimir Bonals. Gracias a todos.

También quisiera dar las gracias por la ayuda recibida a los compañeros y compañeras del laboratorio del SDM, en especial a la Dra. Pilar Pérez y a Alex Fraschi, por el trabajo realizado en la adaptación y validación del método analítico. Quisiera asimismo agradecer también la ayuda prestada por Alex Navarro en la validación del método analítico USP del ensayo de disolución de la carbamazepina.

Un agradecimiento también a los amigos del cole, por su interés y sus bromas. Gracias Mayte, Susana, Patricia, Marta, Francesc, Ion y Jordi.

Un especial agradecimiento a mis padres por todo, por guiarme en los momentos difíciles, por sus consejos y por creer siempre en mí.

Muchas gracias a mi mujer, Gemma. Quizás estos últimos años no los habíamos imaginado así, verdad. Gracias por tu apoyo, tus constantes ánimos y por toda tu ayuda.

Isabel, gracias por tu enorme paciencia y por todas las veces que a tus 5 años has tratado de entender lo que hacía tu padre cuando era más divertido ir a jugar. Moltes gràcies petitona!



## RESUMEN DE LA TESIS

La epilepsia afecta a alrededor de 50 millones de personas en todo el mundo según datos ofrecidos por la Organización Mundial de la Salud (OMS). Concretamente y para tener referencia de la afectación de esta enfermedad sobre una población pediátrica, en el Reino Unido la epilepsia afecta a unos 60000 niños y preadolescentes menores de 18 años.

Diferentes estudios realizados consideran a la carbamazepina una como molécula de primera elección para episodios de convulsiones focales y convulsiones tónico-clónicas generalizadas en pediatría. No obstante, hoy en día no se encuentran en el mercado formulaciones adaptadas para su uso en pediatría. Según la FDA, por ejemplo, la posología recomendada inicialmente para pacientes de 6 a 12 años es una dosis de 50 mg en 4 dosis al día o de 100 mg dos veces al día para el tratamiento de la epilepsia con carbamazepina.

El estudio que aquí se presenta buscó formular y obtener comprimidos bucodispersables de carbamazepina para uso pediátrico en dosis de 50 mg, con un diámetro no mayor a 6 mm y un peso de comprimido de 80 mg, mediante un proceso de compresión directa.

Se utilizó el método de preformulación diagrama SeDeM para definir las características de la carbamazepina, los excipientes seleccionados para la compresión directa y las diferentes mezclas obtenidas durante el proceso de desarrollo.

Este estudio logró formular y obtener los comprimidos bucodispersables propuestos. Tras la aplicación del método SeDeM, los comprimidos superaron la prueba de disgregación con valores inferiores a 30 s y mostraron valores de dureza adecuados para comprimidos bucodispersables (20 - 40 N). Los comprimidos bucodispersables también cumplieron con las especificaciones de la prueba de disolución de la USP a  $t=15$  min y  $t=60$  min para comprimidos de liberación inmediata. Así mismo, los comprimidos bucodispersables obtenidos mostraron una correcta estabilidad para un período de 6 meses a temperaturas de 25 °C y 40 °C.



## THESIS SUMMARY

Carbamazepine is a widely used drug, included in the list of essential medicines for children published by the world health organization. This medicine is not currently available as an orodispersible tablet for paediatric patients nor adults. This study sought to formulate and obtain carbamazepine orodispersible tablets for paediatric use at a 50 mg dose, with a diameter not greater than 6 mm and a tablet weight of 80 mg, through a direct compression process.

The SeDeM pre-formulation diagram method was used to define the characteristics of carbamazepine, the selected excipients for direct compression and the different blends obtained during the development process.

This study succeeded in formulating and obtaining the proposed tablets. Following the application of the SeDeM method, the tablets met the disintegration test with values less than 30 s and showed appropriate hardness values for orodispersible tablets. The tablets also met the USP dissolution test specifications to  $t=15$  min and  $t = 60$  min as well as a correct stability for a 6-month period under temperatures of 25 °C and 40 °C.



## ÍNDICE



## ÍNDICE

<b>PARTE BIBLIOGRÁFICA.....</b>	<b>23</b>
<b>CAPÍTULO 1. INTRODUCCIÓN.....</b>	<b>25</b>
1.1. Epilepsia y fármacos antiepilépticos .....	26
1.2. Carbamazepina .....	29
1.2.1. Carbamazepina .....	29
1.2.2. Propiedades farmacológicas de la carbamazepina.....	29
1.2.3. Farmacocinética de la carbamazepina .....	30
1.2.3.1. Absorción .....	30
1.2.3.2. Distribución .....	30
1.2.3.3. Metabolismo y eliminación .....	31
1.2.4. Características fisicoquímicas .....	<b>32</b>
1.2.4.1. Nomenclatura.....	32
1.2.4.2. Descripción.....	32
1.2.4.3. Perfil de impurezas .....	33
1.2.4.4. Polimorfismo en carbamazepina .....	34
1.3. Técnicas de obtención de comprimidos bucodispersables .....	36
1.3.1. Definición y control de los comprimidos bucodispersables.....	36
1.3.2. Tecnología relacionada con la obtención de los comprimidos bucodispersables.....	36
1.4. Los excipientes en comprimidos bucodispersables: Tipos y características .....	42

1.4.1. Relación de los excipientes con el proceso de formulación de comprimidos bucodispersables de la carbamazepina .....	42
1.4.2. Descriptiva de los excipientes .....	43
1.4.2.1. Excipientes disgregantes / superdisgregantes.....	43
1.4.2.2. Excipientes diluyentes .....	49
1.4.2.3. Excipientes diluyentes coprocesados.....	51
1.4.2.4. Excipientes disgregantes coprocesados .....	52
1.4.2.5. Excipientes edulcorantes .....	52
1.5. Excipientes coprocesados .....	53
1.5.1. Definición y obtención de excipientes coprocesados .....	53
1.5.2. Métodos de obtención de excipientes coprocesados .....	53
1.5.3. Ventajas y desventajas de los excipientes coprocesados.....	56
1.6. Los comprimidos bucodispersables en pediatría .....	57
1.7. El sistema inteligente de preformulación diagrama SeDeM .....	61
<b>CAPÍTULO 2. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS.....</b>	<b>69</b>
HIPÓTESIS Y OBJETIVOS .....	70
<b>PARTE EXPERIMENTAL.....</b>	<b>73</b>
<b>CAPÍTULO 3. CARACTERIZACIÓN DE LA CARBAMAZEPINA (API) PARA SU USO EN PROCESOS DE COMPRESIÓN DIRECTA .....</b>	<b>75</b>
3.1. Introducción.....	76
3.2. Materiales y métodos.....	78
3.2.1. Materiales .....	78
Determinación del tamaño de partícula .....	78

Diagrama SeDeM .....	78
3.2.2. Métodos .....	79
3.2.2.1. Sistema de preformulación diagrama SeDeM .....	79
3.2.2.2. Espectroscopía de infrarrojo (IR) .....	83
3.2.2.3. Difracción por Rayos X.....	84
3.2.2.4. Determinación del tamaño de partícula.....	84
3.3. Resultados y discusión .....	85
3.3.1. Identificación del polimorfo de carbamazepina .....	85
3.3.2. Estudio de la distribución del tamaño de partícula.....	87
3.3.3. Caracterización de carbamazepina (API). Aplicación diagrama SeDeM.....	90
3.4. Conclusiones parciales obtenidas en el capítulo 3.....	95
3.5. Material adicional .....	97
<b>CAPÍTULO 4. EXCIPIENTES CANDIDATOS PARA LA FORMULACIÓN DE COMPRIMIDOS BUCODISPERSABLES DE CARBAMAZEPINA: SU CARACTERIZACIÓN MEDIANTE EL SISTEMA DE PREFORMULACIÓN DIAGRAMA SEDEM .....</b>	<b>103</b>
4.1. Introducción.....	104
4.2. Materiales y métodos.....	105
4.2.1. Materiales .....	105
4.2.2. Métodos .....	107
4.3. Resultados y discusión .....	107
4.3.1. Caracterización de excipientes con función de diluyente mediante diagrama SeDeM.....	108

4.3.2. Caracterización de excipientes coprocesados con función de diluyente mediante diagrama SeDeM .....	113
4.3.3. Caracterización de excipientes con función disgregante mediante diagrama SeDeM.....	117
4.3.4. Caracterización de excipientes con función de disgregante coprocesados mediante el sistema de preformulación diagrama SeDeM .....	123
4.4. Conclusiones parciales del capítulo 4.....	125

## **CAPÍTULO 5. FORMULACIÓN DE COMPRIMIDOS BUCODISPERSABLES DE CARBAMAZEPINA BAJO LA PERSPECTIVA DEL SISTEMA SEDEM. 127**

5.1. Introducción.....	129
5.2. Materiales y métodos.....	131
5.2.1. Materiales .....	131
5.2.2. Métodos .....	132
5.2.2.1. Diseño de formulación bajo la perspectiva del sistema SeDeM .....	132
5.2.2.2. Formulación de comprimidos para la realización del estudio de compresibilidad con el excipiente compensatorio del factor de incidencia de compresibilidad .....	133
5.2.2.3. Preparación de los comprimidos bucodispersables con dos excipientes disgregantes: L-HPC-LH11 <sup>®</sup> y L-HPC NBD022 <sup>®</sup> .....	133
5.2.2.4. Caracterización de los comprimidos.....	135
5.2.2.5. Sistema de preformulación diagrama SeDeM.....	136
5.3. Resultados y discusión .....	136
5.3.1. Estudio de compresibilidad de la carbamazepina frente a diferentes excipientes compensatorios .....	136

5.3.2. Caracterización mediante el sistema de preformulación diagrama SeDeM de las mezclas finales obtenidas en el estudio de compresibilidad .....	144
5.3.3. Estudio de caracterización para la compresibilidad de la carbamazepina frente a dos excipientes.....	147
5.3.4. Caracterización de las mezclas con 2 excipientes mediante el sistema de preformulación diagrama SeDeM .....	154
5.3.5. Caracterización galénica de los comprimidos bucodispersables de carbamazepina .....	158
5.4. Conclusiones parciales obtenidas en este capítulo .....	160
5.5. Material adicional .....	162
<b>6. CAPÍTULO 6. PERFIL DE DISOLUCIÓN Y ESTABILIDAD DE LOS COMPRIMIDOS BUCODISPERSABLES DE CARBAMAZEPINA.....</b>	<b>163</b>
6.1. Introducción.....	164
6.2. Materiales y métodos.....	166
6.2.1. Materiales .....	166
6.2.2. Métodos .....	167
6.2.2.1. Ensayo de disolución para los comprimidos Bucodispersables de Carbamazepina .....	167
6.2.2.2. Ensayo de valoración para los comprimidos Bucodispersables de Carbamazepina .....	168
6.2.2.3. Calorimetría Diferencial de Barrido (DSC).....	169
6.2.2.4. Estudio de estabilidad de la formulación definitiva según guía ICH Q1A (R2).....	170
6.3. Resultados y discusión .....	171

6.3.1. Validación del método de análisis correspondiente al ensayo de valoración .....	171
6.3.1.1. Método cromatográfico (HPLC) .....	171
6.3.1.1.1. Especificidad o selectividad del método .....	171
6.3.1.1.2. Linealidad del método .....	172
6.3.1.1.3. Exactitud del método .....	173
6.3.1.1.4. Precisión del método .....	173
6.3.1.1.5. Robustez del método. ....	174
6.3.1.1.6. Intervalo del método de análisis. ....	175
6.3.1.2. Resultados y discusión tras ejecución de la validación del método ....	175
6.3.1.2.1. Resultados correspondientes a pruebas complementarias a la validación del método.....	175
6.3.1.2.2. Discusión y resultados correspondientes a la especificidad o selectividad del método .....	178
6.3.1.2.3. Discusión y resultados correspondientes a la linealidad del método .....	178
6.3.1.2.4. Discusión y resultados correspondientes a la exactitud del método .....	180
6.3.1.2.5. Resultados correspondientes a la precisión del método .....	182
6.3.1.2.6. Resultados correspondientes a la robustez del método .....	186
6.3.2. Estrategia y validación del método de análisis correspondiente al ensayo de disolución .....	193
6.3.3. Determinación de los perfiles de disolución correspondientes a las fórmulas obtenidas de L-HPC LH11 <sup>®</sup> y L-HPC NBD022 <sup>®</sup> con Vivapharm PVPPXL <sup>®</sup> ....	194
6.3.4. Estudio de compatibilidad entre los diferentes componentes de la formulación y la carbamazepina.....	197
6.3.4.1. Estudio de compatibilidad entre mezclas binarias y carbamazepina...	197
6.3.4.2. Estudio de conformidad para el método de elaboración.....	198

6.3.5. Estudio de estabilidad ICH de los comprimidos bucodispersables de carbamazepina .....	207
6.4. Conclusiones parciales obtenidas en el capítulo 6.....	215
<b>CAPÍTULO 7. DISCUSIÓN GLOBAL.....</b>	<b>217</b>
<b>CAPÍTULO 8. CONCLUSIONES .....</b>	<b>227</b>
<b>BIBLIOGRAFÍA .....</b>	<b>231</b>
<b>ANEXO I.....</b>	<b>251</b>
<b>ANEXO II.....</b>	<b>263</b>



## SÍMBOLOS Y ABREVIATURAS

%H	Higroscopicidad
%HR	Humedad relativa
%pf	Partículas <50 $\mu\text{m}$
(I $\theta$ )	Índice de homogeneidad
( $\alpha$ )	Ángulo de reposo
$\mu\text{m}$	Micras
ACN	Acetonitrilo
AEMPS	Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios
API	Fármaco (Active Product Ingredient)
BSC	Sistema de Clasificación Biofarmacéutica
CBZ	Carbamazepina
Conc	Concentración
Comp	Compresibilidad
CP	% de excipiente compensatorio a añadir a una mezcla
CV	Coefficiente de variación
Da	Densidad aparente
Dc	Densidad compactada
Dim	Dimensión
DSC	Calorimetría diferencial de barrido
EMA	European Medicines Agency
ER	Error
Eur Ph	European Pharmacopeia
FDA	Food and Drug Administration
FR	Factor de respuesta
HPLC	Cromatografía líquida de alta presión
IC	Índice de Carr
Icd	Índice de cohesividad
Ie	Índice de esponjosidad

IGC	Índice de buena compresibilidad
IH	Índice de Hausner
IR	Espectroscopía de infrarrojo
% HR	% Humedad relativa
L-HPC	Hidroxipropilcelulosa de baja sustitución
µg	Microgramos
µL	Microlitros
mg	Miligramos
min	Minutos
mL	Mililitros
mm	Milímetros
N	Newtons
NLT	No menos que
nm	Nanómetros
Ph. Eur	European Pharmacopoeia
ppm	Partes por millón
PSD	Distribución del tamaño de partícula
PVC	Policloruro de vinilo
rpm	Revoluciones por minuto
RXD	Difracción por rayos X
S	Varianza
SDS	Laurilsulfato sódico
SeDeM	Sistema de pre-formulación
t"	Tiempo de deslizamiento
USP	United States Pharmacopeia
UV	Espectrometría UV-Vis
UV-VIS	Espectrometría UV-Visible
α	Nivel de significación

## **PARTE BIBLIOGRÁFICA**



## **CAPÍTULO 1. INTRODUCCIÓN**

## **1.1. Epilepsia y fármacos antiepilépticos**

La epilepsia afecta a alrededor de 50 millones de personas en todo el mundo según datos ofrecidos por la Organización Mundial de la Salud (OMS), siendo la proporción de población con epilepsia activa de 4 a 10 por cada 1000 personas (WHO, 2023). Concretamente y para tener referencia de la afectación de esta enfermedad sobre una población pediátrica, en el Reino Unido la epilepsia afecta a unos 60000 niños y preadolescentes menores de 18 años (Epilepsy Society, 2023).

El tratamiento de las personas que presentan epilepsia puede enfocarse desde un tratamiento farmacológico con antiepilépticos que actúen controlando los ataques y que se ajusten a las necesidades del paciente. En casos donde los ataques convulsivos persisten puede combinarse la terapia farmacológica con una dieta cetogénica o bien puede contemplarse la opción de la cirugía (Epilepsy Society, 2023).

Históricamente, el tratamiento de la epilepsia empezó en 1857 con la administración de bromuro potásico y, hasta la actualidad, ha mostrado un constante desarrollo (ver figura 1) (Kiess W et al., 2019) (Löscher W et al., 2021). Ya en el siglo XX (1912), se inició el tratamiento con fenobarbital. Poco a poco se fueron introduciendo nuevos fármacos obtenidos mediante la modificación de la estructura de la familia de los barbitúricos. Estos fármacos se conocen como antiepilépticos de primera generación. Posteriormente, ya en 1960 se introdujo un nuevo grupo, conocidos como de segunda generación con la ventaja de presentar una mayor tolerancia. En este grupo se encuentran fármacos como la carbamazepina, el valproato sódico o el sultiamo. En la actualidad, se encuentran en el mercado los antiepilépticos de tercera generación. Este grupo de fármacos buscan mediante su diseño atacar el mecanismo por el cual se producen los ataques (p. ej. la inhibición gabaérgica). En este grupo pueden encontrarse fármacos como la lamotrigina, la pregabalina, el levetiracetam o los más recientes eslicarbazepina o brivaracetam. En la figura 2 pueden observarse los diferentes mecanismos de acción según el antiepiléptico utilizado (Löscher W et al., 2021).

**Antiseizure medications available for the symptomatic treatment of epilepsy**

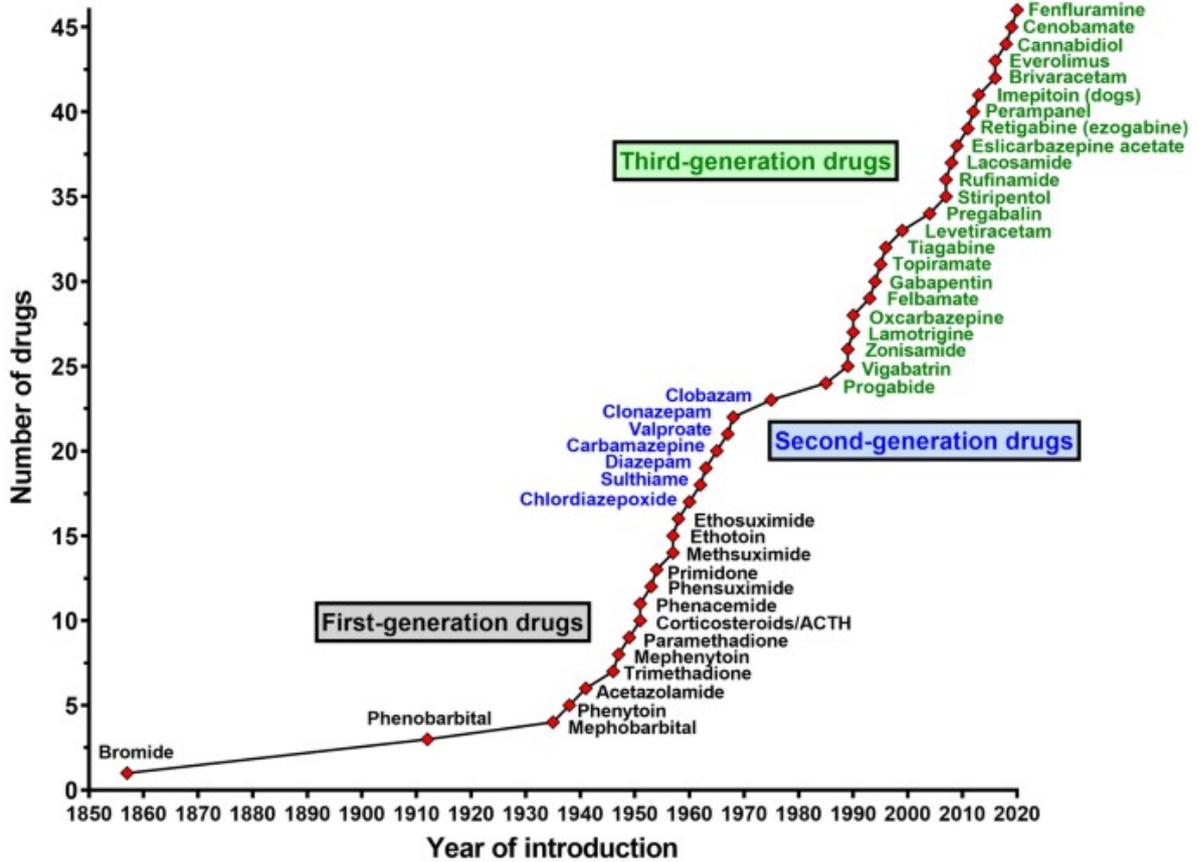


Figura 1. Evolución en el tiempo de los diferentes antiepilépticos (Löscher W et al., 2021)

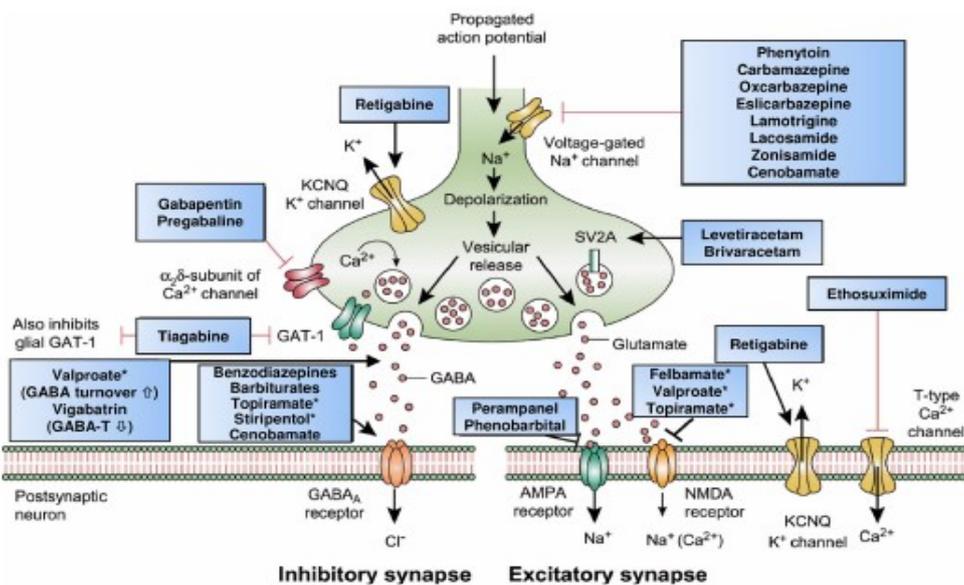


Figura 2. Mecanismos de acción de los antiepilépticos (Löscher W et al., 2021)

Según el informe emitido por la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS), el consumo de medicamentos antiepilépticos en el periodo 2008 – 2016 se vio aumentado en un 41,52 %. En particular el grupo N03AF (derivados de la carboxamida), grupo al que pertenece la carbamazepina, se considera el segundo grupo más dispensado de estos fármacos. Tanto la carbamazepina como la oxcarbazepina fueron los más utilizados en España como puede observarse en la figura 3 (AEMPS, 2017).

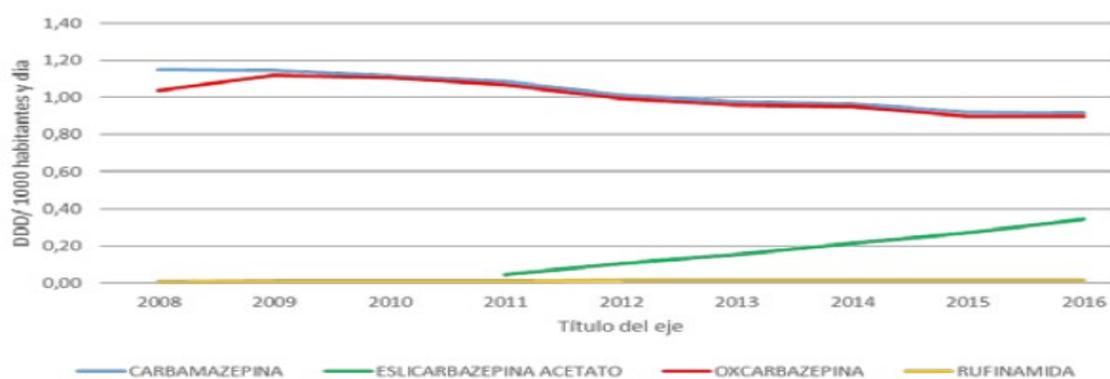


Figura 3. Uso de antiepilépticos derivados de la carboxamida en el periodo 2008 – 2016 (AEMS, 2017)

Concretamente, sobre la carbamazepina, diferentes estudios realizados sobre este fármaco lo han considerado como molécula de primera elección para episodios de convulsiones focales y convulsiones tónico-clónicas generalizadas en pediatría (Rosati A et al., 2015). Cabe comentar que la carbamazepina se encuentra también relacionada con enfermedades raras, como el síndrome de Rett, donde su uso ha sido considerado de mayor efectividad juntamente con la lamotrigina y el valproato sódico (Pintaudi M et al., 2015) (Krajnc N et al., 2011).

La carbamazepina es un fármaco de uso extendido, incluido en la lista de medicamentos esenciales para niños (WHO, 2021). La recomendación farmacológica de este antiepiléptico, en su administración oral, es (WHO, 2006):

- Para edades de 1 a 12 años: Inicial: 5 mg/kg (dosis nocturna) o 2,5 mg/kg (dos veces al día). Dosis de mantenimiento: 5 mg/kg/dosis (2 o 3 veces al día). Dosis máxima: 20 mg/kg/día.
- Para edades de más de 12 años: Inicial: 100 – 200 mg (1 o 2 veces al día). Dosis de mantenimiento: 400 – 600 mg / dosis (2 o 3 veces al día). Dosis máxima: 2000 mg/día.

Este fármaco puede encontrarse en el mercado en diferentes formulaciones y dosis, tales como: suspensión oral de 100 mg/5 mL; comprimidos masticables de 100 mg y 200 mg; comprimidos de liberación inmediata (100 mg, 200 mg y 400 mg) y comprimidos de liberación modificada de 200 o 400 mg.

No obstante, hoy en día, no se encuentran en el mercado formulaciones adaptadas para su uso en pediatría. Según la FDA, por ejemplo, la posología recomendada inicialmente para pacientes de 6 a 12 años es una dosis de 50 mg en 4 dosis al día o de 100 mg dos veces al día para el tratamiento de la epilepsia con carbamazepina (FDA, 2015). Este hecho conlleva la necesaria adaptación, por parte de los cuidadores o el personal sanitario, de las asociaciones de medicamentos pensados y fabricados para adultos y adaptarlos para obtener la pauta posología para pacientes pediátricos.

## **1.2. Carbamazepina**

### **1.2.1. Carbamazepina**

La carbamazepina, uno de los fármacos de referencia en el tratamiento de las crisis epilépticas, fue descubierto por Walter Schindler en 1953. Su primera indicación farmacológica fue para el tratamiento de la neuralgia del trigémino. Se acepta su administración como antiepiléptico desde 1965 en el Reino Unido y desde 1979 en los Estados Unidos de América del Norte. Actualmente está considerado como un fármaco de referencia en el tratamiento de los episodios de convulsiones por epilepsia.

### **1.2.2. Propiedades farmacológicas de la carbamazepina**

La carbamazepina se encuentra clasificada en el grupo de antiepilépticos, neurotrópicos y psicótropos, y estructuralmente se relaciona con los antidepresivos tricíclicos. Su uso principal es como antiepiléptico (en varias formas clínicas de epilepsia) y en el

tratamiento del dolor neuropático. Debido a su forma estructural, la carbamazepina es considerada efectiva en el tratamiento de trastornos bipolares y en el tratamiento de la esquizofrenia cuando se combina con un antipsicótico. Otras posibles utilidades como tratamientos podrían incluir el trastorno por déficit de atención con hiperactividad o el trastorno por estrés posttraumático (Alrashood ST, 2016).

El mecanismo de acción se relaciona tanto con la propia carbamazepina como con su metabolito activo 10,11-epoxi-carbamazepina. La actuación de los activos podría estar relacionada con una inhibición de la entrada de sodio en la neurona, que actuaría bloqueando selectivamente las descargas neuronales de alta frecuencia. Este tipo de bloqueo comportaría una inhibición de las descargas paroxísticas (de inicio y final brusco) en mayor grado que las descargas relacionadas con las transmisiones fisiológicas. Al no verse afectadas las transmisiones fisiológicas el uso de la carbamazepina no altera las funciones cognitivas. No obstante, el uso de una dosis elevada del principio activo conllevaría el bloqueo de los canales de sodio presinápticos. Este bloqueo conduciría a una reducción de la entrada de calcio en la neurona provocando la inhibición de neurotransmisores excitadores como el ácido glutámico (Flórez J et al., 2014).

### **1.2.3. Farmacocinética de la carbamazepina**

#### **1.2.3.1. Absorción**

La carbamazepina, en su administración por vía oral, presenta diferentes niveles de absorción dependiendo de la forma farmacéutica administrada. En formulaciones de liberación retardada, presenta una absorción lenta pero completa, en el tracto intestinal, se ha observado una absorción del 75 – 85 %, mientras que ésta es del 90 % cuando se trata de formulaciones de liberación inmediata (Schwarz A et al., 2021).

#### **1.2.3.2. Distribución**

Tras la absorción de la carbamazepina a través del tracto intestinal, el fármaco es distribuido a todos los tejidos, llegando a observarse una unión a proteínas entre el 70 y el 80 %. Su volumen de distribución oscila entre los 0.8 a 1,2 L / kg (Tolou-Ghamari Z et al., 2013).

El tiempo para alcanzar el valor de  $C_{max}$  oscila entre las 4 y las 8 h, pudiéndose observar en algunos pacientes valores de 24 a 28 horas. La obtención del estado estacionario, tras la primera administración, se completa entre 3 a 5 semanas debido a la inducción de las enzimas hepáticas (Tolou-Ghamari Z et al., 2013).

### 1.2.3.3. Metabolismo y eliminación

La carbamazepina presenta un metabolismo hepático mediante las isoenzimas CYP (CYP3A4, CYP2C8, CYP3A5 y el CYP2B6). La ruta de metabolización se desarrolla mediante reacciones de oxidación, desaminación y esterificación con ácido glucurónico. Del metabolismo descrito se obtiene un metabolito activo, el 10,11-epoxi-carbamazepina, el cual posteriormente es metabolizado por el enzima epóxido hidrolasa (ver figura 4).

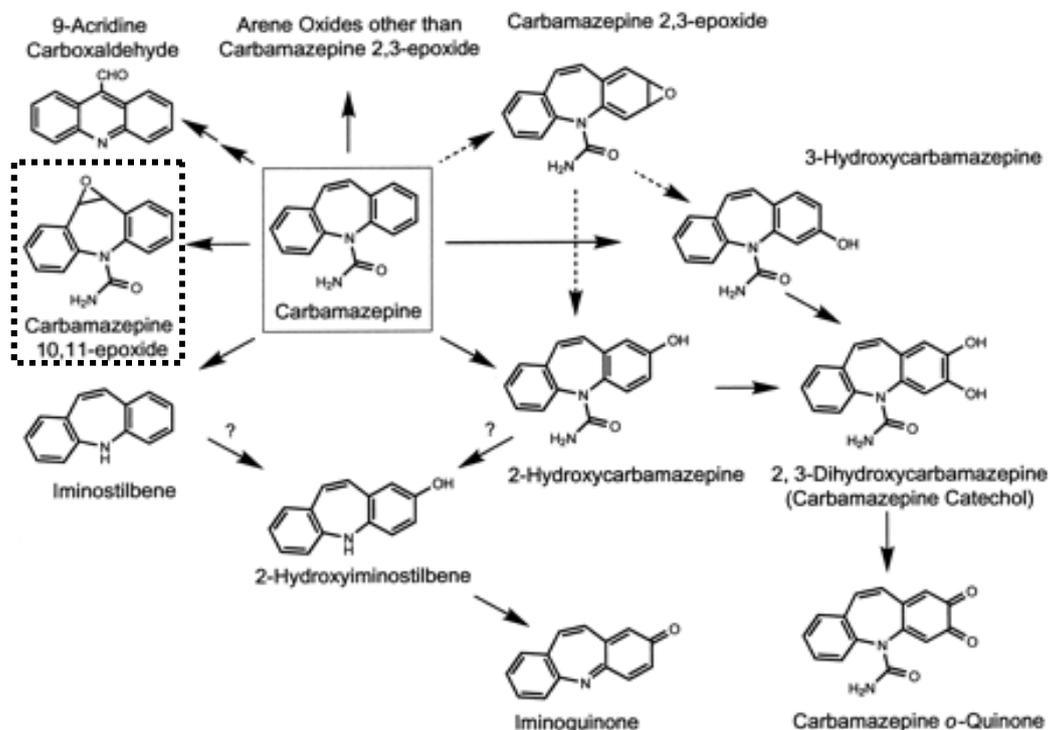


Figura 4. Principales vías metabólicas de la carbamazepina y metabolito activo (carbamazepina 10,11-epoxide) (Robin EP et al., 2002)

La excreción de la carbamazepina se produce a través de la orina predominantemente, formando conjugados de glucurónico. Su aclaramiento plasmático se encuentra entre  $25 \pm 5$  mL/min en dosis única y  $80 \pm 30$  mL/min para dosis múltiples (Schwarz A et al., 2021).

#### **1.2.4. Características fisicoquímicas**

##### 1.2.4.1. Nomenclatura

El nombre genérico de principio activo es carbamazepina, siendo su denominación en latín *carbamazepinum* (Eur Ph, 2020).

Su denominación química es: 5H-Dibenz[b,f]azepina-5-carboxamida, con un número CAS asociado 298-46-4.

##### 1.2.4.2. Descripción

###### Características físicas:

La carbamazepina se presenta como un polvo cristalino, blanco o casi blanco, según se indica en la Farmacopea Europea (Eur Ph, 2020). Su contenido (riqueza) se encuentra entre el 98,0 % y el 102,0 %.

Sus cristales muestran diferentes formas cristalinas, siendo únicamente aceptable para usos clínicos la forma polimórfica III, también conocida como forma  $\beta$  (Grzesiak et al., 2003), por sus características farmacocinéticas y de procesabilidad (Raw et al, 2004).

###### Características organolépticas.

Puede no tener sabor o ser ligeramente amarga (INCHEM, 1999).

### Fórmula estructural

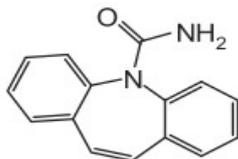


Figura 5. Fórmula estructural de la carbamazepina (Alrashood ST, 2016)

### Fórmula y peso molecular

Fórmula molecular de carbamazepina:  $C_{15}H_{12}N_2O$ .

Peso molecular: 236,27 (Eur Ph, 2020).

### Solubilidad

La carbamazepina es muy poco soluble en agua, totalmente soluble en metileno, y escasamente soluble en acetona y en etanol (Eur PH, 2020).

### Punto de fusión

El punto de fusión de la carbamazepina se sitúa en el intervalo 189 a 193 °C (Eur Ph, 2020).

#### 1.2.4.3. Perfil de impurezas

Como impurezas especificadas por la Farmacopea Europea (Eur Ph, 2020), la carbamazepina presenta:

- 10,11-dihydro-5H-dibenzo[b,f]azepine-5-carboxamide(10,11-dihydrocarbamazepine)
- 10,11-dihydro-5H-dibenzo[b,f]azepine (iminodibenzyl)

Otras impurezas detectables y no declarables serían:

- 9-methylacridine
- (5H-dibenzo[b,f]azepine-5-ylcarbonyl)urea(N-carbamoyl-carbamazepine)
- 5H-dibenzo[b,f]azepine (iminostilbene)
- 5H-dibenzo[b,f]azepine-5-carbonyl chloride (5-chlorocarbonyliminostilbene)
- 10-bromo-5H-dibenzo[b,f]azepine-5-carboxamide (10-bromocarbamazepine)

#### 1.2.4.4. Polimorfismo en carbamazepina

El polimorfismo se define como la habilidad que muestra una sustancia de presentar diferentes formas cristalinas. Cada forma cristalina puede aparecer a su vez con diferentes propiedades físicas en forma sólida (Prohens R et al., 2007). En el caso de la carbamazepina presenta 4 formas polimórficas anhidras y una dihidratada. La relación entre su nomenclatura y el tipo de cristalización se indica en la tabla 1.

Tabla 1. Relación de la nomenclatura adoptada a lo largo de los años para los diferentes polimorfos de la carbamazepina (Grzesiak AL et al., 2003)

Year	Reference	Triclinic	Trigonal	<i>P</i> -Monoclinic	<i>C</i> -Monoclinic	Method of Confirmation
1968	13	I	—	III	—	Melting behavior
1975	14	C <sub>3</sub>	C <sub>2</sub>	C <sub>1</sub>	—	PXRD, IR
1981	15,16	—	—	Monoclinic	—	Crystal structure
1984	17	III	II	I	—	PXRD, DSC
1984	18	III	II	I	—	PXRD, DSC
1986	19	I	II, IV	III	—	PXRD, DSC
1986	20	$\alpha$	—	$\beta$	—	PXRD, DSC
1987	21	I	—	III	II <sup>b</sup>	PXRD, DSC
1987	22	—	$\alpha$ , Trigonal	$\beta$	—	Trigonal structure, PXRD, DSC, IR
1991	24	I	—	III	—	DSC, preparation
1991	25	$\gamma$	$\alpha$	$\beta$	—	Preparation
1992	26	I	—	III	—	IR, melting behavior
1996	27	I	—	III	—	PXRD
1997	28	Triclinic	—	—	—	Cell data, PXRD
2000	29	—	$\alpha$	$\beta$	—	PXRD, SEM
2000	30	I	—	III	—	PXRD, DSC
2000	31	I	—	III	II <sup>b</sup>	PXRD, DSC, IR
2002	32	—	—	—	IV, <i>C</i> -Monoclinic	Crystal structure
	This study	I	II	III	IV	XRD, DSC, IR

Según indica la “*Food and Drug Administration*” (FDA, 2007) las formas polimórficas deben ser determinadas durante la definición del diseño del medicamento ya que se encuentra directamente relacionada con, entre otros aspectos la forma de la partícula, su densidad, fluidez o compactabilidad. En procesos basados en compresión directa estas propiedades del principio activo resultan ser críticas.

Estudios realizados por “*Differential Scanning Calorimetry*” (DSC), considerando las 4 formas polimórficas, indican diferencias notables entre sus estabilidades térmicas. De todas ellas, la forma III sería la más estable, mientras que la forma II presentaría la menor estabilidad.

La estabilidad de los diferentes polimorfos es un elemento a tener en cuenta al plantearse la formulación de un medicamento. Su capacidad para no convertirse en otro polimorfo durante el periodo de almacenamiento del fármaco se encuentra relacionada con la baja energía que pueda presentar (Singhal D et al., 2004). Otro punto de vista relacionado con esta característica es el efecto en el principio activo de los diferentes pasos que deben de ser realizados durante la formulación del medicamento. Acciones de proceso como el tamizado o la compresión del activo pueden llevar a un cambio en su forma polimórfica que acabará modificando las características de procesabilidad (p. ej. fluidez o adherencias a punzones) y calidad de éste (Bauer JF, 2008) (Snider DA et al., 2004).

Por otro lado, estudios realizados sobre la disolución de la carbamazepina in vitro indicaron la afectación de esta según la forma polimórfica considerada. De los resultados obtenidos, la forma polimórfica II sería la que presentaría mejores resultados de disolución, mientras que la forma III sería la que presentaría peores resultados (Elquidra R et al., 2004). En referencia al polimorfo I su comparación con el polimorfo III, en términos de disolución, no parece presentar diferencias significativas (Kobayashi Y et al., 2000).

A la vista de lo expuesto hasta el momento, la utilización del polimorfo III con una mayor estabilidad, se presenta como más atractiva para la obtención de comprimidos que las restantes formas polimórficas, aún presentando valores de disolución más desfavorables. Sobre este punto cabe comentar que estudios realizados in vivo han

concluido que existe equivalencia en cuanto a la concentración en plasma de carbamazepina polimorfo III y el medicamento innovador (Elquidra R et al., 2004).

### **1.3. Técnicas de obtención de comprimidos bucodispersables**

#### **1.3.1. Definición y control de los comprimidos bucodispersables**

Los comprimidos bucodispersables se definen como:” forma farmacéutica desarrollada para poder ser ingerida únicamente siendo colocada en la lengua donde se disgrega o disuelve rápidamente al entrar en contacto con la saliva” (FDA, 2008). Inicialmente, se utilizaban para el tratamiento de pacientes pediátricos y geriátricos, así como en aquellos pacientes que tuvieran problemas de deglución (FDA, 2008). En el mismo documento la FDA introdujo conceptos adicionales: a) la necesidad de un tiempo máximo de disgregación para estos comprimidos no superior a 30 segundos, b) considerar los parámetros de tamaño de comprimido, peso, así como su componente de solubilidad. El peso aconsejado no debería exceder de los 500 mg. Posteriormente, la Farmacopea Europea introdujo como tiempo máximo de 3 minutos para el ensayo de disgregación en su sección 01/2018:0478 (Eur Ph 10th edition, 2022).

Para el control de esta forma farmacéutica se ha identificado únicamente el tiempo de disgregación como especificación (atributo crítico de calidad), siendo los parámetros de dureza y friabilidad considerados como características a ser controladas durante el proceso de fabricación (EMA, 2000).

#### **1.3.2. Tecnología relacionada con la obtención de los comprimidos bucodispersables**

Los comprimidos bucodispersables pueden obtenerse por diferentes tipos de tecnologías. Diferentes compañías han trabajado en la obtención de procesos óptimos de fabricación que dieran cumplimiento a los requisitos normativos. En la tabla 2 puede observarse una clasificación genérica donde se desglosa alguno de los procesos patentados.

Tabla 2. Ejemplos de procesos patentados utilizados para la obtención de comprimidos bucodispersables (Priyanka N et al., 2011)

Tecnología base	Proceso tecnológico desarrollado
Liofilización	Zydis®
Liofilización	Quicksolv®
Liofilización	Flashtab®
Compresión	Lyoc®
Compresión	WOWTAB®
Compresión	OraSolv®
Moldeo	DuraSolv®
Proceso "Cotton Candy"	FlashDose®
Moldeo	Fast Melt®
Moldeo	Ziplets®

Actualmente, puede considerarse que los procesos de obtención de comprimidos bucodispersables se encuentran agrupados en 6 tipos diferentes de tecnologías, tal y como puede verse en la figura 6 y se describe posteriormente.

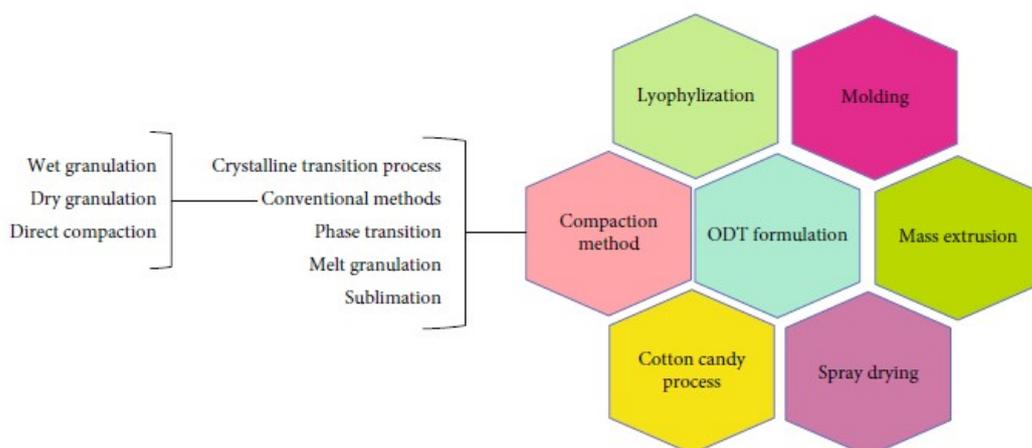


Figura 6. Tecnologías aplicadas en la obtención de comprimidos bucodispersables (Ghourichay MP et al., 2021)

### Proceso de Liofilización:

Proceso por el cual los comprimidos bucodispersables se obtienen mediante la sublimación del solvente tras la congelación. El fármaco es disuelto o disperso en un solvente acuoso. La mezcla se dosifica en los alvéolos de los blísteres. Estos blísteres posteriormente son congelados con nitrógeno líquido. Una vez congelados los blísteres el producto es liofilizado (secado por sublimación a baja temperatura con la aplicación de vacío). El proceso termina con el sellado de los blísteres con una lámina de aluminio (Kothawade N et al., 2022).

Ventajas del proceso:

- Mejora de la absorción del fármaco
- Disgregación instantánea en contacto con la saliva

Desventajas del proceso:

- Alto coste económico
- Los comprimidos presentan una baja estabilidad física

### Proceso de Moldeo:

El moldeo de los comprimidos puede realizarse por medio de dos procesos: el moldeo por calor y el moldeo por compresión.

El proceso basado en un moldeo por calor considera una masa fundida del activo, el cual puede encontrarse disperso ó disuelto. La suspensión se prepara con azúcares solubles en agua como son entre otros: el manitol, la glucosa, la lactosa y el agar. Dicha suspensión es posteriormente distribuida en moldes en los cuales se realiza la evaporación al vacío del solvente a una temperatura de 30 °C, con la consecuente formación de la forma farmacéutica sólida.

El moldeo por compresión se basa en la obtención de una mezcla en polvo, donde se encuentra el activo, el cual se incorpora a un solvente hidroalcohólico. La mezcla así

obtenida pasa a ser dosificada en moldes. El proceso finaliza con la evaporación natural del disolvente, la cual formará la estructura porosa.

Ventajas del proceso:

- Alta velocidad de disgregación, entre 5 y 15 segundos

Desventajas:

- Coste muy elevado de producción
- Muy baja dureza de las formas sólidas por lo que se les asocia a una difícil manipulación

Proceso por extrusión:

El proceso de extrusión se basa en el ablandamiento de una masa de principio activo con diferentes solventes miscibles en agua como son: Polietilenglicol, el metanol o el etanol. Tras la obtención de la mezcla, a ésta se le aplica un extrusionado/tamizado, acto seguido se le da temperatura para la eliminación por evaporación de los alcoholes. El resultado de la evaporación presenta forma de hilos, los cuales son triturados posteriormente por acción mecánica. El final del proceso se realiza mediante la compresión de los gránulos obtenidos.

Ventajas:

- Mejora el proceso de compresión

Desventajas:

- El proceso no es completo y requiere de un proceso de compresión para la obtención de los comprimidos bucodispersables

Proceso de compresión directa:

El proceso de formulación por compresión directa es uno de los métodos más usuales en la obtención de los comprimidos bucodispersables debido a su sencillez para la obtención de comprimidos a gran escala (Ghourichay MP et al., 2021). De forma

esquemática, el proceso consta de dos etapas: a) una primera en la que se realiza la preparación de una mezcla con todos los componentes y b) una segunda etapa donde se realiza la compresión de ésta.

El principal objetivo de estos comprimidos será poder combinar valores de disgregación dentro de la especificación de 30 segundos con la posibilidad de obtener comprimidos con una alta dosis de principio activo.

Para ello, se han desarrollado diferentes estrategias de mejora, basadas en la modificación tanto de las clásicas formulaciones como de las características del proceso de compresión. Según A. Al-Khattawi (Al-Khattawi A et al., 2013) éstas se pueden agrupar según se indica en la figura 7 y a continuación:

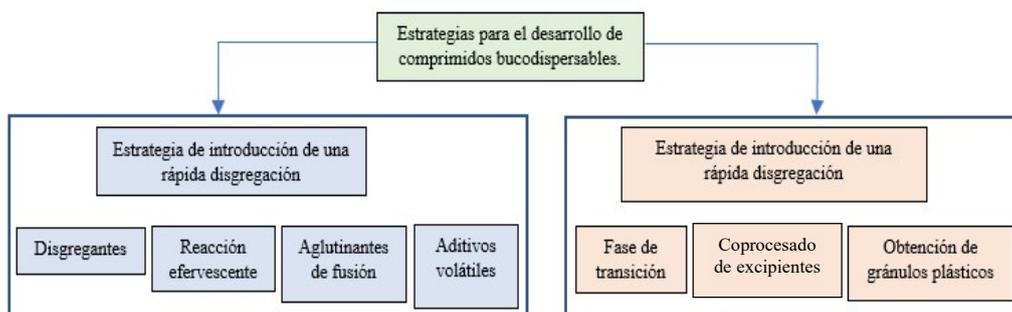


Figura 7. Estrategias para la obtención de comprimidos bucodispersables por compresión directa (Al-Khattawi A et al., 2013)

- Incorporación de nuevos disgregantes:

Mejora basada en la adición de nuevos disgregantes de origen natural, como podrían ser el agar o la semilla de plantago ovata (Pradhan D et al., 2021).

- Disgregación del comprimido mediante reacción de efervescencia:

En esta estrategia la mejora propuesta es la disgregación de los comprimidos en pequeñas partículas mediante una reacción efervescente clásica de tipo ácido-base. Como ventaja esta estrategia presenta el enmascaramiento de malos sabores y como desventaja la necesidad de un acondicionamiento protector ante la humedad.

- Adición de aglutinantes de fusión:

Estrategia basada en la adición de aglutinantes de fusión, tipo PEG-6-estearato, que funden a la temperatura corporal. La adición a la mezcla que debe de ser comprimida es por medio de un proceso de granulación por fusión. Cabe comentar que como desventaja esta estrategia no permite obtener tiempos de disgregación bajos por lo que las formulaciones deben de ser complementadas con la adición de un disgregante.

- Creación de comprimidos porosos por adición de componentes volátiles:

El método de formulación propuesto se basa en la adición a las mezclas a comprimir de componentes volátiles, tipo alcanfor, bicarbonato de amonio, mentol o timol. La técnica propone un proceso de compresión clásico por el cual las partículas formadoras del comprimido se ven deformadas por las altas presiones aplicadas formando compactos muy densos. Posteriormente, mediante la sublimación de los componentes volátiles el compacto obtenido quedaría formado por una red con mayor porosidad. Como desventajas de este método, podrían citarse la alta friabilidad que muestran los comprimidos por el tipo de estructura interna que presentan.

- Método de la transición de fase:

La estrategia mostrada por el método de transición de fase pretende, mediante dos fases de proceso, la formación de estructuras con mejores propiedades mecánicas. El método se basa en la compresión a fuerzas bajas de la mezcla para la obtención de comprimidos bucodispersables muy porosos. Posteriormente, éstos se tratan con calor o humedad para conseguir la mejora deseada.

- Fabricación de gránulos plásticos:

Técnica basada en la formación de gránulos porosos que se deforman en estado plástico bajo presión. Como componentes formadores se utilizan excipientes poliméricos plásticos.

#### **1.4. Los excipientes en comprimidos bucodispersables: Tipos y características**

##### **1.4.1. Relación de los excipientes con el proceso de formulación de comprimidos bucodispersables de la carbamazepina**

La obtención de comprimidos bucodispersables, tal y como se ha comentado en el apartado anterior, puede conseguirse a través de diferentes métodos. De entre todos ellos, la compresión directa ha sido el proceso elegido para la formulación de los comprimidos bucodispersables pediátricos de carbamazepina.

Debe tenerse en consideración, que algunos excipientes utilizados en la formulación de formas pediátricas pueden ser tóxicos en esta franja de población, de acuerdo con su fase de desarrollo, siendo los neonatos los más sensibles (Rouaz K et al., 2021). La identificación como excipiente seguro para consumo humano generalmente no se encuentra soportada con estudios de toxicidad realizados en la población pediátrica con lo que debe incluirse en los estudios de desarrollo de formulaciones el criterio de seguridad frente a los excipientes utilizados (Yochana S et al., 2012).

En este aspecto, la “*European Medicines Agency*” (EMA), en su guía sobre desarrollo de medicamentos para uso pediátrico (EMA, 2012) indica la necesidad de consultar diferentes fuentes para valorar la seguridad de los excipientes a introducir en la formulación. Así mismo, establece la necesidad de evaluar la idoneidad del excipiente según los siguientes aspectos:

- a) La funcionalidad del excipiente en la formulación
- b) El perfil de seguridad para la población infantil según su grupo de edad y exposición
- c) Duración prevista del tratamiento.

- d) El riesgo / beneficio de la formulación para la población infantil y la existencia de alternativas.
- e) La aceptabilidad de la fórmula por parte del paciente.
- f) La sensibilidad y alergias del paciente sobre la fórmula propuesta.

Por ello, la elección de los excipientes deberá incluir la tríada formada por la fórmula, el proceso y la aceptabilidad / beneficio del medicamento para el paciente pediátrico. Lamentablemente, en la actualidad todavía no se dispone de esta información para la gran variedad de excipientes que se comercializan hoy en día, por lo que la elección de estos queda aún sujeta a datos obtenidos para la población adulta.

## **1.4.2. Descriptiva de los excipientes**

### **1.4.2.1. Excipientes disgregantes / superdisgregantes.**

Como ya se ha comentado con anterioridad una de las características que definen a los comprimidos bucodispersables es su tiempo de disgregación. Para una rápida y correcta acción es necesaria la introducción de los excipientes disgregantes. Estos actuarán rompiendo la forma farmacéutica en pequeños fragmentos, los cuales facilitarán la rápida disolución del activo. Este tipo de excipientes pueden clasificarse como disgregantes o superdisgregantes. La diferencia entre ellos radica en su velocidad y forma de acción y en la cantidad que debe de ser añadida para lograr la acción de disgregación (Shihora H et al., 2011).

Cabe comentar que, estudios realizados por S. Bhise (Bhise S et al., 2009) confirmaron la acción solubilizante de estos excipientes para activos hidrofóbicos que complementan la acción disgregante.

Los principales mecanismos de acción de los superdisgregantes son el hinchamiento (*swelling action*), la porosidad y la acción capilar (*Wicking*), la recuperación por deformación (*deformation recovery*) y la repulsión entre partículas (*particle repulsive forces*) (Desai PM et al., 2016); (Chetan S et al., 2014).

El mecanismo por hinchamiento se considera el más común de los anteriormente citados. Por acción de un líquido las partículas de disgregante se hinchan y pierden su cohesividad con el resto de las partículas que forman el comprimido (figura 8). La acción de hinchamiento se ve empobrecida si el comprimido presenta una morfología de tipo poroso. Este tipo de mecanismo presenta dos limitaciones: la correcta penetrabilidad del líquido (debería de ser buena) y una baja dureza (debería de ser baja).

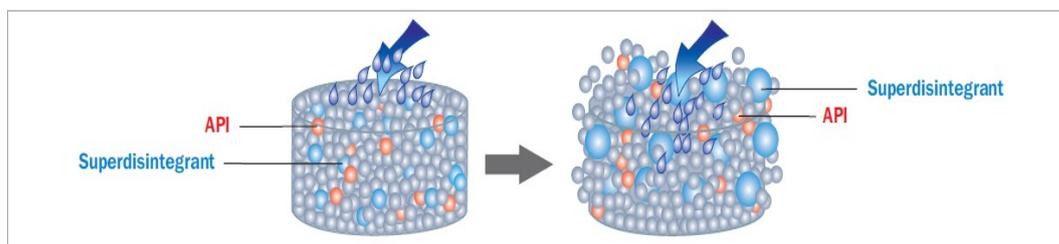


Figura 8. Esquema del mecanismo de disgregación por hinchamiento (JRS PHARMA GmbH & Co, 2023)

Por otro lado, el mecanismo de acción capilar contrariamente actúa por acceso del líquido a través de las vías de entrada formadas por las matrices porosas (figura 9). El líquido desplaza el aire remanente en el interior del comprimido y debilita las uniones creadas durante el proceso de compresión. La acción de disgregación mejora en tanto aumenta la hidrofilia de la estructura del comprimido.

Debe destacar, que en algunos casos puede darse un proceso de disgregación mediante la combinación de ambos mecanismos (hinchamiento y capilaridad).

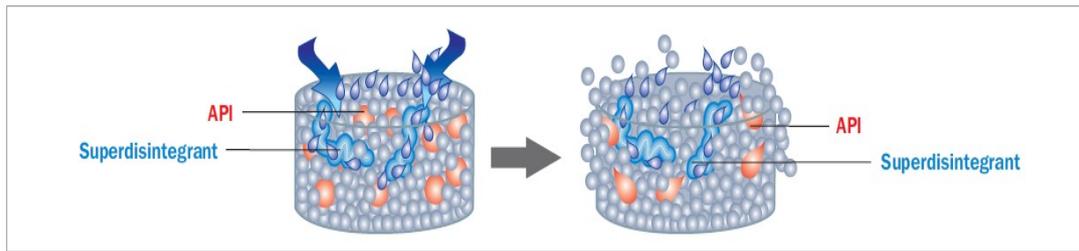


Figura 9. Esquema del mecanismo de disgregación por capilaridad (JRS PHARMA GmbH & Co, 2023)

Otro método es el de disgregación de comprimidos por medio de una recuperación por deformación que se basa en la conservación de las propiedades elásticas del excipiente (figura 10). Debido a las fuerzas aplicadas, durante el proceso de compresión, las partículas de excipiente toman un comportamiento plástico con un potencial de energía alto. Se considera que el excipiente realiza su acción cuando, al entrar en contacto con un medio líquido, éste permite que las partículas recuperen su estado inicial por pérdida de energía, produciendo la fragmentación del comprimido.

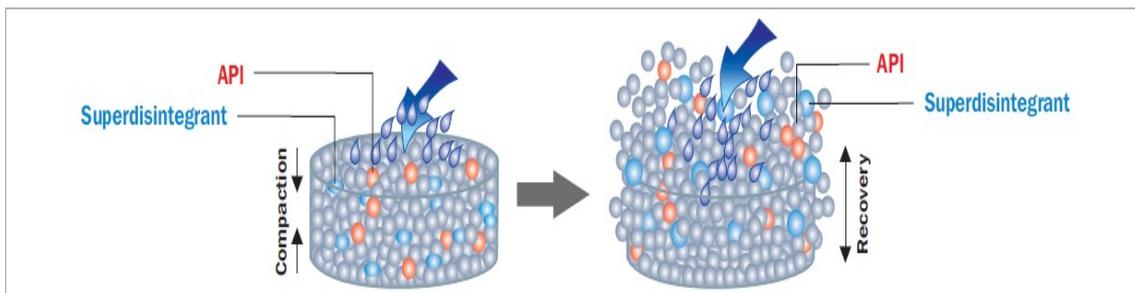


Figura 10. Esquema del mecanismo de disgregación por recuperación por deformación (JRS PHARMA GmbH & Co, 2023)

Por último, el mecanismo de repulsión entre partículas se basa en la teoría de repulsión partícula-partícula, por el cual las moléculas del líquido penetran a través de la

estructura del comprimido generando cargas positivas y negativas. Las fuerzas eléctricas de repulsión entre partículas serán la base de la disgregación del comprimido.

Como ejemplo de estos excipientes, se incluye una descriptiva de algunos superdisgregantes habituales.

- Glicolato sódico de almidón:

El glicolato sódico de almidón es un excipiente obtenido a partir de almidón de patata, compuesto de la sal de sodio de carboximetilalmidón reticulada. Se presenta como un polvo blanco o casi blanco, cuyas partículas toman diferentes formas según el grado considerado, pudiendo ser desde gránulos formados por entre 2 ó 4 componentes, ó partículas irregulares, ovoides o redondeadas las cuales le dan una gran fluidez. Frente al agua es altamente higroscópico.

Como excipiente disgregante presenta un mecanismo de acción basado en el hinchamiento de sus partículas. La introducción de los grupos carboximetil le da a la partícula el carácter hidrófilo y ayudan a romper los puentes de hidrógeno dentro del reticulado el cual se vuelve soluble en agua fría. El reticulado a su vez actúa reduciendo la fracción soluble en agua del polímero y controla la viscosidad cuando se produce la dispersión del agua. El grado de reticulado, con respecto al de sustitución, es crítico desde el punto de vista de formación de un gel viscoso el cual podría disminuir la disolución del activo (Mohanachandran PS et al., 2011).

Unos de los grados más habituales, Glycolys® y Glycolys low PH®, presentan una densidad aparente de 0,76 g/cm<sup>3</sup> y una densidad compactada de 0,94 g/cm<sup>3</sup>.

- Hidroxipropilcelulosa de baja sustitución:

Este excipiente se encuentra formado por un hidroxipropil éter de celulosa de baja sustitución elaborado a partir de celulosa de madera altamente purificada. Comparada con la hidroxipropil celulosa (excipiente de la misma familia anterior a su comercialización) este excipiente presenta una menor cantidad de grupos hidroxilo libres por subunidad de glucosa que la convierte en insoluble en agua. Como superdisgregante presenta un mecanismo de disgregación por hinchamiento de sus

partículas. El disgregado resultante dejará como residuo un conjunto de pequeñas partículas (figura 11).

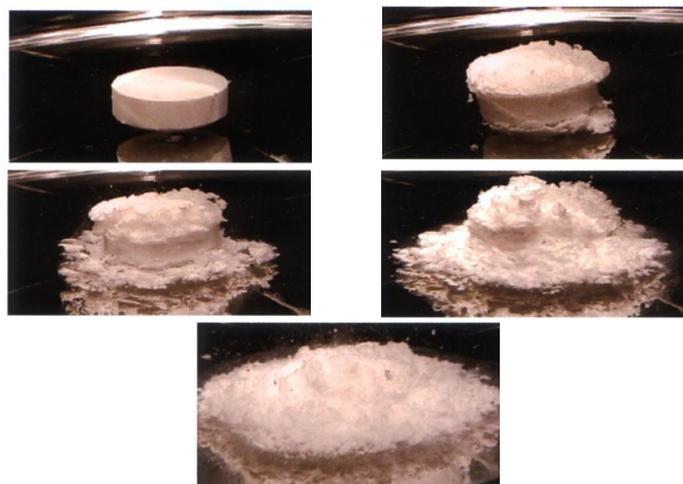


Figura 11. Secuencia de disgregación de un comprimido compuesto por L-HPC (Shin-Etsu Chemical Co. Ltd, 2023)

Actualmente en el mercado existen diferentes grados que se diferencian por su tamaño de partícula, forma de la partícula y grado químico de sustitución. De forma general se pueden diferenciar dos grandes grupos, el denominado LH y el más reciente denominado NBD. El grupo LH presenta partículas alargadas y además de ser un buen disgregante suele utilizarse como agente *anticapping*. Por otro lado, el grupo denominado como NBD se encuentra formado por grados que presentan menores tamaños de partícula con mayores características de fluidez y compresibilidad. Habitualmente estos excipientes pueden encontrarse en formulaciones con valores entre el 5 y el 50 %. En el presente estudio se consideraron los grados L-HPC LH11<sup>®</sup> y L-HPC-NBD022<sup>®</sup>.

El grado LH11<sup>®</sup> presenta una densidad aparente de 0,33 g/mL y una densidad compactada de 0,56 g/mL. Su tamaño de partícula para un D<sub>90</sub> es de 180 µm.

El grado NBD022<sup>®</sup> presenta una densidad aparente de 0,32 g/mL y una densidad compactada de 0,52 g/mL. Su tamaño de partícula para un D<sub>90</sub> es de 100 µm.

- Crospovidona:

La crospovidona es un homopolímero reticulado sintético de N-vinilpirrolidona que se obtiene a partir de un proceso de polimerización del maíz, que se presenta como gránulos porosos. Como mecanismo de disgregación, la crospovidona muestra una acción por combinación de dos mecanismos, el hinchamiento y la capilaridad. Tras su disgregación no forma un residuo gelificado por lo que su palatabilidad es correcta (Mohanachandran PS et al., 2011). Suele encontrarse en un porcentaje de entre el 1 y el 5 % de la fórmula.

Unos de los grados que se suelen utilizar son Vivapharm PVPPXL<sup>®</sup> y Vivapharm PVPPXL10<sup>®</sup>. Ambos excipientes presentan buenas características de compatibilidad y de fluidez. Como tamaño de partícula Vivapharm PVPPXL<sup>®</sup> presenta un tamaño medio de 125 µm, mientras que el mostrado por Vivapharm PVPPXL10<sup>®</sup> es de 30 µm.

- Croscarmelosa sódica:

El excipiente croscarmelosa sódica se encuentra formada por un reticulado de carboximetilcelulosa sódica. Se presenta como un polvo de color blanco o crema-blanco. No presenta características organolépticas y es higroscópico. Se obtiene a partir de pulpa de madera o fibras de algodón. Su mecanismo de disgregación es combinado por hinchamiento y capilaridad. De forma general este excipiente presenta una densidad aparente de 0,4 a 0,6 g/cm<sup>3</sup> y una densidad compactada de 0,8 g/cm<sup>3</sup>. Su tamaño de partícula medio se en 45 µm.

Unos de los grados que se suelen utilizar son Vivasol GF<sup>®</sup> (manufacturado con pulpa de madera) y Vivasol SF 200<sup>®</sup> (manufacturado con fibras de algodón) así como los grados Solutab EDP<sup>®</sup> y Disocel standard<sup>®</sup> ambos manufacturados con fibras de algodón.

#### 1.4.2.2. Excipientes diluyentes

##### - Lactosa monohidrato

Excipiente formado por  $\alpha$ -lactosa aglomerada. El grado estudiado fue el ofrecido por Excipress GR150<sup>®</sup>. Éste se presenta como un polvo blanco con diferentes tamaños de partícula. El PSD declarado para Excipress GR150<sup>®</sup> presenta unos valores iguales a D<sub>10</sub>:63  $\mu\text{m}$  D<sub>50</sub>: 150  $\mu\text{m}$  D<sub>90</sub>: 301  $\mu\text{m}$ . Tanto sus características de compresibilidad como de fluidez son buenas, mostrando unos valores de índice de Carr igual a 14 y un índice de Hausner de 1,17.

A pesar de presentar unas buenas características para la formulación de comprimidos bucodispersables, para muchos pacientes su consumo puede provocar síntomas de intolerancia. Actualmente, no se ha confirmado que la ingesta de una cantidad igual a la presente en los comprimidos pueda provocar la respuesta de intolerancia. No obstante, cantidades inferiores a 3 gramos podrían llegar a provocarla (EMA,2012)

##### - Isomaltosa

La isomaltosa es una mezcla de dos estereoisómeros, el D-sorbitol y el D-manitol. El grado estudiado fue el presentado por GalenIQ 721<sup>®</sup>, donde la proporción de estereoisómeros es de 3:1 (p/p). Es un excipiente poco higroscópico, que presenta buenas características tanto de compatibilidad como de fluidez. Muestra unos valores de Densidad aparente: 0,42 g/cm<sup>3</sup> y Densidad compactada: 0,45 g/m<sup>3</sup>, así como un valor de tamaño de partícula para D<sub>90</sub> de 360  $\mu\text{m}$  (Chaudhary SA et al., 2010).

##### - Manitol:

Los grados que pueden utilizarse por ejemplo son Pearlitol 200 SD<sup>®</sup> y Partek M200<sup>®</sup>, cuyas características se relacionan a continuación.

Pearlitol 200 SD<sup>®</sup>: Es un excipiente que se presenta como un granulado de buena estabilidad física y química por no ser higroscópico. Físicamente tiene muy buena compresibilidad y características de fluidez. Debido a su estructura porosa disuelve rápidamente. (Chaudhary SA et al., 2010). Presenta Densidad aparente: 0,48 g/cm<sup>3</sup>, Densidad compactada: 0,57 g/m<sup>3</sup> y un valor de tamaño de partícula para D<sub>90</sub> de 250  $\mu\text{m}$

Partek M200<sup>®</sup>: Excipiente con buenas características de compresibilidad con bajas fuerzas de compresión. Sus gránulos se obtienen mediante un proceso de *spray-drying* ofreciendo partículas con tamaños de entre 53 a 500  $\mu\text{m}$ . No es higroscópico por lo que presenta una buena estabilidad tanto física como química.

De forma general el manitol presenta unas buenas características de palatabilidad presentando un sabor dulce y textura cremosa en boca. El manitol ha sido considerado como uno de los excipientes de referencia en la formulación de comprimidos bucodispersables. No obstante, debido a sus características de baja compresibilidad, fue desplazado por otros diluyentes celulósicos donde las propiedades de compactación presentaban un mayor interés (Ali Al-khattawi et al., 2013). Los grados estudiados presentan modificaciones que le confieren una mejor funcionalidad.

#### - Celulosa microcristalina

La celulosa microcristalina es un excipiente ampliamente utilizado en la formulación de comprimidos obtenidos por compresión directa. Se obtiene a partir de la pulpa de plantas fibrosas. Tras su hidrólisis y purificación se somete a un proceso de *spray-drying* para la obtención de los diferentes grados. De forma general la celulosa microcristalina presenta buenas características de compactabilidad ofreciendo comprimidos de baja friabilidad. Actualmente se han mejorado estas características mediante su silicificación presentándose como un excipiente coprocesado.

Como ejemplos podemos considerar los siguientes grados:

Vivapur 105<sup>®</sup>: Es uno de los grados más finos. Muestra un tamaño de partícula medio de 15  $\mu\text{m}$ . Tiene la característica de presentar en boca una buena palatabilidad y la capacidad de enmascarar sabores amargos. Su densidad aparente es de 0,26 g/mL.

Vivapur 200 XLM<sup>®</sup>: Este grado ofrece una muy alta compactibilidad. Presenta un tamaño de partícula medio de 65  $\mu\text{m}$  y una densidad aparente de 0,35 – 0,46 g/mL

Vivapur 301<sup>®</sup>: Este grado muestra una buena capacidad de fluidez. Se ofrece con un tamaño de partícula medio de 250  $\mu\text{m}$  y una densidad aparente de 0,33 – 0,40 g/mL

Emcocel 50 M<sup>®</sup>: Este grado presenta partículas de forma muy esférica por lo que sus propiedades de fluidez son muy buenas. Sus propiedades de compactabilidad dan como resultados comprimidos de baja friabilidad. Su tamaño de partícula medio es de 200 µm, una densidad aparente de 0,70 g/m<sup>3</sup> y una densidad compactada de 0,75 g/m<sup>3</sup>. Su índice de Hausner es de 1,07.

#### 1.4.2.3. Excipientes diluyentes coprocesados

##### - Emdex<sup>®</sup>:

Excipiente formado por glucosa y oligosacáridos de maíz. Su formulación se basa en un spray, cristalización con posterior secado. Las partículas que presenta son esféricas por lo que goza de una elevada fluidez, aunque para la formulación de comprimidos requiere de lubricación. Los comprimidos que forma muestran baja friabilidad. Presenta Densidad aparente: 0,70 g/m<sup>3</sup>, Densidad compactada: 0,75 g/m<sup>3</sup>. Su tamaño medio de partícula es de 200 µm.

##### - Prosolv SMCC50<sup>®</sup> / Prosolv SMCC90<sup>®</sup>:

Excipiente compuesto por celulosa microcristalina silicificada. Su obtención se realiza por secado de una suspensión de partículas de celulosa microcristalina con dióxido de silicio coloidal. La combinación final presenta un 2% de dióxido de silicio coloidal.

Su capacidad de compactación es elevada y mejorada comparada con la celulosa microcristalina no silicificada. Su fractura en procesos de compresión es de tipo plástico.

Como ejemplos podemos considerar los siguientes grados:

Prosolv SMCC90<sup>®</sup>: Tamaño de partícula medio: 125 µm. Densidad aparente: 0,25 – 0,37 g/mL.

Prosolv SMCC50<sup>®</sup>: Tamaño de partícula medio: 65 µm. Densidad aparente: 0,25 – 0,37 g/mL.

#### 1.4.2.4. Excipientes disgregantes coprocesados

##### - Partek ODT®:

Excipiente formado por D-manitol y croscarmelosa sódica fabricado mediante el método de *spray-drying*. Como características dispone de una elevada velocidad de disgregación acompañada de una alta capacidad de compresión y buen flujo. Los comprimidos resultantes presentan buena cohesividad mostrando valores bajos de friabilidad. Densidad compactada: 0,70 – 0,80 g/mL y Densidad aparente: 0,55 – 0,65 g/mL. Su tamaño medio de partícula se encuentra entre 70 y 120 µm.

##### - Prosolv ODT®:

Excipiente formado por una mezcla de celulosa microcristalina, dióxido de silicio coloidal, manitol, fructosa y crospovidona. Muestra una elevada velocidad de disgregación, así como unas correctas características de palatabilidad. Su densidad aparente se encuentra entre 0,45 y 0,65 g/mL y su tamaño medio de partícula entre 40 y 80 µm.

#### 1.4.2.5. Excipientes edulcorantes

##### - Sucralosa:

La sucralosa es un edulcorante de tipo alimentario que se obtiene de la sustitución selectiva de tres grupos hidroxilo de sacarosa por cloro.

Como características presenta: Densidad aparente: 0,35 g/cm<sup>3</sup>, Densidad compactada: 0,62 g/cm<sup>3</sup> y un tamaño de partícula para D90 inferior a 12 µm.

En comparación con la sacarosa, uno de los edulcorantes de uso más común que puede mostrar efectos de intolerancia a la fructosa (EMA,2012), la sucralosa puede ser utilizada a una concentración de 5 mg/kg/día sin que actualmente se hayan descrito efectos adversos (Yochana S et al., 2012).

## **1.5. Excipientes coprocesados**

### **1.5.1. Definición y obtención de excipientes coprocesados**

Un excipiente coprocesado es un nuevo excipiente formado por la combinación física de dos o más excipientes aceptados para su uso en la formulación de medicamentos. Los excipientes formadores del coprocesado no experimentan cambios químicos significativos por lo que mantienen sus características. No obstante, la combinación obtenida mejora significativamente sus propiedades funcionales (Rojas J et al, 2012).

Según el trabajo de V. Bhatia (Bhatia V et al., 2022) para la obtención de un excipiente coprocesado deberían considerarse los siguientes pasos:

- Realizar una identificación de que excipientes serán los adecuados según sus propias características y los requisitos funcionales a obtener.
- Estudiar las proporciones adecuadas de cada uno de los excipientes de acuerdo con los requisitos funcionales a obtener.
- Evaluar el tamaño de partícula requerido para el coprocesado con el fin de evitar posibles problemas de segregación durante las manipulaciones (Rojas J et al., 2012).
- Realizar la correcta elección del proceso a utilizar para la obtención del coprocesado.
- Verificar el proceso seleccionado y determinar si existen fuentes de variabilidad que afecten a la funcionalidad del excipiente obtenido.

### **1.5.2. Métodos de obtención de excipientes coprocesados**

Actualmente, la obtención de excipientes coprocesados se realiza a través de diferentes métodos, elegidos según la compatibilidad, la estabilidad térmica, la forma cristalina y la solubilidad de los componentes entre otras características. Algunos de los métodos más usuales son:

- Método por granulación húmeda:

El conjunto de excipientes a coprocesar se mezcla con un líquido de granulación. La mezcla obtenida se muele y seca dando como producto final un conjunto de gránulos.

Un ejemplo de excipiente obtenido por este método sería la combinación de Crospovidona - glicolato almidón de sodio (3:1 p/p) (Gohel M et al., 2007).

- Método por *Spray-Drying*:

El método se basa en la obtención de partículas a través de la aportación de una solución, suspensión, dispersión o emulsión, la cual es secada de forma continua mediante una corriente de aire (figura 12). Las partículas obtenidas pueden presentar diferentes dimensiones, pudiendo ser polvos, gránulos o aglomerados y presentar diferentes grados de humedad (Chaudhari PD et al., 2012).

El proceso de *Spray-Drying* es actualmente uno de los procesos más utilizados en la fabricación de excipientes coprocesados (Bhatia V et al., 2022). El proceso permite producir partículas esféricas de diámetro controlado. La obtención de estas partículas de tipo esférico mejora las características de fluidez del excipiente. Así mismo, la mejora de las propiedades de compactabilidad son significativas ya que ofrece partículas con deformación plástica. Como ejemplo de este tipo de excipientes, cabe destacar los formados por manitol o celulosa microcristalina con algún tipo de disgregante. Las matrices de los comprimidos obtenidos con este tipo de excipientes son de tipo poroso, característica esencial en el diseño de comprimidos bucodispersables.

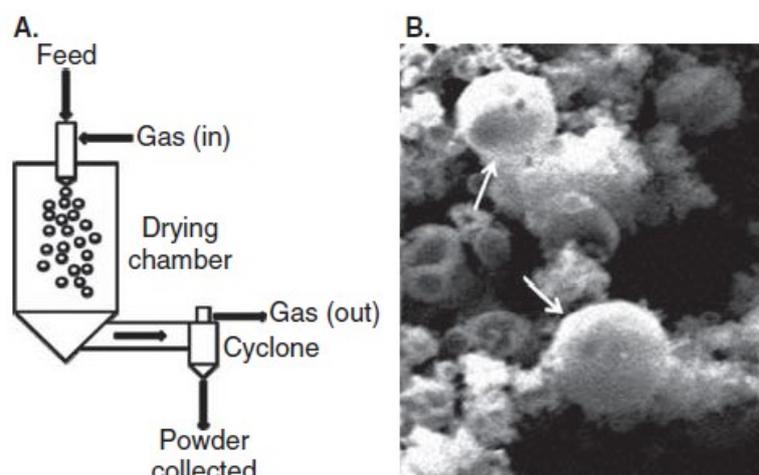


Figura 12. Esquema del proceso de *Spray-Drying* (A) y del tipo de partículas obtenidas (B) (Al-Khattawi A et al., 2013)

- Método de extrusión por fusión:

El método se basa en la cristalización, en pequeñas perlas, de una masa fundida por medio de extrusión. Como soluciones aglutinantes puede utilizarse la goma de algarroba o la polivinilpirrolidona (Bhatia V et al., 2022).

Respecto a este método cabe destacar que es un método rápido de obtención de coprocesados y presenta una excelente repetitividad. No obstante, su coste económico es significativo (Chaudhari PD et al., 2012).

Un ejemplo de excipiente obtenido por este método sería la obtención de pellets (*momlets*) de celulosa microcristalina.

- Método de granulación por fusión:

Este método contempla la formación de gránulos con las partículas de los excipientes mediante la utilización de aglutinantes fundibles. Las temperaturas de proceso consideradas oscilan entre los 50 y los 90 °C. El gránulo resultante (excipiente coprocesado) se consigue por enfriamiento del polvo obtenido.

Como punto de debilidad este método presenta la utilización de temperaturas altas para la granulación que podría afectar a la estabilidad de los componentes (Bhatia V et al., 2022).

Un ejemplo de excipiente obtenido por este método sería el obtenido por una combinación de celulosa microcristalina – crospovidona – PEG 4000 – dióxido de silicio coloidal – talco (Garg N et al., 2015).

- Método de cristalización:

El método de cristalización se basa en la formación natural de cristales que precipitan desde una solución sobresaturada formada por los excipientes. Para conseguir el precipitado se aplican diferentes tipos de procesos como: a) el enfriamiento de la solución, b) la reducción de la solubilidad por adición de un segundo solvente o c) cambio del pH de la solución (Main A et al., 2017).

Adicionalmente cabe destacar que, aparte de los procesos anteriormente citados, también pueden obtenerse los excipientes coprocesados a través de: a) una adsorción de excipientes entre sí y b) al crear una mezcla buscar la combinación de varias propiedades favorables mostradas por los excipientes cuando se encuentran individualmente (Al-Khattawi A et al., 2013).

### **1.5.3. Ventajas y desventajas de los excipientes coprocesados**

Como ventajas de los excipientes coprocesados cabe destacar:

- Un único excipiente proporciona múltiples funcionalidades (Main A et al., 2017)
- Mejora las características no deseables de los excipientes cuando se consideran de forma individual. Así pues, se observa una mejora de las características de fluidez de las mezclas en las que participan y aumentan las propiedades de compresibilidad (Chaudhari PD et al., 2012).
- Actúan en algunos casos mejorando las propiedades organolépticas (Main A et al, 2017) (Lisha P et al., 2020) en especial la palatabilidad (Dziemidowicz K et al., 2018).

- Los excipientes coprocesados mantienen aquellas características químicas que muestran los excipientes usados en la combinación cuando se consideran individualmente.

Como limitaciones de este tipo de excipientes cabría destacar:

- La principal limitación radica en que la proporción de excipientes en el coprocesado es fija, por lo que cuando se está desarrollando un nuevo medicamento las proporciones ofrecidas pueden no ser adecuadas a la realidad mostrada por el activo.
- Actualmente no presentan, de forma general, una monografía oficial en las Farmacopeas.

### **1.6. Los comprimidos bucodispersables en pediatría**

La necesidad de poder disponer de medicamentos diseñados para la población pediátrica es uno de los puntos pendientes de la industria farmacéutica. Tal y como se comentó en el apartado 1.1 del presente capítulo, el enfoque de la farmacoterapia en pacientes pediátricos no puede basarse en la adaptación de formulaciones desarrolladas para los adultos.

Según la guía de desarrollo farmacéutico de medicamentos para uso pediátrico de la EMA (EMA, 2013), en el desarrollo de los medicamentos deben ser considerados otros aspectos vinculados a las características propias de los pacientes pediátricos. Aspectos como las características de los pacientes (peso, edad, presencia de deficiencias psíquicas o físicas), habilidades propias de su franja de edad o el tiempo y frecuencia del tratamiento deben de ser sopesadas.

Actualmente, los medicamentos formulados como bucodispersables se consideran medicamentos prometedores para el tratamiento de enfermedades para la población pediátrica. Considerando las diferentes tecnologías disponibles actualmente, que comprenden desde comprimidos liofilizados a láminas bucodispersables, los pacientes disponen de diversas opciones que ofrecen una fácil administración sin tener que ser tomadas con agua y que a su vez permiten un mejor ajuste de la dosificación con respecto a la edad del paciente (EMA, 2006). No obstante estas ventajas, debe

considerarse el riesgo asociado a los comprimidos bucodispersables y a la edad. Dependiendo del intervalo de edad del paciente, éste podría deglutir el comprimido si es ingerido por accidente, por lo que en estos casos debe de asegurarse la disgregación del comprimido antes de su deglución.

Otro factor de importancia relevante es la obtención de formas que sean atractivas desde el punto de vista económico. Por ejemplo, la obtención de comprimidos bucodispersables por medio de un proceso de liofilización, aunque interesante por sus características ante la disgregación, resulta económicamente menos rentable y requiere adicionalmente de un sistema de acondicionamiento primario especial (Wiedey R et al., 2021), (Aguilar JE et al., 2012).

Con el fin de obtener formas bucodispersables que cumplan con las características deseadas se propone la formulación de comprimidos bucodispersables por compresión directa (Orubu ES et al., 2017) por presentar este proceso las mejores perspectivas económicas.

Pero, ¿Qué tan diferentes pueden resultar los comprimidos bucodispersables formulados para adultos, de los formulados para uso pediátrico? Diferentes autores han remarcado la necesidad de tener en cuenta, en el momento de realizar el planteamiento del diseño de este tipo de medicamentos para uso pediátrico, los siguientes puntos:

#### Tamaño del comprimido

Uno de los factores de mayor relevancia en el diseño de comprimidos para su uso en pediatría es su tamaño. Estudios realizados por J. Saito en Japón (Saito J et al., 2018) demostraron la supeditación del tamaño de los comprimidos administrados a población infantil con la edad del paciente. En la tabla 4 se relacionan las conclusiones obtenidas por el investigador.

Tabla 4. Relación de aceptabilidad entre la edad y el tamaño de comprimido (Saito J et al., 2018)

Edad (años)	Tamaño de comprimido (en mm)
1-2	4
3-5	5
6-8	7
9-11	9
12-16	10

Es evidente que estos resultados relacionan la capacidad de deglución de los pacientes con las dimensiones de los comprimidos. Una primera aproximación debería considerar, a efectos de edad, una relación entre los datos dimensionales observados para la deglución de los comprimidos y la aceptación de estos por los pacientes pediátricos. Estudios realizados por L. Wagner-Hattler (Wagner-Hattler L et al., 2021) revelaron la buena aceptación de comprimidos de 5 mm de diámetro en un grupo formado por los pacientes de edades comprendidas entre 2 y 5 años.

En conclusión, actualmente se encuentran definidos unos intervalos de edad (ver tabla 5) equivalentes a los observados para la deglución de comprimidos, donde se detalla el grado de aceptación por edades para este tipo de formas farmacéuticas (EMA, 2006).

Tabla 5. Relación entre la aceptación de los comprimidos bucodispersables y la edad del paciente (EMA, 2006)

Grupo	Intervalo de edad	Aceptabilidad
Niños / Niñas (pequeños)	1 mes a 2 años	Aceptable
Niños / Niñas (edad preescolar)	De 2 años a 5 años	Aceptabilidad preferida
Niños / Niñas (edad escolar)	De 6 años a 11 años	Forma de elección
Adolescentes	12 a 16 años	Forma de elección

#### Palatabilidad tras la disgregación del comprimido

La palatabilidad de los comprimidos bucodispersables comprende aquellos factores que hacen adecuados en boca el resultado de la disgregación. Así elementos como el sabor, la sensación en boca o la propia textura del comprimido disgregado afectan a la aceptabilidad del medicamento por parte del paciente.

Relacionado con el sabor, los pacientes pediátricos relacionan como agradables aquellos sabores asociados con comidas o bebidas dulces, saladas o incluso agrias y consideran como no aceptables las que presentan un sabor de tipo amargo, siendo un factor remarcable los aspectos culturales relacionados con la comida y la bebida de la zona donde habita el paciente (Mennella JA et al., 2008).

Por otro lado, en lo concerniente a la sensación en boca del comprimido una vez se ha producido su disgregación, debe considerarse el tamaño de partícula generado. Estudios realizados por SI Kimura situaron una sensación de boca áspera en un intervalo de partícula situado entre 200 y 300  $\mu\text{m}$  (Kimura SI et al., 2015). Estos resultados corresponden a una población adulta por lo que en la población pediátrica sería de esperar una mayor sensibilidad al efecto del tamaño de partícula.

Los aspectos presentados en este apartado representan, hasta el momento, el conjunto de elementos que los hacen adecuados para el uso en pediatría de los comprimidos bucodispersables. No obstante, deben considerarse también las siguientes limitaciones al realizar el diseño de estas formas farmacéuticas (Comoglu T et al., 2019):

- Las características de dureza de los comprimidos bucodispersables presentan un medicamento de tipo quebradizo que requiere en algunos casos una manipulación cuidadosa.
- Debido a las características de higroscopicidad de los comprimidos pueden desarrollarse problemas de estabilidad.
- Según las características organolépticas del activo utilizado, deben incorporarse a la formulación excipientes que actúan enmascarando las características indeseables. Sobre esta limitación se han aplicado diferentes técnicas con éxito, contemplándose sobre el activo la extrusión por fusión, un proceso de *spray-drying* o bien su recubrimiento (Slavkova M et al., 2015).
- Vinculado a las características de algunas enfermedades la producción de saliva puede verse alterada. Este hecho conllevaría una posible reducción en la biodisponibilidad del medicamento.

### **1.7. El sistema inteligente de preformulación diagrama SeDeM**

En el año 2005 se presentó una nueva metodología de preformulación, el método SeDeM. Con este sistema se facilitan los estudios de caracterización de las sustancias sólidas para poder ser utilizadas en procesos de compresión directa (Suñe JM et al., 2005).

El método se encuentra basado en la determinación de diferentes parámetros de especial relevancia en este tipo de procesos los cuales se presentan agrupados en diferentes factores de incidencia, tal y como se presentan en la tabla 6.

Tabla 6. Relación de parámetros y factores de incidencia considerados en el método SeDeM (Suñe JM et al., 2005)

Parámetros considerados en la metodología SeDeM				
<i>Incidencia</i>	<i>Parámetro</i>	<i>Símbolo</i>	<i>Unidad</i>	<i>Fórmula</i>
Dimensiones	Densidad aparente	Da	g/ml	$Da = P / V_a$
	Densidad compactada	Dc	g/ml	$Dc = P / V_c$
Compresibilidad	Índice de esponjosidad	Ie	-	$Ie = Dc - Da / Dc \times Da$
	Índice de Carr	IC	%	$IC = (Dc - Da / Dc) \times 100$
	Índice de Cohesividad	Icd	N	(experimental)
Deslizamiento/ Fluidez	Índice de Hausner	IH	-	$IH = Dc / Da$
	Ángulo de reposo	( $\alpha$ )	°	$tg \alpha = h / r$
	Tiempo de deslizamiento	t''	s	experimental
Lubrificación/ Estabilidad	Humedad relativa	% HR	%	experimental
	Higroscopicidad	% H	%	experimental
Lubrificación/ Dosificación	Partículas <50 mcm	% Pf	%	experimental
	Índice homogeneidad	(I $\theta$ )	-	* $I\theta = Fm / 100 + \Delta Fmn$

La obtención experimental de los diferentes parámetros, anteriormente citados, permite su conversión mediante el factor aplicado a (v) (factor de conversión) a su correspondiente valor de radio. Estos valores calculados de radio son transportados a la representación gráfica de un polígono regular circunscrito, donde los diferentes radios representan los parámetros estudiados. Los diferentes factores de conversión aplicados, así como sus límites, se relacionan en la tabla 7 y la representación gráfica genérica en la figura 13 (Suñe et al., 2011), (Suñe et al., 2005).

Tabla 7. Relación de valores y factores de conversión utilizados en el sistema SeDeM (Suñe JM et al., 2011)

Incidencia	Parámetro	Valores límite (V)	Correspondencia a radio (r)	Factor aplicado a (V)
Dimensiones	Densidad aparente	0-1 g/mL	0-10	10v
	Densidad compacta	0-1 g/mL	0-10	10v
Compresibilidad	Índice de esponjosidad	0-1,2	0-10	10v/1,2
	Índice de Carr	0-50 %	0-10	v/5
	Índice de cohesividad	0-200 N	0-10	v/20
Fluidez / Deslizamiento	Índice de Hausner	3-1	0-10	(30-10v) /2
	Angulo de reposo	50-0 (°)	0-10	10-(v/5)
	Tiempo de deslizamiento	20-0 (s)	0-10	10-(v/2)
Humedad / Estabilidad	Perdida por desecación	10-0 (%)	0-10	10-v
	Higroscopicidad	20-0 (%)	0-10	10-(v/2)
Lubricación / Dosificación	Partículas > 50 µm	50-0 (%)	0-10	10-(v/5)
	Índice de homogeneidad	0-2 x 10 <sup>-2</sup>	0-10	(5x10 <sup>2</sup> ) v



Figura 13. Representación genérica del polígono regular circunscrito y sus correspondientes radios (Suñe JM et al., 2005)

Tras la conversión de los valores obtenidos y la obtención de la correspondiente representación gráfica, el sistema permite la evaluación del componente o mezcla de componentes para su utilización en un proceso de compresión directa. Las conclusiones son obtenidas a través de los siguientes 3 índices de aceptación o cualificación:

- Índice paramétrico:

Se denomina IP y se determina mediante la ecuación:

$$IP = \frac{n^{\circ} P \geq 5}{n^{\circ} P_t} \quad \text{Ecuación 1}$$

Donde:

$n^{\circ} P \geq 5$ , número de parámetros iguales o superiores a 5

$n^{\circ} P_t$ , es el número total de parámetros estudiados.

Su límite de aceptación es  $IP = 0,5$

- Índice de perfil paramétrico:

Se denomina IPP y se determina mediante la media de todos los valores de los parámetros de radio.

Su límite de aceptación es  $IPP = 5$

- Índice de buena compresión:

Se denomina IGC y se determina mediante la ecuación:

$$IGC = IPP \times f \quad \text{Ecuación 2}$$

Donde:

f: es el factor de fiabilidad y se obtiene mediante la ecuación:

$$f = \frac{\text{area del poligono}}{\text{area del círculo}} \quad \text{Ecuación 3}$$

Su límite de aceptación es  $IGC \geq 5$

En conclusión, aquellos componentes o mezclas con valores de IGC iguales o superiores a 5 tendrán una alta probabilidad de poder ser comprimidos mediante un proceso de compresión directa. Cabe destacar que el método indica que aquellos factores de incidencia que se presenten con valores inferiores a 5 deberán de ser corregidos para una correcta aplicabilidad (Suñe et al., 2014), (Suñe et al., 2008), (Pérez P et al., 2006), (Suñe et al., 2005).

Posteriormente, estudios realizados por Aguilar JE (Aguilar et al., 2012) confirmaron la correcta utilización del método SeDeM para la formulación de comprimidos bucodispersables. Cabe destacar la introducción de 3 nuevos parámetros en el método. Los nuevos parámetros relacionados a continuación (ver tabla 8) son específicos para este tipo de formulaciones y buscan incluir la capacidad de disgregación de las fórmulas en estudio.

Tabla 8. Relación de nuevos valores y factores de conversión utilizados en el sistema SeDeM para fórmulas bucodispersables (Aguilar et al., 2012)

Conversion of limits for disgregability factor into radio values ( $v$ ).

Factor	Parameter	Limit value $v$	Radio	Factor applied to $v$
Disgregability	Effervescence	0-5 (min)	10-0	See Table No. 3
	Disintegration time with disk (DCD)	0-3(min)	10-0	
	Disintegration time without disk (DSD)	0-3 (min)	10-0	

Calculations to obtain radios value of disgregability.

Description	Effervescence	DCD	DSD
Experimental range in minutes	0-5	0-3	0-3
Range of the Radio	10-0	10-0	10-0
$r$ = calculation to obtain radio ( $X$ = experimental value)	$(5 - X) * 2$	$(3 - X) * 3333$	$(3 - X) * 3333$

DCD: Disintegration time with disk/DSD and disintegration time without disk.

Como ya se ha remarcado, el desarrollo de nuevas fórmulas bucodispersables para uso pediátrico es un punto de interés por la flexibilidad que ofrecen, por tanto, la herramienta SeDeM resulta también práctica.

La Organización Mundial de la Salud consideró, en 2008, la necesidad de obtener formas sólidas que fueran diseñadas preferentemente para ser administradas en el contexto pediátrico y que no requirieran de ser tragadas en su totalidad. Entre esas formas se indicaron, entre otras, los comprimidos bucodispersables con el posterior propósito de incluir en este concepto fármacos considerados como esenciales en pediatría.

Para este propósito, se indicó la necesidad de obtener información detallada tanto de los activos como del resto de ingredientes, información indispensable para poder adaptarlos a un proceso de fabricación de bajo coste que contemplara la compresión directa. Y para este supuesto se pensó en la utilización de herramientas de tipo predictivo, donde: a) la herramienta desarrollada por el *Manufacturing Classification System Group* y b) el método SeDeM para el conocimiento de las características de los materiales y la

compensación de sus características no deseadas (Leane M et al., 2015) (Orubu ES et al., 2017) (Leane M et al., 2018).

Actualmente, según estudios realizados por I Salim (Salim I et al., 2021), se ha ensayado la conveniencia de uso del método SeDeM para el desarrollo de nuevos excipientes coprocesados por medio del coproceso. El valor del método SeDeM en estos casos sería actuar como control para monitorizar el impacto del coprocesado realizado en la funcionabilidad de los excipientes.



## **CAPÍTULO 2. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS**

## HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

En la actualidad, la obtención de comprimidos es una práctica muy desarrollada en el mundo farmacéutico, aunque el desarrollo de comprimidos para pediatría se encuentra poco evolucionado. La falta de excipientes adecuados o de fórmulas desarrolladas pensando en la población pediátrica, lleva a que ciertos medicamentos deban de ser adaptados a partir de formulaciones pensadas para adultos. Por otro lado, la obtención de medicamentos pediátricos debería ser sencilla para ser atractiva a media escala o a nivel industrial. Una solución viable a este último punto sería el desarrollo de fórmulas adaptadas a procesos de compresión directa.

Dada la situación expuesta, sería pertinente estudiar cómo podría desarrollarse un comprimido bucodispersable de uso pediátrico, de fácil administración y que cumpliera con los requisitos de estabilidad del principio activo. Para realizar este estudio, sería interesante plantearse esta cuestión con un fármaco de primera elección como es la Carbamazepina.

Actualmente, la administración de carbamazepina se realiza mediante suspensiones del fármaco o comprimidos diseñados para la población adulta. La obtención de una formulación bucodispersable permitiría flexibilizar esta posología con una forma farmacéutica aceptada para la población pediátrica. La mejora de la adherencia del tratamiento acabaría revirtiendo en una mejor gestión de los episodios epilépticos de los pacientes. Asimismo, al no ser necesario ningún tipo de reformulación se aseguraría tanto la eficacia como la seguridad y calidad del medicamento.

Para la realización de la presente tesis se plantearon y resolvieron los siguientes objetivos para poder abordar la problemática anteriormente descrita:

### OBJETIVO PRINCIPAL

Conseguir una formulación para la Carbamazepina que permita obtener comprimidos bucodispersables por compresión directa. Estos comprimidos deben cumplir con los requisitos necesarios para ser de interés en pediatría.

#### OBJETIVOS SECUNDARIOS:

- Comprobar la aplicabilidad del Sistema Experto Diagrama SeDeM para el diseño de comprimidos de carbamazepina obtenidos por compresión directa y, en su caso, optimizar el Sistema Experto Diagrama SeDeM.
- Investigación de las características galénicas de la carbamazepina y diseñar una fórmula que permita la obtención de los comprimidos propuestos, los cuales cumplan con los requisitos normativos de disgregación y de dosificación y con dimensiones adecuadas para la población pediátrica.
- Obtener un método elaboración adecuado a la formulación de los comprimidos bucodispersables mejorando las características farmacotécnicas de la fórmula de diseño para adecuar al máximo su uso en el posterior proceso de compresión directa.
- Estudiar si el porcentaje de disolución de principio activo, de los comprimidos bucodispersables propuestos, cumplen con la especificación según farmacopea.
- Investigación y desarrollo de una metodología analítica adaptada a la nueva formulación.
- Investigar la estabilidad de la fórmula propuesta.



## **PARTE EXPERIMENTAL**



**CAPÍTULO 3. CARACTERIZACIÓN DE LA CARBAMAZEPINA  
(API) PARA SU USO EN PROCESOS DE COMPRESIÓN  
DIRECTA**

### **3.1. Introducción**

La determinación de las propiedades físicas de un fármaco es uno de los puntos críticos al iniciar el diseño de un medicamento. La información obtenida en estas primeras caracterizaciones formará la base del conocimiento del producto (Yu et al., 2014).

Carbamazepina, como molécula, presenta cuatro formas polimórficas (formas de I a IV) (Lang et al., 2001; Grzesiak et al., 2003). Según el polimorfo considerado las propiedades mecánicas del polvo difieren. Es así como una variación de la forma sólida puede actuar modificando las características de compactabilidad, dureza y fluidez del polvo. La friabilidad de los comprimidos es otra de las características que podría verse afectada debido a la modificación de las fuerzas de cohesión entre partículas (Lee et al., 2011).

Es tal la relevancia del polimorfo utilizado que algunas administraciones, como la FDA, no aprueban un medicamento hasta demostrar la adecuación de la forma polimórfica del fármaco a la indicación del medicamento (Yu et al., 2002). Las características identificativas de la forma polimórfica aceptada son incluidas en las correspondientes monografías como es el caso de la carbamazepina (USP42-NF37, pág. 722; Ph Eur, 01/2017:0543).

Así mismo y contradictoriamente, el tamaño de partícula de carbamazepina muestra diferencias en el comportamiento esperado frente a su disolución en una de sus formas. La forma polimórfica III, varía en su porcentaje de disolución ofreciendo valores inferiores cuando el tamaño de partícula es menor. Esto es debido a su rápida conversión a la forma dihidrato que es la menos soluble, pudiendo verse afectada la biodisponibilidad del medicamento (Flicker et al., 2011).

Para la identificación del tipo de polimorfo utilizado en el desarrollo de comprimidos bucodispersables se utilizó una técnica espectroscópica, la espectroscopía de infrarrojo (IR), y una cristalográfica, la difracción de rayos X (XRD). Ambas técnicas son reconocidas como técnicas de caracterización de polimorfos (Raza et al., 2014; Yu et al., 1998). De las dos técnicas, la difracción de rayos X se considera determinante para

la identificación de la forma polimórfica suministrada por el proveedor por su capacidad de diferenciación de las formas cristalográficas (Grzesiak et al., 2003; Yu et al., 2003).

La caracterización de la carbamazepina mediante el sistema experto de preformulación diagrama SeDeM permite obtener conocimiento sobre el fármaco, basándose en las propiedades mecánicas, y definir en base a este conocimiento la preformulación del fármaco (Suñé et al, 2005). Anteriores estudios mostraron, tras aplicación del sistema de preformulación diagrama SeDeM, la viabilidad de la carbamazepina a participar en procesos de compresión directa. Dichos estudios indicaron, tras el cálculo de los factores de incidencia, que el punto de debilidad de carbamazepina era su falta de fluidez. Esta conclusión abrió la posibilidad de obtener una formulación para compresión directa mediante la compensación del factor de fluidez con un excipiente que mejore dicha característica (Campiñez et al., 2016). En conclusión, los resultados obtenidos demostraron la viabilidad del sistema de preformulación diagrama SeDeM para el desarrollo de una formulación de carbamazepina para compresión directa.

El principal objetivo del presente estudio fue la caracterización de las propiedades mecánicas de carbamazepina, mediante el sistema de preformulación SeDeM. Las conclusiones obtenidas permitieron identificar los puntos críticos del fármaco. Dichos puntos críticos sustentaron la posterior estrategia de compensación con un excipiente y la obtención de mezclas aptas para procesos de compresión directa.

Al presentar este fármaco diferentes formas polimórficas se realizó la identificación del polimorfo con el fin de poder vincular los resultados obtenidos a una determinada forma polimórfica.

Así mismo, mediante la técnica de difracción láser, se caracterizó la distribución de partículas (PSD) que presentan los lotes suministrados por el proveedor de la materia prima con el fin de vincular la distribución obtenida con las características de fluidez del fármaco.

## **3.2. Materiales y métodos**

### **3.2.1. Materiales**

Los comprimidos de las pruebas de compresibilidad fueron formulados con los siguientes excipientes: talco, estearato de magnesio y dióxido de silicio coloidal (Aerosil®). Todos ellos fueron obtenidos de Fagron Ibérica (Barcelona, España).

El principio activo carbamazepina fue adquirido en CTX Lifesciences Limited (Gujarat, India).

Todos los componentes indicados se almacenaron hasta su uso a temperatura ambiente (20-25 °C).

Los equipos de laboratorio utilizados fueron:

#### Determinación del tamaño de partícula

- MASTER SIZER MALVERN 2000
- Módulo: SCIROCCO

#### Diagrama SeDeM

- Balanza analítica Mettler Toledo AB104
- Balanza Mettler Toledo PB602 S-FACT
- Máquina de comprimir excéntrica Bonals
- Durómetro Schleuniger 5Y
- Embudo para deslizamiento y ángulo de reposo
- Soporte para el embudo
- Plantilla milimetrada
- Pie de rey

- Voluminómetro Schleuniger JV2000
- Vibrador de tamices CISA
- Estufa a  $105\text{ }^{\circ}\text{C} \pm 2\text{ }^{\circ}\text{C}$
- Tamices de luz de malla 0,355 mm, 0,212 mm, 0,100 mm y 0,050 mm
- Base de tamices y tapa
- Desecador con sílica gel
- Humectador en ambiente de  $76\% \text{ HR} \pm 2\%$

### **3.2.2. Métodos**

#### **3.2.2.1. Sistema de preformulación diagrama SeDeM**

El Método SeDeM se ha aplicado para evaluar:

1. La idoneidad del ingrediente activo y el excipiente para su compresión directa
2. La idoneidad de las mezclas en polvo para ser comprimidas directamente.

Para la evaluación se han definido 12 parámetros diferentes agrupados en 5 factores de incidencia en función de las características físicas del polvo y la funcionalidad del fármaco. El valor numérico de este factor de incidencia es el valor medio de los valores observados para cada parámetro asociado. Este valor se conoce como radio de incidencia medio. Los factores de incidencia medio son:

A. Factor de incidencia dimensional.

Este factor de incidencia afecta al tamaño del comprimido y a su capacidad de compactación. Además, estas pruebas se utilizan en el cálculo de otros índices matemáticos para la determinación del parámetro de compresibilidad.

Los parámetros asociados son:

- Densidad aparente (Da): El método utilizado se describe en la Sección 2.9.34 de la Farmacopea Europea (Eur Ph 10th edition, 2022).
- Densidad compactada (Dc): El método utilizado se describe en la Sección 2.9.34 de la Farmacopea Europea (Eur Ph 10th edition, 2022). El volumen considerado es el valor obtenido después de 1250 golpes o 2500 golpes utilizando una probeta con un cilindro graduado a 250, 100 o 25 ml.

#### B. Factor de incidencia de la compresibilidad.

Este factor de incidencia afecta a las características de compresibilidad del fármaco. Los parámetros asociados son:

- índice de esponjosidad (Ie): La porosidad entre partículas de la mezcla de polvo se calcula a partir de la siguiente ecuación:

$$Ie = \frac{Dc - Da}{Dc \times Da} \quad \text{Ecuación 1}$$

- Índice de Carr (IC): Este parámetro se calculó a partir de la densidad aparente (Da) y la densidad compactada (Dc), según la ecuación:

$$IC = \left( Dc - \frac{Da}{Dc} \right) * 100 \quad \text{Ecuación 2}$$

- Índice de cohesión (Icd): Este índice se determinó comprimiendo el polvo en una máquina de comprimir excéntrica. En primer lugar, se calculó la dureza media (N) de los comprimidos obtenidos donde se agregó un 3,5 % de la siguiente mezcla: talco 2,36 %, Aerosil ® 200, 0,14 % y estearato de magnesio 1,00 %.

#### C. Factor de incidencia de fluidez/flujo de polvo.

Este factor de incidencia indica la fluidez del fármaco en polvo cuando se comprime. Los parámetros asociados son:

- Relación de Hausner (IH): El método se describe en la Sección 2.9.34 de la Farmacopea Europea (Eur Ph 10th edition, 2022). Esto se calcula a partir de densidad aparente (Da) y de la densidad compactada (Dc), según la ecuación:

$$IH = \frac{D_c}{D_a}$$

Ecuación 3

- Ángulo de reposo ( $\alpha$ ): El método se describe en la Sección 2.9.36 de la Farmacopea Europea (Eur Ph 10th edition, 2022). Este es el ángulo del cono formado cuando el producto se pasa a través de un embudo con las siguientes dimensiones: altura 9,5 cm, diámetro superior del embudo 7,2 cm, diámetro interno en la parte inferior, extremo estrecho del embudo 1,8 cm. El embudo se coloca sobre un soporte a 20 cm por encima de la superficie de la mesa, centrado sobre una hoja de cuadrícula milimétrica en la que se dibujan dos líneas que se cruzan en el centro. Se tapa el embudo y se llena con el polvo hasta que quede al ras con el extremo superior del embudo cuando se alisa con una espátula. Se retira el tapón y se deja que el polvo caiga sobre la hoja milimétrica. Se miden los cuatro radios de la base del cono, cuya media es el valor ( $r$ ) y con un pie de rey la altura ( $h$ ), ver figura 3.1. Con estos datos se realizó el cálculo del ángulo de reposo, según la ecuación:

$$\tan(\alpha) = \frac{h}{r}$$

Ecuación 4

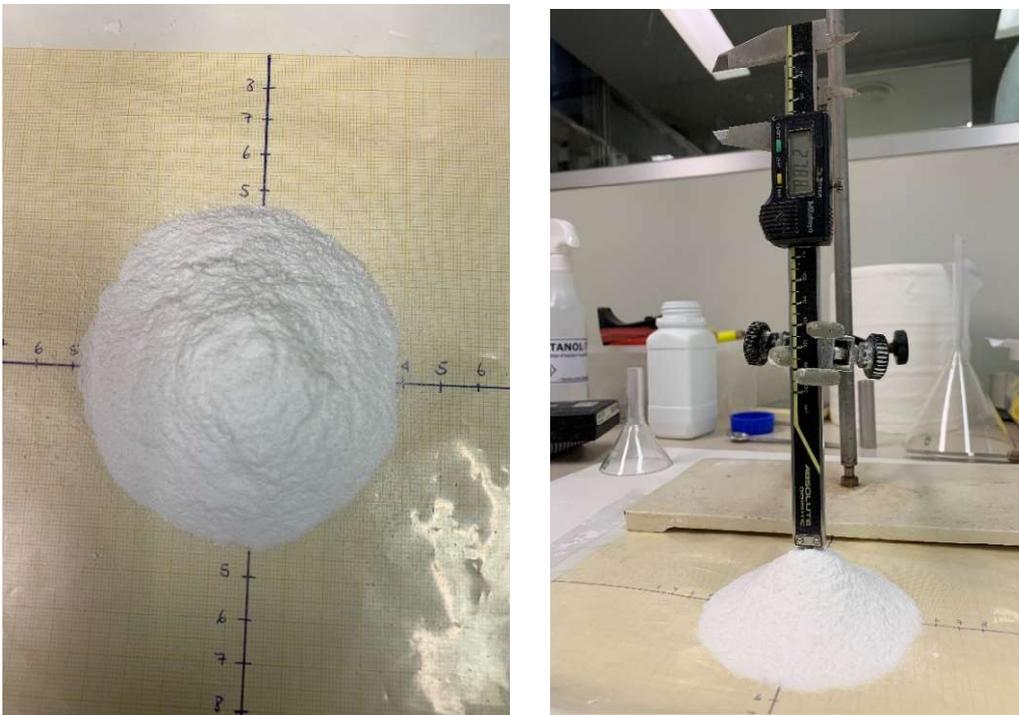


Figura 3.1. Derecha: amplitud de radio ( $r$ ), Izquierda: altura tomada con pie de rey ( $h$ )

- Tiempo de deslizamiento ( $t''$ ): El método se describe en la Sección 2.9.16 de la Farmacopea Europea (Eur Ph 10th edition, 2022). Se expresa en segundos y décimas de segundo por 100 gramos de muestra. El valor que se tomó fue el valor medio de tres medidas.

#### D. Factor de incidencia lubricidad/estabilidad.

Este factor de incidencia afecta la lubricidad y futura estabilidad de comprimidos. Los parámetros asociados son:

- Contenido en humedad (% HR): Se mide por el método descrito en la Sección 2.2.32 de la Farmacopea Europea (Eur Ph 10th edition, 2022). La muestra se seca en estufa a  $105\text{ }^{\circ}\text{C} \pm 2\text{ }^{\circ}\text{C}$ , durante un período de tres horas. Posteriormente la muestra se dejó enfriar 15 minutos en desecador.

- Higroscopicidad (% H): Determinación del porcentaje de aumento de peso de la muestra después de ser mantenida en un humidificador a una humedad relativa del 76 % ( $\pm 2\%$ ) y a temperatura ambiente ( $20 - 30\text{ }^{\circ}\text{C}$ ) durante 24 h.

#### E. Factor de incidencia Lubricidad/Dosificación.

Este factor de incidencia influye en la lubricidad y dosificación de los comprimidos. Los parámetros asociados son:

- Tamaño de partícula  $< 50\text{ }\mu\text{m}$  (% Pf): El tamaño de partícula se determina mediante la prueba de tamiz siguiendo el método general 2.9.12 de la Farmacopea Europea (Eur Ph 10th edition, 2022). El valor considerado es el % de partículas que pasan a través de un tamiz de 0,05 mm cuando se hace vibrar durante 10 minutos a velocidad 10 (vibrador CISA®).

- Índice de homogeneidad ( $I\theta$ ): Se calcula según el método general 2.9.12 de la Farmacopea Europea (Eur Ph 10th edition, 2022). Este parámetro considera la distribución de partículas obtenida por tamización de una muestra. Los tamices utilizados fueron los correspondientes a 0,355 mm, 0,212 mm, 0,100 mm y 0,050 mm. Se consideró una tamización a velocidad 10 (vibrador CISA®) durante 10 minutos.

Una vez obtenidos experimentalmente los valores de los parámetros de acuerdo con la metodología descrita (Diagrama SeDeM) estos se convirtieron a radios del diagrama aplicando las ecuaciones propuestas por (Suñé-Negre et al, 2005); (Pérez P et al, 2006); Suñé-Negre et al, 2008). Las cifras resultantes indicaron la capacidad del fármaco, en relación con cada factor de incidencia, para ser apto o no, en el proceso de compresión directa.

Para determinar si el fármaco es aceptable en su conjunto para la compresión directa en forma numérica, se calcularon los siguientes índices:

- Índice de perfil paramétrico (IPP). Este índice es el valor medio de todos los parámetros calculados. El límite de aceptabilidad es  $r \geq 5$ .
- Índice de buena compresión o *Good Compressibility Index* (GCI). Este índice se calcula a partir de la ecuación:

$$\text{GCI} = \text{IPP} \times f \quad \text{Ecuación 5}$$

donde f es el factor de confiabilidad que se calcula como:

$$f = \frac{\text{área del polígono}}{\text{área del círculo}} \quad \text{Ecuación 6}$$

El método SeDeM establece que la aceptabilidad debe ser  $\text{GCI} > 5$  para permitir un proceso de compresión directa.

Los diagramas SeDeM que se muestran en este trabajo fueron calculados e impresos con una hoja validada de Microsoft Excel® desarrollada por el Servicio de Desarrollo del Medicamento (SDM) ubicado en la Facultad de Farmacia y Ciencias de la Alimentación de la Universidad de Barcelona.

### 3.2.2.2. Espectroscopía de infrarrojo (IR)

El espectro de IR de carbamazepina se obtuvo según el método general de Farmacopea Europea para la espectroscopía de infrarrojo 2.2.24 (Eur Ph 10th edition, 2022).

El equipo utilizado fue un espectrofotómetro FTIR Perkin Elmer modelo 1600.

### 3.2.2.3. Difracción por Rayos X

El espectro RXD de carbamazepina se obtuvo mediante un difractómetro PANalytical X'Pert Pro MPD en configuración de haz convergente con espejo focalizador y geometría de transmisión. La muestra fue intercalada entre dos películas de poliéster de 3.6 micras de grosor.

Las condiciones experimentales fueron:

- Radiación: Cu K $\alpha$  radiation ( $\lambda = 1.5418 \text{ \AA}$ )
- Potencia de trabajo: 45 kV – 40 mA
- Detector: detector PIXcel configurado con una longitud de 3.347° 2 $\Theta$  exploraciones de 2 a 60° 2 $\Theta$
- Intervalo de barrido: 0.026° 2 $\Theta$  con una frecuencia de medida de 300 segundos por paso

### 3.2.2.4. Determinación del tamaño de partícula

El tamaño de partícula de carbamazepina (API) se determinó según el método general de Farmacopea Europea 2.9.31 (Eur Ph 10th edition, 2022), utilizando un MASTERSIZER 2000 (Malvern), con módulo para la determinación por vía húmeda (HYDRO).

Para la preparación de las muestras se tomaron aproximadamente 0,5 g de polvo, los cuales fueron dispersados en 50 mL de agua desionizada en presencia de dos gotas de tween 80. La suspensión fue agitada magnéticamente durante cinco minutos y sonicada durante un minuto a una amplitud del 60 %. La lectura y obtención de resultados se obtuvo tras un período de reposo de cinco minutos.

Las condiciones de ensayo fueron las siguientes:

- Materiales: como dispersante se utilizó agua (índice de refracción: 1,33)

- Ajustes del muestreador: agitador configurado a 2500 rpm
- Ciclos de medición: mediciones: 3, tiempo de medición: 6 s, instantáneas de medición: 6000, tiempo de fondo: 12 s, instantáneas de fondo: 12000.

El ensayo se realizó por triplicado para cada muestra analizada, siendo el resultado final la media de resultados.

### **3.3. Resultados y discusión**

#### **3.3.1. Identificación del polimorfo de carbamazepina**

La molécula de carbamazepina fue identificada mediante la obtención de los espectros de difracción de rayos X (DRX) y de infrarrojos (IR). Ambos espectros además permitieron constatar el tipo de polimorfo que se encontraba presente, así como concluir las características morfológicas de sus partículas.

El análisis de las muestras de tres lotes de carbamazepina por IR indicó la presencia de carbamazepina y en concreto la forma polimórfica III. En los espectros obtenidos se observó claramente la presencia de los tres picos identificativos del polimorfo III (Grzesiak et al., 2003), un primer pico sobre  $3466\text{ cm}^{-1}$ , un segundo pico sobre  $1677\text{ cm}^{-1}$  y un tercer pico a  $1386\text{ cm}^{-1}$  (ver figura 3.1).

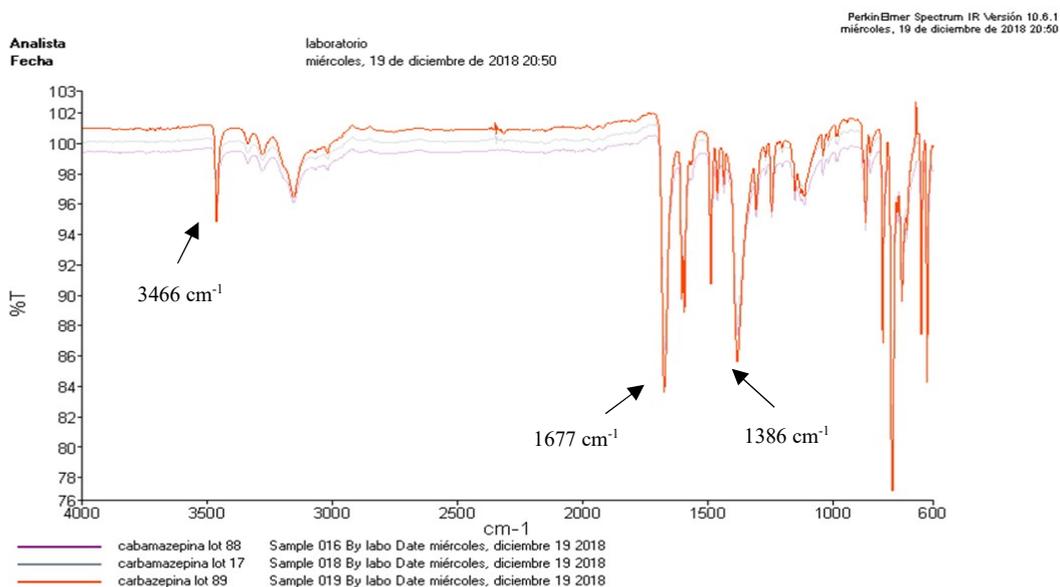


Figura 3.2. Espectros IR de tres lotes de carbamazepina (API) correspondientes a polimorfo III

Así mismo, mediante el análisis de tres muestras de carbamazepina por DRX, se confirmó la presencia de carbamazepina en su polimorfo III. La forma polimórfica III presenta cuatro puntos identificativos de  $2\theta$  en su espectro RX que se encontraron claramente identificados en el espectro obtenido (ver figura 3.2), valores 15.36, 19.56, 25.00 y 27.47 (Grzesiak et al., 2003).

Cabe destacar que el polimorfo III cristaliza según el sistema monoclinico (p-monoclinico), por lo que las partículas presentan una forma de prisma (Grzesiak, A.L. et al, 2003) (Yang et al., 2017). La afectación de este tipo de partícula sobre el índice de fluidez / flujo del polvo de carbamazepina (API) se consideró reflejado en el valor numérico obtenido.

Es poco probable que se dé un proceso de recristalización a temperatura ambiente por transición a otra de las formas polimórficas en estas condiciones por la alta estabilidad termodinámica de la forma III (Behme et al., 1991). Por ello, se consideró que el almacenamiento de la materia prima en condiciones ambientales no es un punto crítico que considerar en posteriores fases de desarrollo.

DRX lote 16CT000017

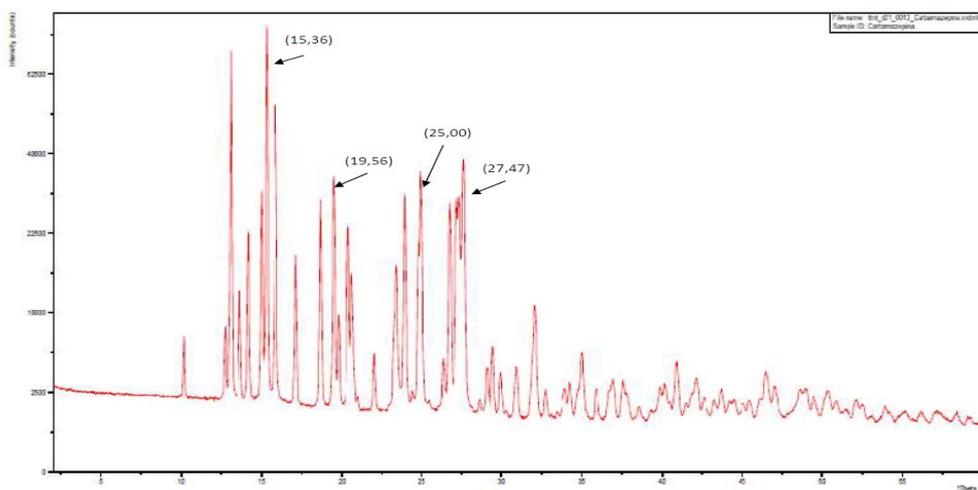


Figura 3.3. Espectro RXD de carbamazepina (API) correspondiente al polimorfo III

### 3.3.2. Estudio de la distribución del tamaño de partícula

El estudio sobre la distribución de partícula correspondiente a carbamazepina se realizó mediante la técnica de difracción laser en medio húmedo. Este ensayo determina el tamaño de partícula mediante la medición de la luz dispersada en diferentes ángulos por las partículas de una muestra al pasar por un haz de luz monocromático. Los datos

obtenidos son procesados matemáticamente para obtener el valor discreto de la partícula, basándose en que ésta es semejante a una esfera.

El tamaño partícula de carbamazepina (API) se determinó mediante el análisis de las muestras obtenidas de cinco lotes suministrados por un mismo proveedor. Los resultados obtenidos se muestran a continuación en la tabla 3.1 y en la figura 3.4 incluida en el apartado 3.5).

Tabla 3.1. Distribución de partícula obtenido en 3 lotes de carbamazepina (API)

Número de lote	d <sub>10</sub>	d <sub>50</sub>	d <sub>90</sub>
16CT000017	6,958	46,479	143,926
16CT000088	14,151	63,265	158,738
16CT000089	5,864	24,565	81,568

Las distribuciones de partícula obtenidas muestran ser de tipo mono dispersas donde los tamaños de partícula se encuentran distribuidos entre 5,864  $\mu\text{m}$  para las partículas finas y 383,169  $\mu\text{m}$  para las más gruesas (ver tabla 3.2).

Tabla 3.2. Valores medios e intervalos observados para cinco lotes de carbamazepina (API).

	Media ( $\mu\text{m}$ )	Intervalo ( $\mu\text{m}$ )
<b>d<sub>10</sub></b>	23,364	5,864 – 48,961
<b>d<sub>50</sub></b>	80,584	24,565 – 143,713
<b>d<sub>90</sub></b>	206,925	81,568 – 383,169

El tamaño de partícula resulta ser crítico tanto para las características farmacotécnicas (la uniformidad de masa de los comprimidos o la fluidez de las mezclas) como para las características propias del medicamento (disolución y biodisponibilidad). En relación con estos aspectos, los resultados obtenidos muestran un valor medio de d<sub>10</sub> de 23,364  $\mu\text{m}$  y un intervalo experimental de tamaño de partícula de 5,864 – 48,961  $\mu\text{m}$ . Los valores inferiores a 50  $\mu\text{m}$  para d<sub>10</sub> han sido identificados como un factor crítico en la fluidez de las mezclas. Un descenso en el tamaño de partícula fina conlleva un descenso en la capacidad de fluir, afectando a características como el índice de Hausner o en ángulo de reposo (Lumay et al., 2012); (Sun et al., 2010). En conclusión, los resultados obtenidos en d<sub>10</sub> muestran para carbamazepina (API) deficiencias de fluidez que podrían ser transmitidos posteriormente a la formulación de los comprimidos.

Así mismo, los valores de d<sub>50</sub> muestran un valor medio de 80,584  $\mu\text{m}$  con un intervalo experimental de tamaño de partícula de 24,565 – 143,713  $\mu\text{m}$ . D<sub>50</sub> actúa como referencia para el proceso de compresión de las mezclas, siendo deseable un valor D<sub>50</sub> situado dentro del intervalo 50 – 500  $\mu\text{m}$  para evitar problemas de adherencia o electrostática (Leane, M. et al., 2015). Carbamazepina (API) mostró valores de D<sub>50</sub> dentro de esta especificación, aunque algunos lotes suministrados por el proveedor, como puede observarse en el lote 16CT000089, pueden encontrarse valores inferiores a los esperados.

En conclusión, la distribución de tamaños de partículas de carbamazepina (API) indicó que el fármaco presenta problemas de fluidez y compresibilidad por lo que debería aplicarse una mejora de estas características. No obstante, la distribución del tamaño de partícula observado podría ser adecuado en términos de disolución en comprimidos bucodispersables donde el principio activo se encuentra disponible rápidamente.

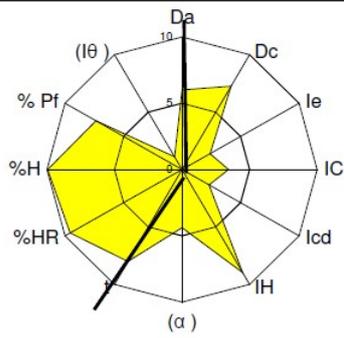
### **3.3.3. Caracterización de carbamazepina (API). Aplicación diagrama SeDeM**

Carbamazepina (API) fue caracterizada mediante el sistema de preformulación SeDeM con el fin de determinar si la molécula era apta para procesos de compresión directa. Las deficiencias para poder aplicar este tipo de compresión fueron identificadas y establecidas como parámetros críticos.

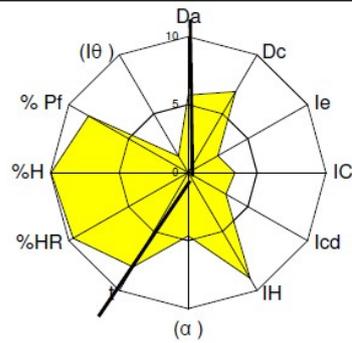
Estudios de preformulación realizados anteriormente por otros investigadores demostraron que el fármaco era apto para intervenir en dichos procesos (Campiñez et al., 2016). No obstante, hasta el momento no se ha desarrollado ninguna fórmula partiendo de los datos ofrecidos por el sistema de preformulación SeDeM.

Las conclusiones obtenidas en el estudio de distribución de partículas dieron como punto de partida la observación de posibles deficiencias en la capacidad de fluidez y de compresión del fármaco. En las tablas 3.3, 3.4, 3.5, 3.6 y 3.7 se muestran los resultados obtenidos tras la caracterización de los lotes 16CT000017, 16CT000088 y 16CT000089. La representación gráfica de los resultados se muestra en la figura 3.3. Los tres lotes fueron suministrados por un mismo proveedor y se consideró un total de tres réplicas para su caracterización.

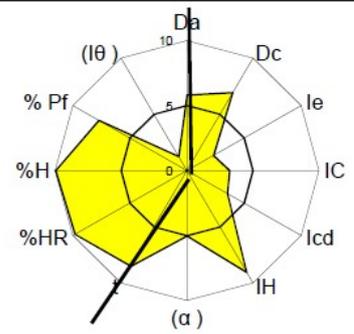
**Carbamazepina Lote 16CT000017**



**Ensayo 1**

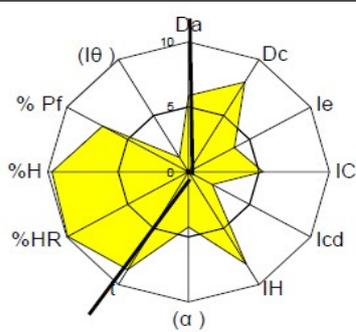


**Ensayo 2**

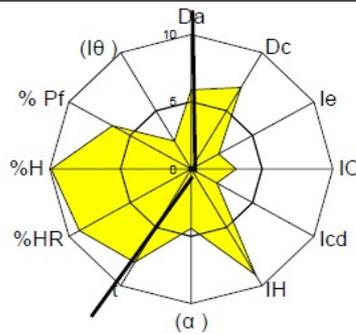


**Ensayo 3**

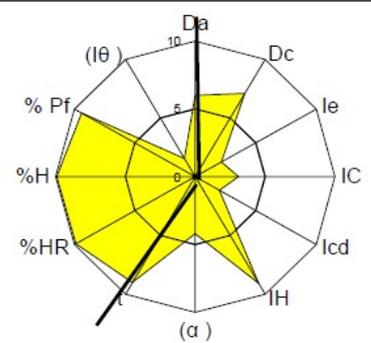
**Carbamazepina Lote 16CT000088**



**Ensayo 1**

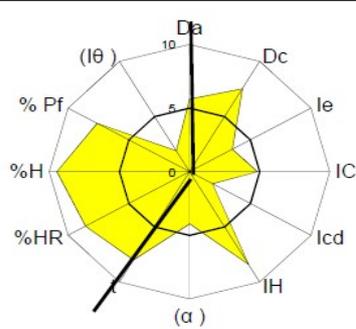


**Ensayo 2**

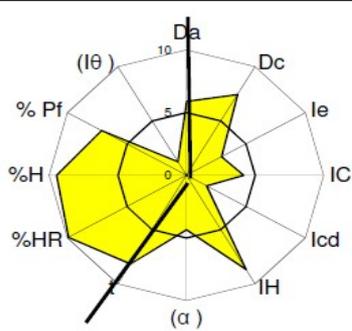


**Ensayo 3**

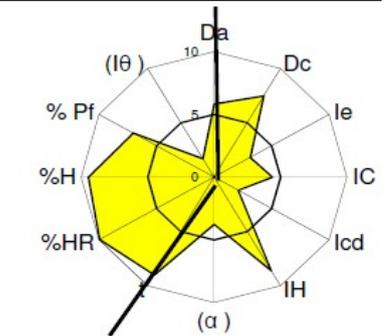
**Carbamazepina Lote 16CT000089**



**Ensayo 1**



**Ensayo 2**



**Ensayo 3**

Figura 3.4. Diagramas SeDeM de las tres réplicas de los lotes de carbamazepina ensayados

Tabla 3.3. Valores medios obtenidos para los parámetros y factores de incidencia de los lotes de carbamazepina (API) ensayados

Parámetro	Símbolo	16CT000017 Media de radios (r)	16CT000088 Media de radios (r)	16CT000089 Media de radios (r)	Incidencia	16CT000017 Incidencia media	16CT000088 Incidencia media	16CT000089 Incidencia media	Incidencia media global
Densidad aparente	Da	5,84	5,92	5,81	Dimensiones	6,44	6,64	6,65	6,58
Densidad compactada	Dc	7,02	7,36	7,57					
Índice de esponjosidad	Ie	2,39	2,71	3,21	Compresibilidad	2,92	2,86	3,19	2,99
Índice de Carr	IC	3,36	3,85	4,46					
Índice de cohesividad	Icd	3,00	2,01	1,88					
Índice de Hausner	IH	8,99	8,79	8,70	Deslizamiento / Fluidez	7,28	7,21	7,01	7,12
Angulo de reposo	$\alpha$	4,69	4,28	4,06					
Tiempo de deslizamiento	t''	8,17	8,56	8,39					
Contenido en humedad	%HR	9,67	9,65	9,48	Lubrificación / Estabilidad	9,81	9,75	9,47	9,68
Higroscopicidad	%H	9,95	9,84	9,46					
Partículas finas (< 50 $\mu\text{m}$ )	%Pf	7,80	7,63	7,26	Dosificación / Lubrificación	4,53	4,69	4,44	4,55
Índice de homogeneidad	I $\theta$	1,25	1,75	1,62					
					IGC:	5,72	5,74	5,68	5,72

El factor de incidencia dimensión muestra la capacidad de apilamiento que presenta el polvo de carbamazepina (API). El valor medio de radio del parámetro densidad compactada fue de 7,32 con un valor de incidencia global medio de 6,58, valor superior al 5,0 de radio establecido por el sistema SeDeM. Los valores experimentales obtenidos mostraron de forma repetitiva, para los tres lotes ensayados, una buena capacidad de apilamiento. Tras aplicación del correspondiente análisis estadístico, se comprobó que no hay diferencias significativas entre los 3 lotes.

El factor de incidencia deslizamiento y fluidez describe la capacidad de fluir del polvo durante el proceso de compresión, por lo que es indicativo de su capacidad de movimiento del polvo durante el proceso de compresión. Para este factor los valores experimentales observados fueron adecuados, con un valor medio de incidencia media global de 7,12. No obstante de este valor favorable, el parámetro ángulo de reposo presentó un valor de radio medio de 4,34 valor inferior a 5,0 que es el recomendado por el sistema SeDeM. El valor observado concuerda con los valores de  $d_{10}$  encontrados. Las partículas finas actuarían disminuyendo el poder deslizante de carbamazepina (API) por acción de las fuerzas de adhesión o electrostáticas. Para la mejora de este parámetro debería introducirse, al desarrollar la fórmula, algún regulador de fluidez. La mezcla de reguladores del flujo establecida de forma estándar en el sistema SeDeM podría ser efectiva por presentar en su composición talco y Aerosil® (dióxido de silicio coloidal).

El factor de incidencia lubricación / estabilidad estaría relacionado con el anterior índice por concluir el grado de lubricación y estabilidad en el tiempo del polvo ensayado. Los resultados obtenidos mostraron un valor de incidencia media de 9,68, con valores medios de radio para la humedad del polvo de 9,60 y de 9,75 para la higroscopicidad. De los valores de humedad observados se concluye que la disminución en la capacidad de deslizamiento del polvo no se pudo relacionar con una excesiva humedad presente en el polvo del principio activo, por lo que puede descartarse la adición de un paso de secado de carbamazepina durante el proceso de formulación.

Los valores observados de higroscopicidad en la carbamazepina (API) llevaron a la conclusión de que los comprimidos obtenidos presentaran una buena estabilidad debido a la baja capacidad de captar agua que presenta el fármaco. Esta característica de

carbamazepina (API) es de interés al realizar la valoración del fármaco en la formulación de comprimidos bucodispersables.

Por el contrario, el factor de incidencia compresibilidad mostró los resultados experimentales más desfavorables. Los valores obtenidos presentaron un valor de incidencia media global de 2,99. Los valores medios de índice de esponjosidad, índice de Carr y índice de cohesividad fueron respectivamente 2,77, 3,89 y 2,30. Los resultados mostraron una deficiencia en estos tres parámetros, en especial en los parámetros correspondientes a la esponjosidad y a la cohesividad. La presencia de partículas poco voluminosas generó una matriz poco esponjosa que no permitió la correcta formación de las fuerzas de cohesión del comprimido. Así mismo, a pesar de presentar valores de densidad aparente y compactada cercanos (ver tabla 3.3), el índice de Carr resultó presentar una compresibilidad de justa a pasable (Wells, J., 2005). Ante estos valores se concluye la necesidad mejorar este factor de incidencia mediante la adición compensatoria de un excipiente cuyo valor de factor de incidencia sea superior a 5,0 tal y como se describe en el sistema de preformulación diagrama SeDeM.

Por otra parte, el factor de incidencia dosificación / lubricación presentó un valor de incidencia media global inferior a 5,0. Este factor se relaciona con la capacidad del polvo a presentar una uniformidad de dosis adecuada. De los valores experimentales obtenidos se concluyó que el polvo de carbamazepina presentaba, para los tres lotes ensayados, una amplia distribución de tamaño de partículas. Los porcentajes de retención observados fueron mayores en los tamices de 0,355 y 0,212 mm observándose una retención media del 18,43 % en los tamices de 0,050 y < 0,050 mm (ver tablas 3.4). A la vista de los resultados obtenidos el polvo de carbamazepina (API) puede ser clasificado como un polvo moderadamente fino según el método general 2.9.12 de la Farmacopea Europea (Eur Ph 10th edition, 2022). Para asegurar su correcta dosificación en la matriz de compresión debería reducirse la variabilidad del tamaño de partícula de la mezcla a comprimir, asegurando que los valores inferiores de tamaño de partícula sean superiores a 50  $\mu\text{m}$ .

Tabla 3.4. Valores de retención en tamiz de los tres lotes de carbamazepina ensayados

	16CT000017			16CT000088			16CT000089		
Luz de tamiz (mm)	Ensayo 1 (%)	Ensayo 2 (%)	Ensayo 3 (%)	Ensayo 1 (%)	Ensayo 2 (%)	Ensayo 3 (%)	Ensayo 1 (%)	Ensayo 2 (%)	Ensayo 3 (%)
0,355	36,54	40,90	40,26	41,30	33,60	40,78	23,68	36,71	29,20
0,212	20,92	26,20	15,23	27,12	43,30	32,60	39,80	31,70	36,25
0,100	20,82	16,30	27,50	5,28	11,78	15,55	12,14	14,44	14,20
$\Sigma$	78,28	83,40	82,99	73,70	88,68	88,94	75,63	82,61	79,65
0,050	13,61	11,60	11,67	7,36	5,43	4,26	17,21	12,34	13,09
< 0,050	8,11	5,00	5,34	18,94	5,89	6,80	7,16	4,81	7,25
$\Sigma$	21,72	16,60	17,01	26,30	11,32	11,06	24,37	17,15	20,34

Por lo que, conjuntamente a la compensación del factor de incidencia de compresibilidad, debería realizarse en paralelo una mejora del parámetro índice de homogeneidad como compensación secundaria. La mejora conjunta de estos dos factores de incidencia incrementaría la capacidad de una formulación de carbamazepina para ser comprimida por compresión directa preservando la uniformidad de dosis de los comprimidos.

El cálculo del índice de buena compresión (IGC) resultó ser, para los tres lotes ensayados, de 5,72, 5,74 y 5,68. Todos ellos superan el criterio de aceptación establecido por el sistema SeDeM de 5,0. En conclusión, el polvo de carbamazepina podría ser comprimido por compresión directa por sí misma, aunque presenta evidentes problemas de compresibilidad que deben ser compensadas con la adición del excipiente más adecuado.

### **3.4. Conclusiones parciales obtenidas en el capítulo 3**

1. La identificación realizada mediante las técnicas de IR y DRX, sobre los lotes suministrados por el proveedor, confirmó que la forma polimórfica presente era la

forma III de carbamazepina. Esta forma es la que presenta mayor estabilidad termodinámica y la de mayor interés clínico y para el desarrollo de formas farmacéuticas.

2. Los tamaños de partícula presentaron una distribución de tipo monodisperso. La fracción de partículas finas ( $D_{10}$ ), debido a los bajos valores observados, permite valorar que la capacidad de fluir del fármaco puede encontrarse afectada. Así mismo, los valores de  $D_{50}$  encontrados indicaron posibles deficiencias durante la compresión de carbamazepina en aquellos lotes con mayor número de finos que acerquen los valores de  $D_{50}$  a tamaños de 50  $\mu\text{m}$ . No obstante, los valores de distribución de partícula podrían ser adecuados en términos de disolución del fármaco en comprimidos bucodispersables.

3. La caracterización de carbamazepina (API) mediante el sistema de preformulación SeDeM permitió identificar los siguientes puntos críticos del fármaco frente a procesos de compresión directa:

- El factor de incidencia de compresibilidad presentó valores de esponjosidad, de cohesividad y de índice de Carr desfavorables. De los resultados obtenidos se concluyó que este factor de incidencia debe de ser compensado de forma prioritaria mediante la adición de excipientes.

- El factor de incidencia de dosificación / lubricación debido a la amplia distribución de tamaño de partícula se consideró como un polvo clasificado como moderadamente fino. Este resultado refuerza la conclusión obtenida tras la determinación de la distribución del tamaño de partícula. Por ello, es necesario ajustar la variabilidad del tamaño de partícula para evitar una deficiente carga de la matriz durante el proceso de compresión.

No obstante, de presentar estas deficiencias, carbamazepina (API) presentó un índice de buena compresión medio de 5,71. Este resultado permitió concluir que carbamazepina (API) podría comprimirse por compresión directa. De los resultados obtenidos también se concluyó que el fármaco debe de ser compensado con un excipiente o mezcla de estos ya que presenta evidentes deficiencias en compresibilidad y fluidez.

### 3.5. Material adicional

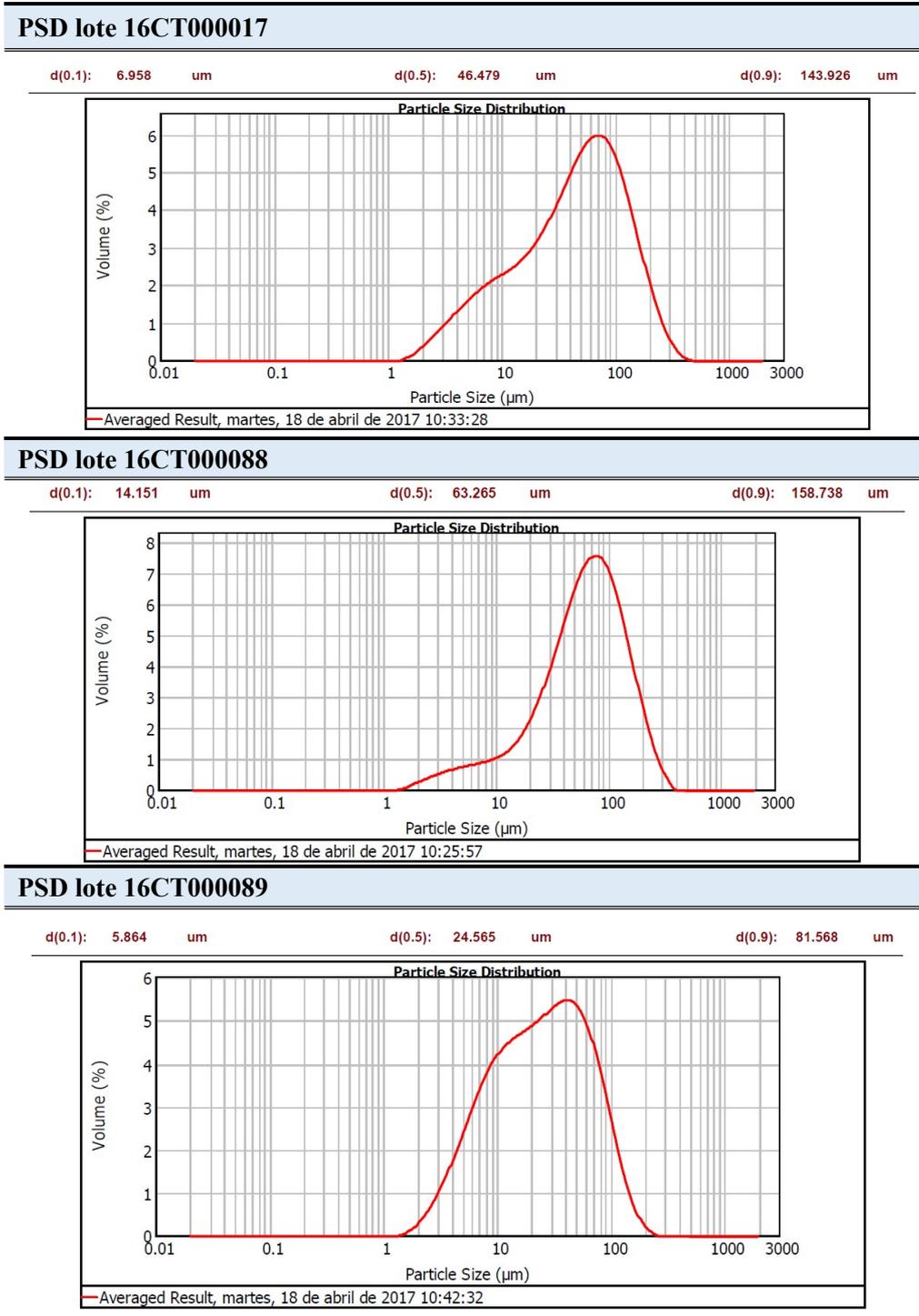
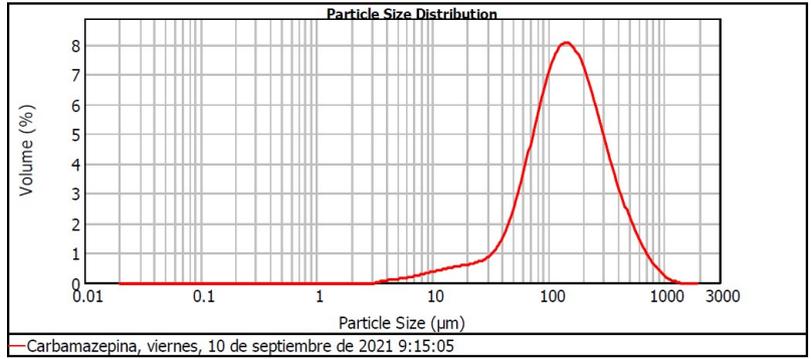


Figura 3.5. Distribución de partícula de los cinco lotes de carbamazepina (API) ensayados

**PSD lote 19CT00002**

d(0.1): 48.961 um                      d(0.5): 143.713 um                      d(0.9): 383.169 um



**PSD lote 19CT00003**

d(0.1): 40.887 um                      d(0.5): 124.897 um                      d(0.9): 267.222 um

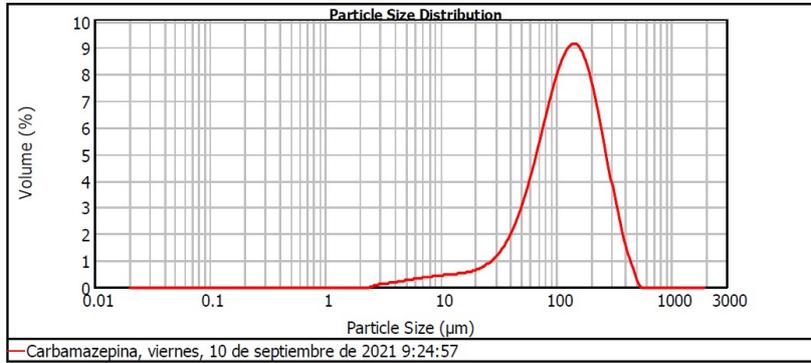


Figura 3.6. Distribución de partícula de los cinco lotes de carbamazepina (API) ensayados

Tabla 3.5. Resultados obtenidos en las tres réplicas del lote 16CT000017 de carbamazepina (API)

Parámetro	Símbolo	SeDeM 1	(r)	SeDeM 2	(r)	SeDeM 3	(r)	(r) media	Incidencia	Incidencia media
Densidad aparente	Da	0,60	6,01	0,57	5,71	0,58	5,81	5,84	Dimensiones	6,44
Densidad compactada	Dc	0,73	7,26	0,69	6,88	0,69	6,93	7,02		
Índice de esponjosidad	Ie	0,29	2,38	0,30	2,48	0,28	2,32	2,39	Compresibilidad	2,92
Índice de Carr	IC	17,22	3,44	17,01	3,40	16,16	3,23	3,36		
Índice de cohesividad	Icd	46,20	2,31	63,20	3,16	70,80	3,54	3,00		
Índice de Hausner	IH	1,21	8,96	1,21	8,98	1,19	9,04	8,99	Deslizamiento / Fluidez	7,28
Angulo de reposo	$\alpha$	28,08	4,38	26,72	4,66	24,86	5,03	4,69		
Tiempo de deslizamiento	t''	4,00	8,00	4,00	8,00	3,00	8,50	8,17		
Contenido en humedad	%HR	0,44	9,56	0,36	9,64	0,20	9,80	9,67	Lubricación / Estabilidad	9,81
Higroscopicidad	%H	0,11	9,95	0,10	9,95	0,09	9,96	9,95		
Partículas finas (< 50 $\mu$ m)	%Pf	13,21	7,36	8,28	8,34	11,43	7,71	7,80	Dosificación / Lubricación	4,53
Índice de homogeneidad	I $\theta$	0,00	1,10	0,00	1,40	0,00	1,25	1,25		
<b>IGC</b>		5,61		5,76		5,80		-	<b>IGC global</b>	5,72

Tabla 3.6. Resultados obtenidos en las tres réplicas del lote 16CT000088 de carbamazepina (API)

Parámetro	Símbolo	SeDeM 1	(r)	SeDeM 2	(r)	SeDeM 3	(r)	(r) Media	Incidencia	Incidencia media
Densidad aparente	Da	0,587	5,87	0,589	5,89	0,600	6,00	5.92	Dimensiones	6,64
Densidad compactada	Dc	0,798	7,98	0,700	7,00	0,710	7,10	7.36		
Índice de esponjosidad	Ie	0,450	3,75	0,269	2,24	0,258	2,15	2.71	Compresibilidad	2,86
Índice de Carr	IC	26,441	5,29	15,857	3,17	15,493	3,10	3.85		
Índice de cohesividad	Icd	38,800	1,94	41,800	2,09	40,000	2,00	2.01		
Índice de Hausner	IH	1,359	8,21	1,188	9,06	1,183	9,09	8.79	Deslizamiento / Fluidez	7,21
Angulo de reposo	$\alpha$	28,824	4,24	27,948	4,41	28,991	4,20	4.28		
Tiempo de deslizamiento	t''	2,667	8,67	4,000	8,00	2,000	9,00	8.56		
Contenido en humedad	%HR	0,070	9,93	0,859	9,14	0,115	9,89	9.65	Lubricación / Estabilidad	9,75
Higroscopicidad	%H	0,587	9,71	0,196	9,90	0,159	9,92	9.84		
Partículas finas (< 50 $\mu\text{m}$ )	%Pf	14,712	7,06	17,796	6,44	3,021	9,40	7.63	Dosificación / Lubricación	4,69
Índice de homogeneidad	I0	0,003	1,30	0,005	2,40	0,003	1,55	1.75		
<b>IGC</b>		5,87		5,53		5,82		-	<b>IGC global</b>	5,74

Tabla 3.7. Resultados obtenidos en las tres réplicas del lote 16CT000089 de carbamazepina (API)

Parámetro	Símbolo	SeDeM 1	(r)	SeDeM 2	(r)	SeDeM 3	(r)	(r) media	Incidencia	Incidencia media
Densidad aparente	Da	0,57	5,71	0,59	5,89	0,58	5,83	5,81	Dimensiones	6,65
Densidad compactada	Dc	0,76	7,53	0,74	7,44	0,75	7,74	7,57		
Índice de esponjosidad	Ie	0,42	3,53	0,35	2,95	0,38	3,14	3,21	Compresibilidad	3,19
Índice de Carr	IC	24,17	4,83	20,53	4,17	21,95	4,39	4,46		
Índice de cohesividad	Icd	37,60	1,88	33,50	1,66	41,80	2,09	1,88		
Índice de Hausner	IH	1,32	8,41	1,26	8,89	1,28	8,80	8,70	Deslizamiento / Fluidez	7,01
Angulo de reposo	$\alpha$	29,55	4,09	28,27	4,35	31,25	3,75	4,06		
Tiempo de deslizamiento	t''	4,00	8,00	3,66	8,17	2,00	9,00	8,39		
Contenido en humedad	%HR	1,44	8,56	0,07	9,93	0,05	9,95	9,48	Lubricación / Estabilidad	9,47
Higroscopicidad	%H	1,07	9,46	1,07	9,46	1,07	9,46	9,46		
Partículas finas (< 50 $\mu\text{m}$ )	%Pf	11,95	7,61	14,27	7,15	14,85	7,03	7,26	Dosificación / Lubricación	4,44
Índice de homogeneidad	I $\theta$	0,00	1,90	0,00	1,25	0,00	1,70	1,62		
<b>IGC</b>		5,67		5,64		5,74		-	<b>IGC global</b>	5,68



**CAPÍTULO 4. EXCIPIENTES CANDIDATOS PARA LA  
FORMULACIÓN DE COMPRIMIDOS BUCODISPERSABLES DE  
CARBAMAZEPINA: SU CARACTERIZACIÓN MEDIANTE EL  
SISTEMA DE PREFORMULACIÓN DIAGRAMA SEDEM**

#### **4.1. Introducción**

La caracterización de la carbamazepina (API) mediante el sistema de preformulación diagrama SeDeM mostró un principio activo cuyas características generales permiten su compresión ya que presentó un Índice de Buena Compresión superior a 5 (CAPÍTULO 3). Este valor, según el sistema de preformulación diagrama SeDeM, es favorable para poder procesar este principio activo por compresión directa.

No obstante, un análisis más estrecho de sus características demostró una deficiencia en el factor de incidencia de compresibilidad, el cual no superó un valor de radio igual a 3. Ante estos resultados y según el método de pre-formulación utilizado fue necesario realizar la búsqueda de un excipiente mayoritario que actúe compensando dicha deficiencia (Suñe et al., 2008).

Anteriores trabajos realizados por Aguilar et al (Aguilar et al., 2009) demostraron la idoneidad del método establecido por el sistema SeDeM para la correcta caracterización de excipientes tanto diluyentes como disgregantes. Dicha caracterización permitió ya la validación del método con la obtención de comprimidos bucodispersables viables de ibuprofeno (Aguilar et al, 2012) o ibuprofeno pediátrico (Sipos et al., 2017).

En el presente capítulo se describe la caracterización de diferentes excipientes de uso habitual en comprimidos bucodispersables, considerando diferentes tipologías.

Como objetivos del presente capítulo, se establecieron:

- Caracterización de diferentes excipientes mediante el sistema de preformulación diagrama SeDeM.
- Concluir qué excipientes candidatos son los más favorables para la compensación de las deficiencias de compresibilidad de la carbamazepina, considerando independientemente si son coprocesados o no coprocesados.

## 4.2. Materiales y métodos

### 4.2.1. Materiales

Los excipientes que fueron seleccionados como candidatos para esta parte de la pre-formulación de los comprimidos de carbamazepina se muestran a continuación, en la tabla 4.1.

Tabla 4.1.- Relación excipientes seleccionados para la formulación de comprimidos bucodispersables de carbamazepina

Excipiente	Composición	Proveedor	Función
EXCIPRESS GR150 <sup>®</sup>	Lactosa monohidrato	ARMOR PHARMA Loudéac, Francia	Diluyente
GALEN IQ 721 <sup>®</sup>	Isomaltosa Aglomerada	BENEO GmbH Mannheim, Alemania	Diluyente
PARTEK M200 <sup>®</sup>	Manitol	MERCK Darmstadt, Alemania	Diluyente
PEARLITOL 200 SD <sup>®</sup>	Manitol	ROQUETTE LAISA ESPAÑA Valencia, España	Diluyente
VIVAPUR 105 <sup>®</sup>	Celulosa microcristalina	JRS PHARMA Rosenberg, Alemania	Diluyente
VIVAPUR 200 XLM <sup>®</sup>	Celulosa microcristalina	JRS PHARMA Rosenberg, Alemania	Diluyente
VIVAPUR 301 <sup>®</sup>	Celulosa microcristalina	JRS PHARMA Rosenberg, Alemania	Diluyente
EMDEX <sup>®</sup>	Glucosa Monohidrato + Polisacáridos del almidón	JRS PHARMA Rosenberg, Alemania	Diluyente coprocesado
PROSOLV SMCC50 <sup>®</sup>	Celulosa microcristalina+SIO <sub>2</sub>	JRS PHARMA Rosenberg, Alemania	Diluyente coprocesado
PROSOLV SMCC90 <sup>®</sup>	Celulosa microcristalina+SIO <sub>2</sub>	JRS PHARMA Rosenberg, Alemania	Diluyente coprocesado
CARMELLOSA CALCIUM ECG-505 <sup>®</sup>	Carmelosa Calcio	NICHIRIN CHEMICAL INDUSTRIES LTD Hyogo, Japón	Disgregante

<b>Excipiente</b>	<b>Composición</b>	<b>Proveedor</b>	<b>Función</b>
DISOLCEL STANDARD®	Croscarmelosa Sódica	MINGTAI CHEMICAL Taoyuan, Taiwán	Disgregante
GLYCOLYS®	Glicolato Sódico de Almidón	ROQUETTE LAISA ESPAÑA Valencia, España	Disgregante
GLYCOLYS LOW PH®	Glicolato Sódico de Almidón	ROQUETTE LAISA ESPAÑA Valencia, España	Disgregante
LHPC LH11®	Hidroxiopropilcelulosa baja sustitución	SHINETSU Tokyo, Japón	Disgregante
LHPC NBD 022®	Hidroxiopropilcelulosa baja sustitución	SHINETSU Tokyo, Japón	Disgregante
LYCATAB C®	Almidón parcial pregelatinizado	ROQUETTE LAISA ESPAÑA Valencia, España	Disgregante
SOLUTAB EDP®	Croscarmelosa	ROQUETTE LAISA ESPAÑA Valencia, España	Disgregante
VIVAPHARM PVPPXL®	Crospovidona tipo A	JRS PHARMA Rosenberg, Alemania	Disgregante
VIVAPHARM PVPPXL10®	Crospovidona tipo B	JRS PHARMA Rosenberg, Alemania	Disgregante
VIVASOL GF®	Croscarmelosa Sódica	JRS PHARMA Rosenberg, Alemania	Disgregante
VIVASOL SF 200®	Croscarmelosa Sódica	JRS PHARMA Rosenberg, Alemania	Disgregante
PARTEK ODT®	D-Manitol + Crospovidona Sódica	MERCK Darmstadt, Alemania	Disgregante coprocesado
PROSOLV ODT®	Celulosa microcristalina + Manitol+ SIO2 + Fructosa + crospovidona	JRS PHARMA Rosenberg, Alemania	Disgregante coprocesado

La formulación de los comprimidos para la determinación del parámetro de cohesividad consideró los excipientes indicados en la tabla 4.2.

Tabla 4.2.- Relación de excipientes utilizados en la preparación de la mezcla de excipientes reguladores de fluidez que fueron utilizados en la determinación del parámetro de cohesión.

Excipiente	Proveedor	Función
Talco	Fagron Barcelona, España	Lubricantes
Aerosil® (dióxido de silicio coloidal)	Fagron Barcelona, España	Lubricantes
Estearato de magnesio	Fagron Barcelona, España	Lubricantes

Los materiales para el desarrollo de los distintos ensayos son los indicados en el apartado 3.2.1.

#### 4.2.2. Métodos

Para la caracterización de los excipientes se utilizó el sistema de preformulación diagrama SeDeM. Las características del método fueron ya descritas en el apartado 3.2.2.1 del capítulo 3.

#### 4.3. Resultados y discusión

Los excipientes analizados, en el presente estudio de preformulación, fueron seleccionados considerando tanto su uso común en el diseño de comprimidos bucodispersables como sus características galénicas teóricas. La caracterización mediante el sistema de preformulación SeDeM aportó una información precisa sobre sus propiedades de compresibilidad y fluidez mostrando su capacidad a ser comprimidos por sí mismos en un proceso de compresión directa (Aguilar et al., 2009).

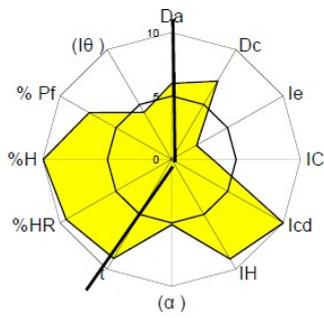
Así mismo, los resultados obtenidos fueron la base para poder concluir su capacidad compensatoria (Aguilar et al., 2012) al formularlos en mezclas para compresión directa juntamente con la carbamazepina (API). Las deficiencias intrínsecas de la carbamazepina (API) necesarias de ser compensadas fueron descritas en el capítulo 3 y se muestran resaltadas en la tabla 4.3.

Tabla 4.3.- Resultados medios observados tras la caracterización de carbamazepina (API) tras aplicación del sistema de preformulación diagrama SeDeM

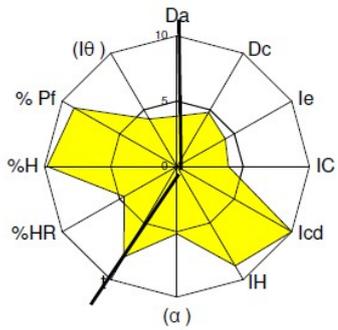
Dimensiones	Compresibilidad	Deslizamiento / Fluidez	Lubricación / Estabilidad	Dosificación / Lubricación
6,58	<b>2,99</b>	7,12	9,68	<b>4,55</b>

#### 4.3.1. Caracterización de excipientes con función de diluyente mediante diagrama SeDeM

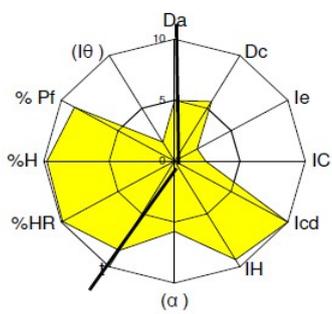
La formulación de comprimidos bucodispersables presenta, de forma habitual, la utilización entre sus componentes de excipientes con función de diluyentes tanto de tipo celulósicos (celulosa microcristalina) como no celulósicos (manitol, lactosa e isomaltosa) (Al-Khattawi et al., 2013), (Jivraj et al., 2000). Sus propiedades físicas los convierten en buenos candidatos para compensar la baja incidencia que presenta la carbamazepina en el parámetro de compresibilidad. El resultado de su caracterización se muestra a continuación en la tabla 4.4 y figura 4.1.



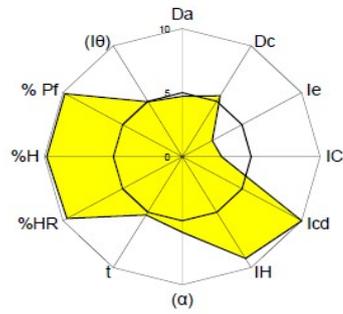
**EXCIPRESS GR150<sup>®</sup>**  
**(Lactosa monohidrato)**



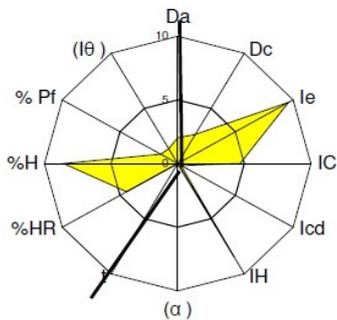
**GALEN IQ 721<sup>®</sup>**  
**(Isomaltosa Aglomerada)**



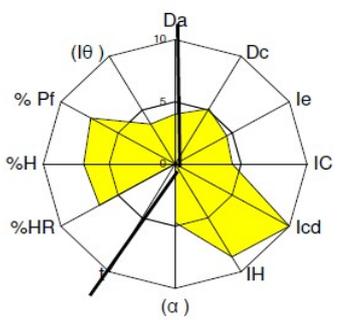
**PARTEK M200<sup>®</sup>**  
**(Manitol)**



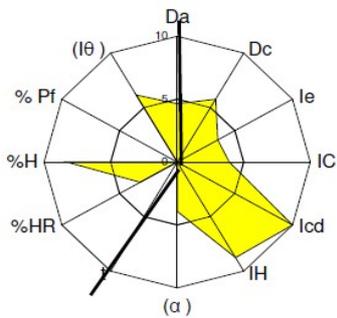
**PEARLITOL 200 SD<sup>®</sup>**  
**(Manitol)**



**VIVAPUR 105<sup>®</sup>**  
**(Celulosa microcristalina)**



**VIVAPUR 200 XLM<sup>®</sup>**  
**(Celulosa microcristalina)**



**VIVAPUR 301<sup>®</sup>**  
**(Celulosa microcristalina)**

Figura 4.1.- Diagramas SeDeM de los excipientes diluyentes seleccionados para la formulación de comprimidos bucodispersables de carbamazepina

Tabla 4.4.- Valores obtenidos en la caracterización de los excipientes diluyentes seleccionados para la formulación de comprimidos bucodispersables de carbamazepina

Excipiente	Parámetros (r)												Media de incidencia					Índices		
	Da	Dc	Ie	IC	Icd	IH	(a)	t"	%HR	%H	%pf	(IO)	Dim	Comp	Deslizamiento /Fluidez	Lubricación /Estabilidad	Dosificación /Lubrificación	IP	IPP	IGC
EXCIPRESS GR150® (Lactosa monohidrato)	6,00	7,14	2,22	3,19	10,00	9,05	5,14	9,00	9,46	9,98	7,39	4,30	6,57	5,14	7,73	9,72	5,85	0,75	6,91	6,57
GALEN IQ 721® (Isomaltosa Aglomerada)	3,85	4,78	4,21	3,89	10,00	8,79	5,16	8,00	4,61	9,81	8,97	4,20	4,32	6,03	7,32	7,21	6,58	0,50	6,36	6,05
PARTEK M200® (Manitol)	4,97	5,64	1,99	2,38	10,00	9,33	5,77	8,45	9,89	9,76	8,84	1,80	5,31	4,79	7,85	9,83	5,32	0,67	6,57	6,25
PEARLITOL 200 SD® (Manitol)	4,72	5,50	2,52	2,85	10,00	9,17	5,90	5,25	9,66	9,84	9,84	4,95	5,11	5,12	6,77	9,75	7,40	0,67	6,68	6,36
VIVAPUR 105® (Celulosa microcristalina)	2,03	2,65	9,61	4,68	0,30	8,48	0,02	0,00	4,43	8,57	1,47	1,35	2,34	4,86	2,83	6,50	1,41	0,25	3,63	3,46
VIVAPUR 200 XLM® (Celulosa microcristalina)	4,01	5,12	4,51	4,34	10,00	8,62	4,70	0,00	6,64	6,93	7,40	3,70	4,57	6,28	4,44	6,78	5,55	0,50	5,50	5,23
VIVAPUR 301® (Celulosa microcristalina)	4,64	5,77	3,52	3,92	10,00	8,78	3,91	0,00	3,20	8,31	0,00	6,15	5,21	5,81	4,23	5,75	3,08	0,42	4,85	4,62

Los resultados obtenidos para los excipientes basados en la celulosa microcristalina muestran, para el parámetro de incidencia de compresibilidad, valores superiores a 5. De estos valores son especialmente destacables los obtenidos por los excipientes Vivapur 200 XLM<sup>®</sup> y Vivapur 301<sup>®</sup>, 6,28 y 5,81 respectivamente.

Según estudios realizados sobre la celulosa microcristalina, su modelo de compactación se produce mediante una deformación de tipo plástico (Al-Khattawi et al., 2014). La deformación plástica permite una mejor disgregación de los comprimidos bucodispersables debido a la liberación de la energía conservada por las partículas en la matriz tras su compactación (recuperación elástica) (Sharma et al, 2012). No obstante, esta capacidad de recuperación elástica mostrada por la celulosa microcristalina no es suficiente para la formulación de comprimidos bucodispersables con un tiempo máximo de disgregación requerido de 30 segundos (Rowe et al, 2009f). Para mejorar los tiempos de disgregación esperados debería considerarse la adición de un disgregante en la composición del comprimido (Al-Khattawi et al., 2013).

Adicionalmente, Vivapur 200 XLM<sup>®</sup> y Vivapur 301<sup>®</sup> presentan también una media de incidencia superior a 5 en la media de incidencia correspondiente a las características de lubricación / estabilidad, con unos valores respectivos de 6,78 y 5,75. Estos valores permiten concluir que, además de presentar unas correctas características de compresibilidad, también presentan una correcta preservación de la estabilidad del API sin pérdida de fluidez, debida a la presencia de humedad en la mezcla resultante.

En conclusión, ambos excipientes (Vivapur 200 XLM<sup>®</sup> y Vivapur 301<sup>®</sup>) fueron considerados candidatos aceptables para la formulación de comprimidos bucodispersables de carbamazepina. En especial, Vivapur 200 XLM<sup>®</sup> es el que aportaría mejor compensación del valor de incidencia de compresibilidad (valor medio de 2,99) mostrado por la carbamazepina. No obstante, debido a las características de este excipiente sería necesario completar la composición de la fórmula con un excipiente disgregante que fortaleciera las características de fluidez de la mezcla.

Por otro lado, los valores obtenidos por los diluyentes no celulósicos (lactosa monoanhidra, isomaltosa aglomerada, manitol) muestran buenos valores para la media de incidencia del deslizamiento / fluidez. Los valores observados se encuentran entre

6,77 del Pearlitol 200 SD® y 7,73 del Excipress GR150®. También se observan resultados superiores a un valor mínimo de 5 en la media de incidencia Dosificación/Lubricación, donde el valor mínimo de 5,85 lo presenta Excipress GR150 y un valor máximo de 7,40 lo presenta Pearlitol 200 SD®. Para la media de incidencia de compresibilidad, parámetro crítico para la formulación de comprimidos bucodispersables de carbamazepina, únicamente el excipiente GalenIQ 721® presenta un valor observado superior a 5 (valor observado: 6,03).

Excipress GR150® es un excipiente, formado por lactosa monohidrato, de uso frecuente como diluyente con buenas características de fluidez (Rowe et al, 2009a). Según los datos mostrados en la tabla 4.4 presenta valores superiores a 5 en todos los parámetros de media de incidencia observados. El valor más bajo, igual a 5,14, corresponde a la media de incidencia de compresibilidad. El perfil de compactación es de tipo fragmentario por lo que cabría esperar problemas en la obtención de los comprimidos de dureza aceptable. No obstante, tras el paso de compresión se ha demostrado su capacidad para formar uniones en el comprimido (Al-Khattawi et al., 2013) que le permiten mostrar un índice de Carr del 16 %, según el análisis realizado. Los valores observados indican que este excipiente sería de mayor utilidad para compensar el parámetro de incidencia media de dosificación/lubricación que presenta la carbamazepina más que para actuar sobre el parámetro de compresibilidad.

Pearlitol 200 SD® se encuentra formado por manitol aglomerado. Este excipiente es muy soluble en agua por lo que se presenta como excipiente de interés en la formulación de comprimidos bucodispersables. Los resultados obtenidos, según la caracterización mediante el sistema SeDeM, muestran que este excipiente presenta también valores superiores a 5 para todos los parámetros, mostrando para el parámetro de compresibilidad un valor de 5,12. Este valor concuerda con los valores de densidad aparente (0,48 g/cm<sup>3</sup>) y compactada (0,57 g/cm<sup>3</sup>) (Rowe et al., 2009b) que indican una buena capacidad de fluidez y una menor compresibilidad, aún presentando un índice de Carr del 14 %. El perfil de compactación que presenta el manitol es de tipo fragmentario con obtención de comprimidos de baja dureza y alta friabilidad (Al-Khattawi et al., 2013) por lo que debe de ser compensado, a su vez, con otro excipiente para incrementar las características de dureza de los comprimidos obtenidos. Para este

excipiente, aún presentando una interesante capacidad de dispersión del principio activo (Shangraw, 1989) (Chaudhary et al., 2010), no se aconseja su utilización en un porcentaje superior al 25 % (Rowe et al., 2009b). En conclusión, según los resultados obtenidos con el sistema SeDeM y las características del excipiente, su utilización en la formulación de comprimidos bucodispersables de carbamazepina quedaría como excipiente secundario. Su utilización como excipiente secundario vendrá justificada por una necesidad de mejora de la fluidez de la mezcla.

GalenIQ 721<sup>®</sup> es un excipiente formado por partículas esféricas de isomaltosa aglomerada. Sus densidades aparentes (0,42 g/cm<sup>3</sup>) y golpeada (0,45 g/cm<sup>3</sup>) se encuentran muy próximas (Rowe et al, 2016a), por lo que inicialmente cabría esperar un mejor comportamiento en su fluidez que en su compactación. No obstante, la presencia de partículas esféricas le permite mejorar su capacidad ante la compresión siendo considerado como un buen excipiente a estos efectos (Chaudhary et al., 2010). Estas características concluyen en un valor del parámetro de incidencia de compresibilidad de 6,03 y un índice de Carr obtenido del 14,5 %.

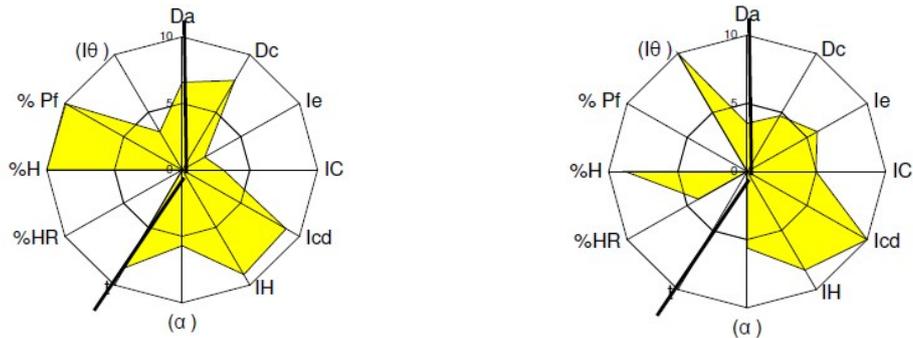
En conclusión, como excipiente no celulósico, GalenIQ 721<sup>®</sup> fue considerado adecuado como excipiente compensatorio para la formulación de la carbamazepina. No obstante, al tratarse de un diluyente, la formulación del principio activo debería considerar como excipiente secundario a un disgregante el cual mantuviera las características de compresibilidad de la mezcla.

#### **4.3.2. Caracterización de excipientes coprocesados con función de diluyente mediante diagrama SeDeM**

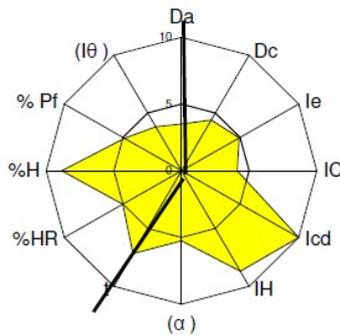
La selección de excipientes, analizada en esta sección, forma parte de un grupo de componentes sobre los cuales se han aplicado mejoras que posteriormente facilitarán el uso de las mezclas a comprimir. Por definición, estos excipientes pueden estar formados por dos o más excipientes combinados tras un proceso físico (Panda et al., 2015). La sinergia de estos conlleva una mejora de sus propiedades funcionales (Jivraj et al., 2000), en particular su fluidez o compresibilidad.

Para el desarrollo de la fórmula se seleccionaron dos tipos diferentes de coprocesados formados únicamente por la sinergia de dos excipientes.

El resultado de su caracterización se muestra a continuación en la tabla 4.5 y figura 4.2.



<b>EMDEX</b> (Glucosa Monohidrato + Polisacáridos del almidón)	<b>PROSOLV 5MCC50</b> (Celulosa microcristalina+SIO <sub>2</sub> )
---	---



<b>PROSOLV 5MCC90</b> (Celulosa microcristalina+SIO <sub>2</sub> )
---

Figura 4.2.- Diagramas SeDeM de los excipientes diluyentes coprocesados seleccionados para la formulación de comprimidos bucodispersables de carbamazepina

Tabla 4.5.- Valores obtenidos en la caracterización de los excipientes diluyentes coprocesados seleccionados para la formulación de comprimidos bucodispersables de carbamazepina

Excipiente	Parámetros (r)												Media de incidencia			Índices				
	Da	Dc	Ie	IC	Icd	IH	(a)	t''	%HR	%H	%pf	(IO)	Dim	Comp	Deslizamiento /Fluidez	Lubricación /Estabilidad	Dosificación /Lubricación	IP	IPP	IGC
EMDEX (Glucosa Monohidrato + Polisacáridos del almidón)	6,59	7,77	1,92	3,04	8,87	9,11	5,71	8,50	0,00	10,00	9,94	3,30	7,18	4,61	7,77	5,00	6,62	0,67	6,23	5,93
PROSOLV SMCC50 (Celulosa microcristalina+SIO <sub>2</sub> )	3,54	4,71	5,85	4,97	10,00	8,35	5,61	0,00	4,06	8,80	0,00	10,00	4,13	6,94	4,65	6,43	5,00	0,50	5,49	5,23
PROSOLV SMCC90 (Celulosa microcristalina+SIO <sub>2</sub> )	3,50	4,41	4,92	4,13	10,00	8,70	5,25	7,17	5,01	8,85	4,88	3,80	3,96	6,35	7,04	6,93	4,34	0,50	5,88	5,60

Los resultados mostrados por el excipiente EMDEX<sup>®</sup> concluyeron su correcta capacidad para la compensación de aquellas deficiencias relacionadas con la fluidez de la mezcla. Los valores correspondientes al factor de incidencia para deslizamiento / fluidez fueron iguales a 7,77 y para el factor de dosificación / lubricación de 6,62. No obstante, para el factor de compresibilidad se observó un valor de 4,61, inferior al mínimo radio de 5 indicado por el método. Los resultados obtenidos fueron consistentes con el tipo de partícula esférica mostrada por este excipiente y a su clasificación como excipiente *free-flowing* (Rowe et al, 2009d).

Por otro lado, los excipientes Prosolv SMCC50<sup>®</sup> y Prosolv SMCC90<sup>®</sup> presentaron características opuestas a las mostradas por el anterior excipiente. Ambos excipientes se encuentran formados por la combinación de celulosa cristalina con óxido de silicio. En este caso, la sinergia mostrada se centra en un incremento de la capacidad de compactación superior al mostrado por la celulosa microcristalina. Los resultados obtenidos mostraron un valor para el factor de incidencia correspondiente a compresibilidad de 6,94 para Prosolv SMCC50<sup>®</sup> y de 6,35 para Prosolv SMCC90<sup>®</sup>. En el caso de Prosolv SMCC90<sup>®</sup> cabe destacar el valor obtenido para el factor de deslizamiento / fluidez cuyo valor fue de 7,04.

Como conclusión a los valores obtenidos, el excipiente Prosolv SMCC90<sup>®</sup> fue el que presentó mayor interés por su dualidad compensatoria. No obstante, Prosolv SMCC90<sup>®</sup> quedó descartado debido a que en su composición cuenta con un 2% de óxido de silicio (Rowe et al., 2009e), deslizante ya considerado en la formulación para compresión directa descrita en el método SeDeM. Su utilización quedaría unida a una modificación del método propuesto o bien a la formulación directa de la carbamazepina con este excipiente.

### **4.3.3. Caracterización de excipientes con función disgregante mediante diagrama SeDeM**

La elección de un excipiente con funcionalidad de disgregante debe realizarse acorde a las características presentadas por el principio activo debido a los propios puntos críticos que presentan los mismos disgregantes, principalmente una baja capacidad de fluidez (Aguilar et al., 2009). Los disgregantes seleccionados forman parte del grupo de los superdisgregantes. Este tipo de excipientes se caracterizan por presentar una alta capacidad de absorción de agua con rápidos tiempos de disgregación (Deepak et al., 2012). Así mismo, considerando una posible actuación compensatoria sobre las deficiencias observadas en la carbamazepina, estos excipientes podrían ser utilizados en una proporción del 10 % al 20 % pudiéndose incrementar el % si la función de disgregación no se viera afectada (Panda et al., 2015).

Los resultados obtenidos para los diferentes disgregantes seleccionados se indican en la tabla 4.6 y la figura 4.3.

Para aquellos disgregantes formados por glicolato sódico de almidón o almidón parcialmente gelatinizado se han caracterizado diferentes grados (Rowe et al., 2009g). Para todos ellos se concluye que el parámetro de incidencia de compresibilidad no supera la puntuación de 5, necesaria según el sistema SeDeM para poder actuar como excipiente compensatorio. Los valores observados se encuentran entre un mínimo de 2,14 y un valor máximo de 3,44. No obstante, los valores correspondientes al parámetro de incidencia de deslizamiento/fluidez superan apreciablemente el valor mínimo de 5, observándose valores de 8,20 de máximo y 7,85 como valor mínimo. El parámetro de incidencia de dimensión presenta a su vez también valores superiores a 5, situándose el valor mínimo en 6,04 y máximo en 9,13.

El grupo de disgregantes formado por croscarmelosa sódica también fue analizado considerando diferentes grados. Para este grupo los resultados obtenidos para los diferentes parámetros de media de incidencia no llegaron a superar el valor de 5, salvo para el parámetro de dimensión. Tanto Vivasol GF<sup>®</sup> como Disocel Standard<sup>®</sup>

presentaron valores para el parámetro de compresibilidad superior a 5, siendo respectivamente de 5,93 y 5,47. Ambos valores podrían ser considerados para la compensación del parámetro de incidencia de compresibilidad de la carbamazepina, situado en 2,99.

La Carmellosa Calcium ECG-505, presentó como valores de interés los obtenidos para el parámetro de incidencia de dosificación / lubricación, con un valor de 5,0 y el de dimensión con un valor de 6,16. Los resultados obtenidos concluyeron su elección como excipiente secundario para una posible compensación del parámetro de dosificación / lubricación de la carbamazepina.

Los excipientes formados por crospovidona son considerados buenos disgregantes mostrando mayor capacidad cuanto mayor tamaño de partícula presentan (Rowe et al., 2009c). En el presente análisis se incluyeron dos grados diferenciables por su tamaño de partícula la cual presenta una morfología de agregado (Al-Khattawi et al., 2013). Los resultados obtenidos de ambos excipientes, Vivapharm PVPPXL<sup>®</sup> y Vivapharm PVPPXL10<sup>®</sup>, fueron dispares. Vivapharm PVPPXL10<sup>®</sup> presentó un factor de incidencia de compresibilidad igual a 5,52 mientras que Vivapharm PVPPXL<sup>®</sup> lo presentó de 3,83. De forma opuesta, Vivapharm PVPPXL<sup>®</sup> presentó un valor para su factor de incidencia de deslizamiento / fluidez igual a 6,96 mientras que el mostrado por Vivapharm PVPPXL10<sup>®</sup> no superó un valor de 4,24. Adicionalmente a estos resultados se consideró la indicación de no sobrepasar su adición en fórmulas en más de un 5 % (Rowe et al., 2009c) para evitar problemas de cohesión una vez formado el comprimido. Ante estos resultados, se concluyó que de adicionarse a la fórmula en diseño deberían de actuar como excipientes secundarios y no como excipientes compensatorios.

Dentro del análisis realizado se incluyó la caracterización de dos grados diferentes de hidroxipropilcelulosa de baja sustitución. Estos excipientes se encuentran formados por partículas fibrosas alargadas que disgregan formando pequeñas partículas (Rowe et al., 2016b). Por el tipo de partículas que presenta, inicialmente se pensó en la inconveniencia de su uso por actuar disminuyendo las características de fluidez de las mezclas (Álvarez-Lorenzo et al., 1999). No obstante, sus propiedades frente a la compresión como agente anti exfoliante y su buena compresibilidad los convirtieron en candidatos plausibles. Los resultados obtenidos tanto de L-HPC LH11<sup>®</sup> como de

L-HPC NBD022<sup>®</sup> confirmaron unos valores deficientes para todos aquellos factores de incidencia relacionados con la fluidez. En cambio, el factor de incidencia de compresibilidad presentó valores superiores a un radio R=5 en ambos casos, concretamente de 5,9 para L-HPC LH11<sup>®</sup> y de 6,0 para L-HPC NBD022<sup>®</sup>. Estos valores los situaron como excipientes disgregantes de elección para la compensación de la carbamazepina por mostrarse superiores a los obtenidos por el resto de los excipientes. Estudios realizados por otros autores concluyen adicionalmente un comportamiento plástico en su compactación (ElShaer et al., 2018) y tiempos bajos de disgregación en proporción a la cantidad utilizada (Al-Khattawi et al., 2014).

Como conclusión de los resultados obtenidos en este apartado se identificaron, como excipientes disgregantes de elección tanto el L- HPC LH11<sup>®</sup> como el L-HPC NBD022<sup>®</sup>.

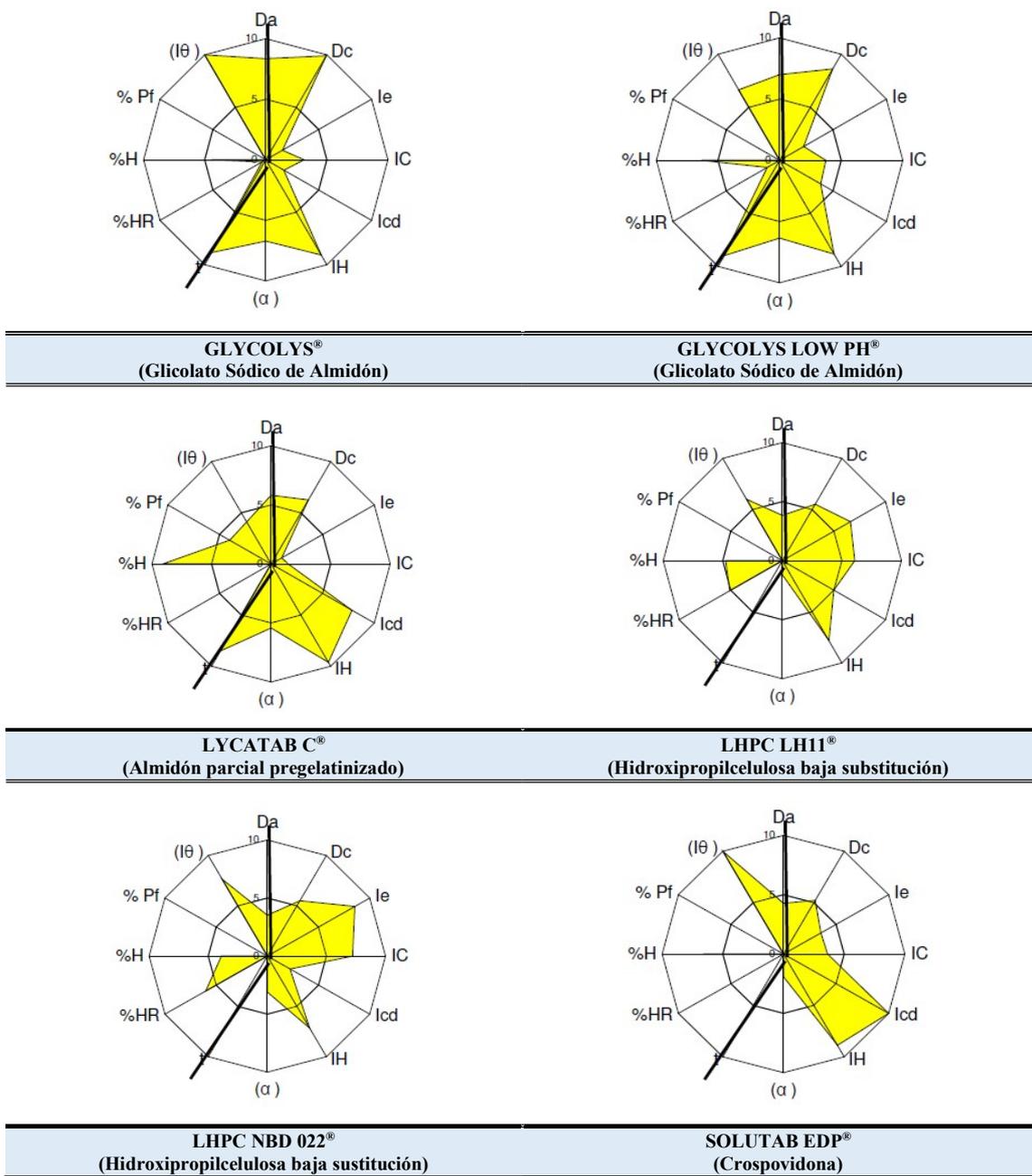
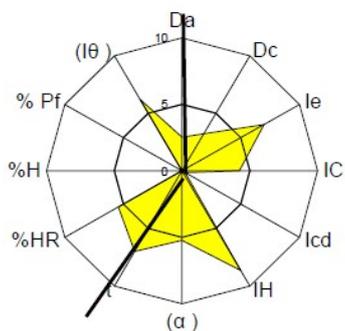
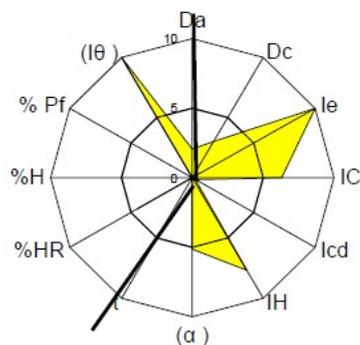


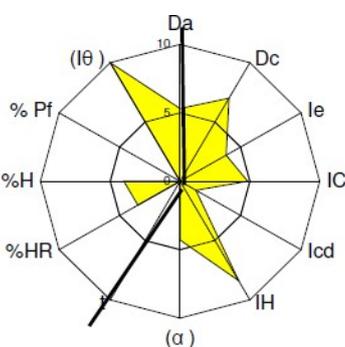
Figura 4.3.- Diagramas SeDeM de los excipientes disgregantes seleccionados para la formulación de comprimidos bucodispersables de carbamazepina



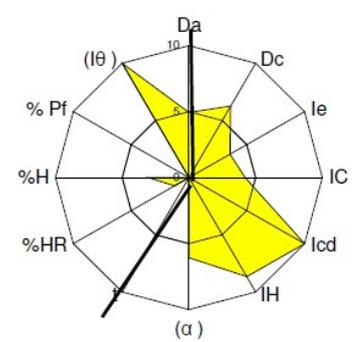
**VIVAPHARM PVPPXL®**  
(Crospovidona tipo A)



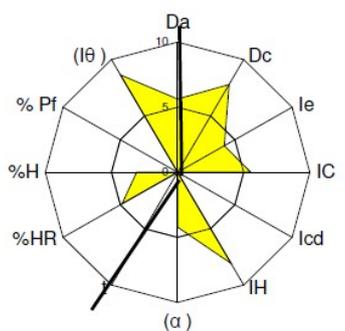
**VIVAPHARM PVPPXL10®**  
(Crospovidona tipo B)



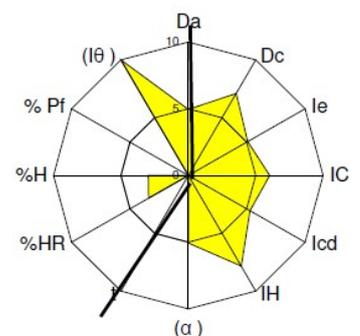
**CARMELLOSA CALCIUM ECG-505®**  
(Carmelosa Calcio)



**VIVASOL GF®**  
(Croscarmelosa Sódica)



**VIVASOL SF 200®**  
(Croscarmelosa Sódica)



**DISOLCEL STANDARD®**  
(Croscarmelosa Sódica)

Figura 4.3.- Diagramas SeDeM de los excipientes disgregantes seleccionados para la formulación de comprimidos bucodispersables de carbamazepina

Tabla 4.6.- Valores obtenidos en la caracterización de los excipientes disgregantes seleccionados para la formulación de comprimidos bucodispersables de carbamazepina

Excipiente	Parámetros (r)												Media de incidencia					Índices		
	Da	Dc	Ie	IC	Icd	IH	(a)	t''	%HR	%H	%pf	(IO)	Dim	Comp	Deslizamiento /Fluidez	Lubricación /Estabilidad	Dosificación /Lubricación	IP	IPP	IGC
GLYCOLYS® (Glicolato Sódico de Almidón)	8,35	9,91	1,58	3,15	1,71	9,07	6,71	8,83	0,34	4,47	0,00	10,00	9,13	2,14	8,20	2,41	5,00	0,50	5,34	5,09
GLYCOLYS LOW PH® (Glicolato Sódico de Almidón)	6,99	8,61	2,24	3,76	3,86	8,84	6,36	9,00	1,16	6,33	0,00	6,65	7,80	3,29	8,07	3,74	3,33	0,58	5,32	5,06
LYCATAB C® (Almidón parcial pregelatinizado)	5,81	6,26	1,03	1,44	7,85	9,62	5,43	8,50	0,00	9,09	4,00	4,10	6,04	3,44	7,85	4,55	4,05	0,58	5,26	5,01
LHPC LH11® (Hidroxiopropilcelulosa baja sustitución)	3,84	5,52	6,61	6,09	4,99	7,81	1,19	0,00	5,10	4,77	0,00	6,00	4,68	5,90	3,00	4,93	3,00	0,50	4,33	4,12
LHPC NBD 022® (Hidroxiopropilcelulosa baja sustitución)	3,52	5,51	8,55	7,22	2,22	7,18	3,10	0,00	6,02	3,89	0,00	7,65	4,52	6,00	3,42	4,95	3,83	0,50	4,57	4,35
VIVAPHARM PVPPXL® (Crospovidona tipo A)	2,53	3,21	6,98	4,24	0,27	8,66	5,22	7,00	5,43	0,00	0,00	6,20	2,87	3,83	6,96	2,72	3,10	0,50	4,14	3,95
VIVAPHARM PVPPXL10® (Crospovidona tipo B)	2,06	3,01	10,00	6,31	0,36	7,70	5,12	0,00	4,49	0,00	0,00	10,00	2,54	5,52	4,27	2,24	5,00	0,42	4,08	3,88
CARMELLOSA CALCIUM® ECG-505 (Carmelosa Calcio)	5,31	7,01	3,81	4,85	1,31	8,40	4,29	0,00	3,50	4,02	0,00	10,00	6,16	3,32	4,23	3,76	5,00	0,33	4,37	4,16
VIVASOL GF® (Croscarmelosa Sódica)	4,94	6,26	3,56	4,22	10,00	8,67	6,07	0,00	1,24	3,05	0,00	10,00	5,60	5,93	4,91	2,15	5,00	0,42	4,83	4,60
VIVASOL SF 200® (Croscarmelosa Sódica)	5,63	7,78	4,09	5,53	0,00	8,09	4,21	0,00	4,84	3,09	0,00	8,65	6,71	3,21	4,10	3,97	4,33	0,42	4,33	4,12
SOLUTAB EDP® (Croscarmelosa)	4,27	5,22	3,55	3,64	10,00	8,89	1,93	0,00	0,00	6,63	0,00	10,00	4,75	5,73	3,61	3,31	5,00	0,42	4,51	4,29
DISOLCEL STANDARD® (Croscarmelosa Sódica)	4,95	7,09	5,08	6,04	5,28	7,84	5,07	0,00	3,40	2,97	0,00	10,00	6,02	5,47	4,30	3,18	5,00	0,58	4,81	4,58

#### 4.3.4. Caracterización de excipientes con función de disgregante coprocesados mediante el sistema de preformulación diagrama SeDeM

Dentro del grupo de disgregantes coprocesados se incluyó la descriptiva realizada sobre los excipientes Partek ODT<sup>®</sup> y Prosolv ODT<sup>®</sup>. Ambos excipientes de por sí presentan características que podrían actuar compensando las deficiencias observadas por la carbamazepina. Su inclusión en el estudio permitió valorar la viabilidad de su diseño tras someterlos al sistema de preformulación diagrama SeDeM.

El resultado de su caracterización se muestra a continuación en la tabla 4.7 y figura 4.4.

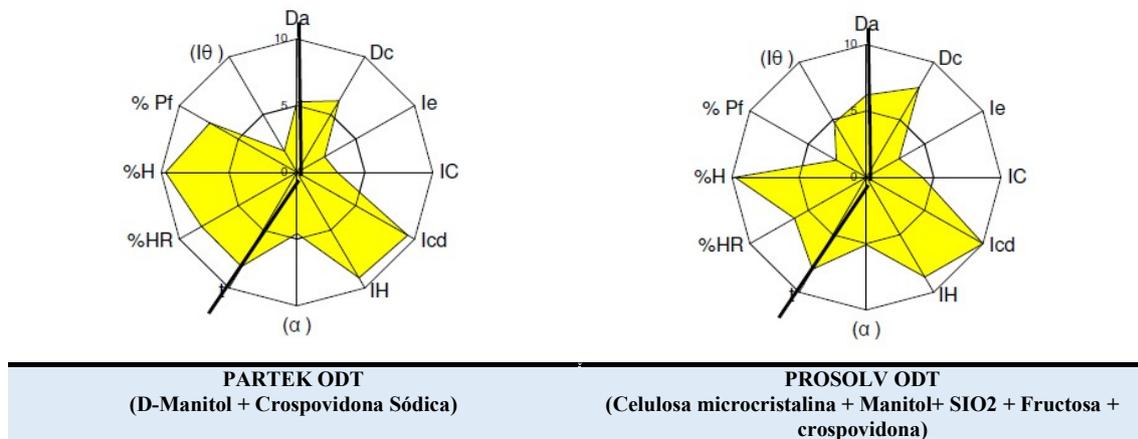


Figura 4.4.- Diagramas SeDeM de los excipientes disgregantes coprocesados seleccionados para la formulación de comprimidos bucodispersables de carbamazepina

Tabla 4.7.- Valores obtenidos en la caracterización de los excipientes disgregantes coprocesados seleccionados para la formulación de comprimidos bucodispersables de carbamazepina

Excipiente	Parámetros (r)												Media de incidencia			Índices				
	Da	Dc	Ie	IC	Icd	IH	(a)	t''	%HR	%H	%pf	(IO)	Dim	Comp	Deslizamiento /Fluidez	Lubricación /Estabilidad	Dosificación /Lubricación	IP	IPP	IGC
PARTEK ODT (D-Manitol + Crospovidona Sódica)	5,28	6,20	2,34	2,97	9,42	9,13	4,60	8,17	8,12	9,69	7,40	1,85	5,74	4,91	7,30	8,90	4,63	0,67	6,26	5,96
PROSOLV ODT (Celulosa microcristalina + Manitol+ SIO2 + Fructosa + crospovidona)	6,19	7,82	2,81	4,17	10,00	8,69	5,09	8,00	6,18	9,78	2,57	4,75	7,01	5,66	7,26	7,98	3,66	0,67	6,34	6,03

Partek ODT<sup>®</sup>, excipiente formado por D-manitol y crospovidona sódica, presentó buenos resultados para todos los factores de incidencia siendo los valores de radio (R) obtenidos iguales o superiores a 5. Como puntos fuertes presentó su correcta fluidez, mostrando un valor para el factor de incidencia de deslizamiento / fluidez igual a 7,30. Los valores más bajos se observaron en el factor de incidencia correspondiente a la compresibilidad con un valor igual a 4,91. Estos resultados de compresibilidad podrían relacionarse con las características anteriormente comentados para el manitol y su baja capacidad de compresibilidad.

Prosolv ODT<sup>®</sup>, excipiente coprocesado formado por 5 excipientes (Celulosa microcristalina + Manitol+ SIO2 + Fructosa + crospovidona), igual que el anterior excipiente, presentó buenos resultados para todos los factores de incidencia siendo los valores de radio (R) obtenidos iguales o superiores a 5. El factor de incidencia correspondiente a la compresibilidad fue de 5,66, valor cercano al observado en el excipiente Vivapur 301<sup>®</sup>, formado únicamente por celulosa microcristalina.

A la vista de los resultados obtenidos se propuso considerar a ambos excipientes de interés en el diseño de la fórmula para comprimidos bucodispersables de carbamazepina.

#### **4.4. Conclusiones parciales del capítulo 4**

De la caracterización de los diferentes grupos de excipientes mencionados se concluyó:

1. La caracterización de los diluyentes propuestos dio como resultado la selección de Vivapur 200 XLM<sup>®</sup> y GalenIQ 721<sup>®</sup> como excipientes de elección para la compensación de las características de compresibilidad de la carbamazepina. No obstante, ambos excipientes deberían ser formulados juntamente con un disgregante que mejorara sus características de fluidez y compresibilidad respectivamente. Pearlitol 200 SD, debido a sus características funcionales y a la caracterización obtenida, quedó encuadrado como excipiente secundario.
2. El diluyente coprocesado Prosoolv SMCC90<sup>®</sup> fue el que presentó mayor interés por su dualidad compensatoria. No obstante, Prosoolv SMCC90<sup>®</sup> quedó descartado debido a que en su composición cuenta con un 2% de óxido de silicio, deslizante ya

considerado en la formulación para compresión directa descrita en el método SeDeM.

3. Los excipientes disgregantes de elección fueron el L- HPC LH11<sup>®</sup> y el L-HPC NBD022<sup>®</sup>. A pesar de haber presentado unos resultados deficientes en cuanto a su fluidez, su factor de incidencia de compresibilidad presentó valores superiores a un radio  $R=5$  en ambos casos. Este resultado combinado con las conclusiones obtenidas por otros autores en relación con su excelente capacidad de disgregación los convirtió en candidatos plausibles para la formulación en desarrollo.
4. Dentro del grupo de los disgregantes coprocesados fueron caracterizados Partek ODT<sup>®</sup> y Prosolv ODT<sup>®</sup>. Ambos excipientes presentaron una caracterización, mediante el sistema de preformulación diagrama SeDeM, adecuada para la formulación con la carbamazepina donde todos los factores de incidencia mostraron un valor de radio superior a 5,0. Por tanto, ambos excipientes deben considerarse de interés en el diseño de la fórmula de comprimidos bucodispersables de carbamazepina.

**CAPÍTULO 5. FORMULACIÓN DE COMPRIMIDOS  
BUCODISPERSABLES DE CARBAMAZEPINA BAJO LA  
PERSPECTIVA DEL SISTEMA SEDEM**



## **5.1. Introducción**

Actualmente, la obtención de los comprimidos bucodispersables puede realizarse aplicando diferentes tipos de tecnología (Ghourichay MP et al., 2021). Para cada una de estas tecnologías la estrategia de formulación varía y se adapta con el fin de cumplir con los atributos críticos de calidad de estas formas farmacéuticas. De todos ellos, el atributo de mayor relevancia es el tiempo de disgregación, cuyo valor máximo es de 30 segundos según la FDA (FDA, 2008) o de 3 minutos según la Farmacopea Europea, en su sección 01/2018:0478 (Eur Ph 10th edition, 2022).

Para la obtención de los comprimidos bucodispersables de carbamazepina se ha optado por el proceso de compresión directa. Mediante la aplicación del sistema de preformulación diagrama SeDeM, se procedió a la caracterización tanto del principio activo como de aquellos excipientes interesantes por sus conocidas características funcionales (Suñe JM et al, 2005). Las conclusiones obtenidas y mostradas en los capítulos 3 y 4, permitieron plantear una estrategia de formulación, según el método SeDeM, que en primer lugar permitiera compensar las deficiencias de compresibilidad detectadas para la carbamazepina.

Primeramente, se realizó un estudio de comportamiento de compresibilidad considerando tanto excipientes disgregantes como excipientes disgregantes coprocesados combinados con carbamazepina. Las conclusiones observadas sirvieron para determinar qué excipientes resultarían más favorables y en qué proporción deberían de ser utilizados para compensar las deficiencias de la carbamazepina.

Una vez realizado el estudio se determinó sobre estas formulaciones un estudio de caracterización por el sistema SeDeM. El objetivo de este estudio fue determinar qué características no óptimas del principio activo podían ser mejoradas utilizando el excipiente compensatorio. El estudio se realizó considerando ya los excipientes más favorables (L-HPC LH11<sup>®</sup> y L-HPC NBD022<sup>®</sup>) a su menor proporción según las conclusiones obtenidas en el anterior estudio de compresibilidad.

Finalmente se realizó un último estudio por el cual se determinó qué excipiente debía de añadirse para acabar de compensar las deficiencias observadas en la formulación, tras añadir el excipiente compensatorio. De los resultados obtenidos y considerando las nuevas deficiencias observadas tras realizar la caracterización por el sistema SeDeM, se planteó completar la formulación adicionando dos tipos diferentes de excipientes: un disgregante o un diluyente.

De estudios realizados por otros autores (Kumar A et al., 2017) se planteó la adición de un segundo disgregante con el fin de mejorar los tiempos de disgregación de los comprimidos y no un diluyente, aunque también se planteó la adición de un diluyente a la fórmula que pudiera mejorar las características reológicas de la mezcla. Para ambas estrategias se realizó un estudio de compresión sobre las mezclas, así como un estudio de caracterización de estas mediante el sistema SeDeM.

Los objetivos propuestos para esta fase del desarrollo de la formulación fueron:

1.- Redefinir el límite de radio indicado para la compensación de la media de incidencia de compresibilidad ( $R=5$ ), la cual fue considerada como el factor de debilidad más relevante para la carbamazepina (ve capítulo 3) frente a la compresión directa. El objetivo fue realizar un ajuste en el diseño del tamaño de los comprimidos a obtener buscando un menor tamaño, manteniendo la dosis de la carbamazepina (50 mg). Por este objetivo se pretende comprobar si valores de  $R$  menores permiten la obtención de comprimidos adecuados.

2.- Proponer un diseño de fórmula definitivo considerando diferentes enfoques en su composición (dos disgregantes o bien disgregante más diluyente).

## 5.2. Materiales y métodos

### 5.2.1. Materiales

La carbamazepina (API) utilizada en los estudios descritos en el presente capítulo fue adquirida en CTX Lifesciences Limited (Gujarat, India).

Las diferentes formulaciones ensayadas en este capítulo fueron compuestas por los excipientes relacionados en la tabla 5.1. Estos excipientes guardan relación con los estudiados en el capítulo 2 donde fueron ya indicados como excipientes idóneos para la obtención de comprimidos bucodispersables de carbamazepina.

Tabla 5.1.- Relación excipientes utilizados en las diferentes formulaciones

Excipiente	Proveedor	Función
L-HPC LH11 (Hidroxipropilcelulosa de baja sustitución)	SHINETSU Tokyo, Japan	Disgregante
L-HPC NBD022 (Hidroxipropilcelulosa de baja sustitución)	SHINETSU Tokyo, Japan	Disgregante
PARTECK ODT <sup>®</sup> (Coprocesado con D-manitol y croscarmelosa sódica)	MERCK Darmstadt, Germany	Disgregante
PROSOLV ODT <sup>®</sup> (Coprocesado con celulosa microcristalina coloidal, dióxido de silicio coloidal, manitol, fructosa y crospovidona)	JRS PHARMA Rosenberg, Germany	Disgregante
VIVASOL GF <sup>®</sup> (Croscarmelosa)	JRS PHARMA Rosenberg, Germany	Disgregante
VIVAPHARM PVP PXL <sup>®</sup> (Crospovidona tipo A)	JRS PHARMA Rosenberg, Germany	Disgregante
VIVAPHARM PVP PXL10 <sup>®</sup> (Crospovidona tipo B)	JRS PHARMA Rosenberg, Germany	Disgregante
PEARLITOL 200 SD <sup>®</sup> (D-manitol)	ROQUETTE LAISA ESPAÑA Valencia, Spain	Diluyente
Sucralosa	MERCK Darmstadt, Germany	Edulcorante
Talco	Fagron Barcelona, Spain	Lubricantes
Aerosil <sup>®</sup> (Dióxido de silicio coloidal)	Fagron Barcelona, Spain	Lubricantes
Estearato de magnesio	Fagron Barcelona, Spain	Lubricantes

Todos los componentes indicados en la tabla fueron almacenados hasta su uso a temperatura ambiente de almacén (20-25 °C).

Los materiales para el desarrollo de los distintos ensayos son los indicados en el apartado 3.2.1.

## 5.2.2. Métodos

### 5.2.2.1. Diseño de formulación bajo la perspectiva del sistema SeDeM

El estudio de compresibilidad de la carbamazepina (API) se realizó con aquellos excipientes que presentaron las características más favorables de compensación para el factor de incidencia de compresibilidad.

La cantidad que se añadió de cada uno de los excipientes se calculó mediante la siguiente ecuación matemática, descrita en el sistema de preformulación diagrama SeDeM (Suñe et al., 2005).

$$CP = 100 - \left[ \left( \frac{RE-R}{RE-RP} \right) 100 \right] \quad \text{Ecuación 5.1}$$

Donde:

CP = % de excipiente a añadir

RE = valor medio del radio de incidencia del excipiente elegido por su valor compensatorio

R = valor medio del radio de incidencia a obtener en la mezcla resultante.

RP = valor de incidencia promedio del factor de compresibilidad de la carbamazepina (API)

Los porcentajes de excipiente estudiados se obtuvieron aplicando, para cada uno de los excipientes, una serie de valores decrecientes como valor de R (5,0, 4,5, 4,0 y 3,5). Hasta el momento de la realización de este estudio el valor de R considerado por SeDeM era de 5, por apreciarse este a partir de estudios previos, como el valor óptimo a

aplicar por el sistema SeDeM (Dai S et al., 2019), (Suñe JM et al., 2011), (Suñe JM et al., 2008).

#### 5.2.2.2. Formulación de comprimidos para la realización del estudio de compresibilidad con el excipiente compensatorio del factor de incidencia de compresibilidad

Los diferentes comprimidos utilizados en la realización del estudio de compresibilidad se obtuvieron por el siguiente procedimiento:

1. Se pesaron individualmente las diferentes materias primas de la fórmula (ver tabla 5.1), introduciendo el peso resultante en una bolsa de polietileno para su conservación.
2. Cada uno de los componentes se tamizó a través de un tamiz de 600  $\mu\text{m}$  con el fin de poder romper posibles agregados.
3. Todos los componentes se transfirieron y se mezclaron durante 25 minutos a una velocidad de 20 rpm en un mezclador bicónico Glatt (Glatt® Labortechnik, España).
4. Finalmente, se agregó el estearato de magnesio a la anterior mezcla obtenida, mezclándose con los otros componentes durante 3 minutos a una velocidad de 20 rpm en un mezclador bicónico Glatt (Glatt® Labortechnik, España).
5. Las diferentes mezclas objeto de estudio se comprimieron en una máquina de compresión excéntrica Bonals® (Cornellà de Llobregat, España), utilizando diferentes juegos de punzones redondos con diámetros entre 5 y 13 mm para obtener comprimidos de 50 mg de carbamazepina (API). Tanto los punzones escogidos como el peso de los comprimidos se ajustaron en función del porcentaje de excipiente que fue añadido.

#### 5.2.2.3. Preparación de los comprimidos bucodispersables con dos excipientes disgregantes: L-HPC-LH11® y L-HPC NBD022®

La formulación de los comprimidos correspondientes a esta parte del estudio se realizó considerando todos aquellos componentes propuestos para constituir una fórmula final de comprimidos bucodispersables de carbamazepina. El procedimiento utilizado se describe a continuación.

1. Se pesaron individualmente las diferentes materias primas de la fórmula, introduciendo el peso resultante en una bolsa de polietileno para su conservación.
2. Se realizó la mezcla del disgregante de menor proporción con los componentes de menor proporción de la fórmula (aerosil<sup>®</sup> y la sucralosa) en mezclador bicónico Glatt (Glatt<sup>®</sup> Labortechnik, España) durante 5 minutos a una velocidad de 20 rpm. Verificar tras el tiempo de mezclado que el aerosil no forma grumos. En caso de observar formación de grumos, la mezcla obtenida se pasa por un tamiz de 600 µm. Posteriormente, en caso de ser necesario este último paso por tamiz de 600 µm, se volvió a mezclar en mezclador bicónico Glatt (Glatt<sup>®</sup> Labortechnik, España) durante 5 minutos a una velocidad de 20 rpm.
3. Se realizó el tamizado por tamiz de 600 µm y por el orden indicado: carbamazepina, talco, la mezcla obtenida en el apartado 2 y el disgregante mayoritario (LH11 o NBD022).
4. Tras finalizar el apartado 3, los componentes se mezclaron en un mezclador bicónico Glatt<sup>®</sup> (Glatt<sup>®</sup> Labortechnik, España) durante 25 minutos a una velocidad de 20 rpm.
5. Por último, se realizó el tamizado del estearato de magnesio por tamiz de 300 µm. Se realizó su incorporación a la mezcla anteriormente obtenida y se mezcló durante 3 minutos a una velocidad de 20 rpm.
6. Parte de la mezcla final obtenida de todos los componentes, para cada una de las fórmulas, fue comprimida en una máquina de compresión excéntrica Bonals<sup>®</sup> (Cornellà de Llobregat, España). Se utilizó un juego de punzones elípticos biconvexos de 19 x 10 mm no ranurados para obtener comprimidos de 50 mg de carbamazepina (API). Los comprimidos así obtenidos sirvieron para realizar el estudio de determinación del tiempo de disgregación de cada fórmula propuesta.
7. El resto de la mezcla de las dos fórmulas fueron comprimidas en una máquina de compresión excéntrica Bonals<sup>®</sup> (Cornellà de Llobregat, España). Se utilizó un juego de punzones redondos de 6 mm para obtener comprimidos de 50 mg de carbamazepina (API). Los comprimidos así obtenidos fueron utilizados para la caracterización y obtención de conclusiones de la formulación final.

#### 5.2.2.4. Caracterización de los comprimidos

- Masa media

Se comprimieron y pesaron veinte comprimidos para cada una de las formulaciones. Se calculó su peso medio. El peso obtenido se consideró conforme si se encontraba entre el  $\pm 5\%$  del peso teórico.

- Uniformidad de masa

Se pesaron veinte comprimidos para cada una de las formulaciones. Se calculó el peso medio. Los pesos individuales se compararon con la media según el método general Ph. Eur 2.9.5. El peso teórico de los comprimidos es de 80 mg. Se consideró conforme el ensayo si para un peso de más de 80 mg y menos de 250 mg: sólo 2 unidades individuales supere el  $\pm 7,5\%$  de la media y ninguna unidad individual supere el  $\pm 15\%$  de la media.

- Resistencia a la rotura

Para la caracterización de los comprimidos frente a su resistencia a la rotura se ensayaron 10 comprimidos de cada una de las formulaciones, según método general Eur. Ph. 2.9.8, en un durómetro calibrado (Dr.Schleuniger, Suiza). Se consideró el valor promedio de las 6 determinaciones.

- Friabilidad

La friabilidad de los comprimidos se determinó usando un friabilómetro calibrado (Dr. Schleuniger, Suiza), de acuerdo con el método general Eur. Ph 2.9.7. El resultado se calculó como un porcentaje utilizando la siguiente ecuación:

$$\text{Friabilidad (\%)} = [(W1 - W2)] \times 100 \quad \text{Ecuación 5.2}$$

Donde W1 y W2 son los pesos de los comprimidos antes y después del ensayo.

- Tiempo de disgregación

El tiempo de disgregación se determinó según el método general Eur. Ph. 2.9.1 en un aparato calibrado Schleuniger® Pharmatron DTG3000 (Solothurn, Suiza). El medio de disgregación fue agua desionizada a 37°C+/-2°C. Los comprimidos se colocaron en cada uno de los cestillos de disgregación con un disco. El tiempo de disgregación se registró cuando todas las fracciones disgregadas de los comprimidos pasaron a través de la malla inferior del cestillo de disgregación.

La descripción del método es la misma en aquellos ensayos realizados para la determinación del tiempo de disgregación sin introducir un disco en el cestillo.

- **Tiempo de efervescencia.**

El tiempo de efervescencia es un ensayo aplicable a comprimidos de características no bucodispersables descrito en la Farmacopea Europea según el método general Eur. Ph 01/2018:0478. El ensayo fue introducido como mejora en el sistema de preformulación SeDeM por Aguilar et al (Aguilar et al., 2012) como indicador de buena dispersabilidad cuando un comprimido se formula como comprimido bucodispersable.

El método indica colocar 1 comprimido en un vaso de precipitados que contenga 200 mL de agua a 15-25 °C. Se considera buena dispersión del comprimido cuando no quedan aglomerados de partículas. Esta operación se repite con 5 comprimidos más. Se considera que los comprimidos cumplen con el ensayo si los 6 comprimidos disgregan en menos de 5 minutos.

#### 5.2.2.5. Sistema de preformulación diagrama SeDeM

El sistema de preformulación diagrama SeDeM utilizado en el presente estudio fue descrito en el capítulo 3, sección 3.2.2.1.

### **5.3. Resultados y discusión**

#### 5.3.1. Estudio de compresibilidad de la carbamazepina frente a diferentes excipientes compensatorios

La carbamazepina (API) sería apta para procesos de compresión directa si su factor de incidencia de la compresibilidad presentará un valor teórico de 5,0 o superior. Para ello debería de complementarse con un excipiente compensatorio que aportara una mejora a

su capacidad de compactación, tal y como se describe en el sistema SeDeM, haciendo posible la obtención de comprimidos viables. Así mismo, el resto de las características mostradas por el excipiente y expresadas en sus factores de incidencia deberían preservar el resto de buenas características presentadas por la carbamazepina.

La caracterización tanto de la carbamazepina como de los diferentes excipientes, tal y como quedó descrita en los capítulos 3 y 4, permitió determinar qué puntos fuertes y debilidades presentaban frente a procesos de compresión por compresión directa. Inicialmente, fueron consideradas como viables la combinación de diferentes excipientes candidatos con carbamazepina. No obstante, la naturaleza de estos excipientes se estimó que podría condicionar el principio establecido en el sistema de preformulación diagrama SeDeM, por el cual el valor mínimo de radio para un proceso de compresión directa se establece en 5,0. Es por ello por lo que, ante la posibilidad de elección entre un excipiente mono componente o un excipiente coprocesado formado por diferentes componentes, se realizó un estudio de compresibilidad que cubriera ambas posibilidades. Como referencia se tomó la dureza de los comprimidos como atributo crítico de calidad cuando estos se comprimían a la máxima fuerza de compresión posible.

Posteriormente, para optimizar la proporción del excipiente a añadir a la carbamazepina (API) y establecer el % mínimo del valor del excipiente para obtener el comprimido más pequeño posible atendiendo a la población pediátrica, se estudiaron los valores 4,5, 4,0 y 3,5 como valores mínimos del radio (R) de incidencia de la compresibilidad. Este enfoque pretendió actualizar los estudios realizados por Aguilar et al (Aguilar et al., 2012) sobre comprimidos bucodispersables de Ibuprofeno. En ellos se indicaba, de forma general, la necesidad de un radio mínimo de 5,0 para obtener mezclas viables para compresión directa.

Los excipientes seleccionados para realizar el estudio de compresibilidad fueron L-HPC LH11 (Hidroxipropilcelulosa de baja sustitución), L-HPC NBD022 (Hidroxipropilcelulosa de baja sustitución) y los coprocesados PARTECK ODT® (mezcla de D-manitol y croscarmelosa sódica) y PROSOLV ODT® (mezcla de celulosa microcristalina coloidal, dióxido de silicio coloidal, manitol, fructosa y crospovidona). Los cuatro excipientes presentaron, tal y como se describe en el capítulo 4, valores de

factor de índice de compresibilidad superiores a 5,0. Por ello, según el sistema de preformulación diagrama SeDeM, todos ellos permitirían compensar el factor de incidencia de compresibilidad de la carbamazepina, cuyo valor determinado fue de 2,99.

Los porcentajes, a aplicar en cada una de las formulaciones de los excipientes compensatorios, se obtuvieron aplicando la ecuación 5.1. La composición de la fórmula, para todos los valores mínimos de R, se estableció considerando una dosis fija de 50 mg de carbamazepina (API) por lo que se tuvo que modificar el peso final de los comprimidos y adaptar el diámetro de punzones a utilizar.

El resto de los excipientes añadidos (talco, dióxido de silicio coloidal (Aerosil®) y estearato de magnesio) se agregaron tal y como se describe en el sistema de preformulación diagrama SeDeM para realizar un proceso estándar de compresión directa (Suñe et al., 2005).

Así mismo, el procedimiento de adición del estearato de magnesio también se realizó según se indica en el sistema de preformulación diagrama SeDeM, no superando su tiempo de mezclado con el resto de los componentes de la mezcla, los 5 minutos. Tanto su proporción como el tiempo de mezclado se consideran críticos en la biodisponibilidad del fármaco y en los procesos de compresión por encontrarse relacionado con la dureza de los comprimidos y con la velocidad de disolución del API, esta última también de especial relevancia en comprimidos.

Los porcentajes de excipientes y la composición de las diferentes fórmulas obtenidas se muestran en la tabla 5.2. El porcentaje de excipiente mayoritario se ha obtenido aplicando la ecuación 5.1 con una  $R=5$ .

Tabla 5.2.- Porcentaje de excipiente apto para la compresión directa de carbamazepina (API) según ecuación del modelo SeDeM y composición de fórmulas

Composición Fórmula (%)	Compresibilidad Radio5.0				Compresibilidad Radio 4.5				Compresibilidad Radio 4.0				Compresibilidad Radio 3.5			
	F1	F2	F3	F4	F5	F6	F7	F8	F9	F10	F11	F12	F13	F14	F15	F16
Carbamazepina	26.70	28.97	7.23	20.59	43.48	45.20	28.69	38.84	60.26	61.44	50.15	57.08	77.04	77.67	71.61	75.33
L-HPC LH11®	69.80	-	-	-	53.02	-	-	-	36.24	-	-	-	19.46	-	-	-
L-HPC NBD022®	-	67.53	-	-	-	51.30	-	-	-	35.06	-	-	-	18.83	-	-
PARTECK ODT® Mezcla de D-Manitol y Croscarmelosa Sódica	-	-	89.27	-	-	-	67.81	-	-	-	46.35	-	-	-	24.89	-
PROSOLV ODT®  Mezcla de Celulosa Microcristalina, Dióxido de Silicio Coloidal, Manitol, Fructosa and Crospovidona	-	-	-	75.91	-	-	-	57.66	-	-	-	39.42	-	-	-	21.17
Talco	2.36	2.36	2.36	2.36	2.36	2.36	2.36	2.36	2.36	2.36	2.36	2.36	2.36	2.36	2.36	2.36
Dióxido de Silicio Coloidal (Aerosil®)	0.14	0.14	0.14	0.14	0.14	0.14	0.14	0.14	0.14	0.14	0.14	0.14	0.14	0.14	0.14	0.14
Estearato de magnesio	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00

La compresión de las anteriores mezclas fue correcta y los comprimidos obtenidos no mostraron en ningún caso adherencias en sus superficies. Los valores medios de peso se encontraron dentro de un intervalo de  $\pm 5\%$  y los valores de dureza obtenidos tras aplicar la máxima fuerza de compresión posible permitieron concluir la conformidad de dichos comprimidos en términos de compactación, tal y como puede observarse en la tabla 5.3.

Tabla 5.3.- Resultados promedio de peso y dureza para las mezclas propuestas, correspondientes a un factor de compresibilidad mejorado.

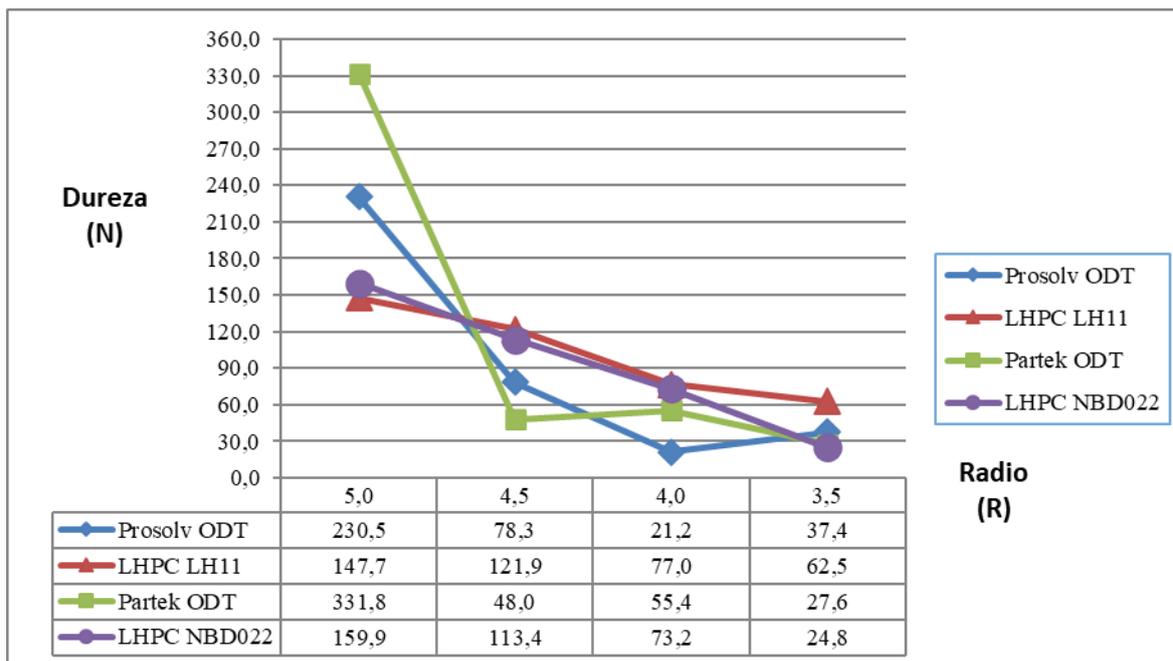
<b>Fórmula</b>	<b>Peso medio (mg)</b>	<b>Dureza media (N)</b>	<b>Diámetro de comprimido (mm)</b>
F1	187.6	147.7	9
F2	172.9	159.9	9
F3	697.6	331.8	13
F4	250.0	230.5	9
F5	160.9	121.9	8
F6	112.0	113.4	8
F7	172.7	48.0	8
F8	131.3	78.3	8
F9	83.0	77.0	6
F10	82.7	73.2	6
F11	101.5	55.4	6
F12	88.4	21.2	6
F13	67.0	62.5	5
F14	62.8	24.8	5
F15	69.9	27.6	5
F16	68.1	37.4	5

El análisis de los resultados de dureza obtenidos de las mezclas formuladas con el valor de radio R más alto (valor R igual a 5), permite concluir que estos arrojan los mejores valores de dureza en todas las fórmulas estudiadas. Estos datos confirman la idoneidad del sistema de preformulación diagrama SeDeM para la formulación de carbamazepina.

Por otro lado, el resto de los valores de dureza obtenidos con los restantes valores de radio R (valores 4,5, 4,0 y 3,5) mostraron comportarse disminuyendo el valor de dureza al decrecer el valor asignado de radio R tal y como se puede apreciar en la gráfica 5.1. La causa de esta disminución se concluyó que se encontraba directamente relacionada con la disminución porcentual del excipiente compensador. Esta última conclusión complementa la obtenida por Aguilar JE (Aguilar JE et al., 2012) y abre la posibilidad de una mejor gestión de la cantidad de excipiente a adicionar sin dejar de compensar la media de incidencia de compresibilidad. Esta gestión podría ser de especial interés en:

- el diseño de comprimidos bucodispersables, cuyos valores de menor dureza pudieran mejorar la velocidad de disolución del principio activo, sin observarse pérdidas de compactación al aplicar una compresión directa.
- la obtención de comprimidos con una baja carga de excipientes, mayor carga de principio activo y reducidas dimensiones, aptas para pacientes pediátricos.

Así mismo, el comportamiento de los excipientes coprocesados estudiados demuestra que la pérdida de dureza de los comprimidos es mucho más pronunciada al disminuir el valor de radio R que el demostrado por los excipientes no coprocesados. La composición multicomponente de los excipientes coprocesados actuaría generando mayor variabilidad, la cual afectaría a la posibilidad de disminuir el valor de radio R por debajo de 5. La incorporación de deslizantes al coprocesado o la mejora funcional de deslizamiento de estos podría estar relacionada. Es por ello por lo que, el sistema de preformulación diagrama SeDeM sería más adecuado para este tipo de excipientes coprocesados considerando los valores mínimos de radio R iguales a 5 en formulaciones de carbamazepina y no menores.



Gráfica 5.1.- Representación gráfica de las durezas obtenidas tras compresión de las mezclas de los cuatro excipientes con carbamazepina respecto a los diferentes radios R (R=3,5-4-4,5 y 5,0)

Adicionalmente se concluyó que sólo los comprimidos compensados con un valor de radio de 4,0 o 3,5 permiten obtener comprimidos con un diámetro inferior a 7 mm. Por ello, se ha elegido el valor de radio R el correspondiente a 3,5 ya que sus formulaciones para dosis de 50 mg permiten obtener comprimidos de 5 mm de diámetro de carbamazepina cuya aceptación puede ser más recomendable para la población pediátrica según otros especialistas (Fátima R et al., 2017), (Rietnales et al., 2017).

A la vista de las conclusiones obtenidas en el estudio de compresibilidad realizado, se procedió a la caracterización de los comprimidos obtenidos con fórmulas F13 a F16 con el fin de establecer su friabilidad y tiempo de disgregación. Ambos parámetros son considerados atributos de calidad críticos para los comprimidos bucodispersables.

Los resultados obtenidos se resumen en la tabla 5.4 y confirman la idoneidad de estos para ser dispensados como comprimidos bucodispersables.

Table 5.4.- Caracterización de los comprimidos obtenidos con el ajuste R igual a 3,5 (SeDeM)

Fórmula	Tipo de excipiente	Índice de Hausner	Dureza media (N)	Friabilidad (%)	Disgregación (s)	Diámetro de comprimido (mm)
F13	No coprocesado	1.36	62.5	0.89	50	5
F14	No coprocesado	1.32	24.8	0.38	45	5
F15	Coprocesado	1.19	27.6	0.89	103	5
F16	Coprocesado	1.23	37.4	1.00	420	5

De las fórmulas obtenidas con excipientes no coprocesados, la formulación F14 presentó los valores de menor friabilidad, reflejando una mejor compactación que evita la pérdida de producto cuando el comprimido es sometido a un proceso de erosión mecánica. La fórmula F13, como era de esperar, muestra un mayor valor de friabilidad debido a que las partículas del excipiente LH11 son largas y fibrosas y juegan un papel negativo en la compactación de la mezcla.

Las fórmulas obtenidas con excipientes coprocesados (F15 y F16) mostraron valores correctos de dureza, pero los valores de friabilidad son mayores en ambos casos, seguramente debido a la presencia de manitol en su composición, excipiente relacionado con la formación de comprimidos friables (Al-Khattawi et al., 2013).

Por otra parte, los tiempos de disgregación obtenidos para las cuatro fórmulas mostraron que las fórmulas F13 y F14 presentan los mejores valores, no superiores a 1 minuto.

Por tanto, se concluyó que las mejores formulaciones para la obtención de comprimidos bucodispersables de carbamazepina son las obtenidas con el excipiente L-HPC NBD022 (F14). En segundo lugar, con respecto a una disgregación más rápida, está la formulación F13 que usa L-HPC LH11.

El comportamiento individual de los disgregantes utilizados permite establecer diferencias entre disgregantes coprocesados y no coprocesados cuando se mezclan con carbamazepina (API). Los excipientes coprocesados mostraron mejores resultados de compresión a R 5,0, sin embargo, los excipientes no coprocesados siguieron mostrando

una buena homogeneidad de compresión al realizar una disminución en el valor de radio.

En conclusión, de acuerdo con los resultados obtenidos, se escogieron las fórmulas F13 y F14 para continuar con el desarrollo del diseño de los comprimidos bucodispersables.

### **5.3.2. Caracterización mediante el sistema de preformulación diagrama SeDeM de las mezclas finales obtenidas en el estudio de compresibilidad**

Como paso previo a establecer la composición exacta de la fórmula a utilizar en la obtención de los comprimidos bucodispersables de carbamazepina, se caracterizaron mediante el sistema de preformulación diagrama SeDeM las fórmulas F13 y F14.

El objetivo de esta caracterización fue:

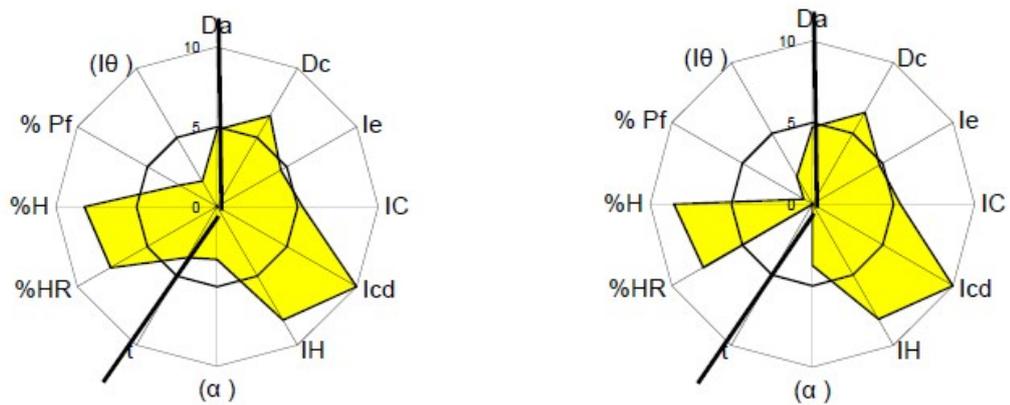
1. Verificar la idoneidad de las mezclas para ser elaboradas en procesos de compresión directa.
2. Determinar posibles nuevos puntos críticos debidos a las características de los excipientes.

Los resultados obtenidos se muestran en la tabla 5.5 y la figura 5.2 y concluyen para las dos formulaciones, F13 y F14, un incremento del factor de incidencia de la compresibilidad de la mezcla, con valores de 6,63 y 6,73. Estos valores fueron superiores al valor medio inicial de 2,99 mostrado por la carbamazepina (API).

Así mismo, la introducción de L-HPC LH11 o L-HPC NBD022 como excipiente compensatorio mejoró todos los parámetros del factor de incidencia de compresibilidad, en particular el índice de cohesividad, tal y como se muestra en la tabla 5.6.

Tabla 5.5.- Resultados obtenidos para las fórmulas F13 y F14 tras caracterización median el sistema de preformulación diagrama SeDeM

				Formula F13			Formula F14		
Factor de incidencia	Parámetro	Símbolo	Unidades	Valor experimental	Valor de radio	Incidencia	Valor experimental	Valor de radio	Incidencia
Dimensiones	Densidad aparente	Da	g/ml	0.48	4.84	5.72	0.47	4.73	5.61
	Densidad compactada	Dc	g/ml	0.659	6.59		0.65	6.49	
Compresibilidad	Índice de esponjosidad	Ic	-	0.55	4.58	6.63	0.57	4.78	6.73
	Índice de Carr	IC	%	26.56	5.31		27.12	5.42	
	Índice de cohesividad	Icd	N	246.80	10.00		232.20	10.00	
Deslizamiento / Fluidez	Índice de Hausner	IH	-	1.36	8.19	5.05	1.37	8.14	3.97
	Angulo de reposo	( $\alpha$ )	°	33.51	3.30		31.21	3.76	
	Tiempo de deslizamiento	t	s	12.67	3.67		33.33	0.00	
Lubrificación / Estabilidad	Contenido en humedad	%HR	%	2.37	7.63	7.94	2.23	7.77	8.16
	Higroscopicidad	%H	%	3.51	8.24		2.89	8.55	
Dosificación / Lubrificación	Partículas finas (< 50 $\mu$ m)	%Pf	$\mu$	36.53	2.69	2.27	46.91	0.62	1.28
	Índice de homogeneidad	(I $\Theta$ )	-	0.004	1.85		0.004	1.95	
<b>Índice de buena compresión (IGC)</b>						<b>5.31</b>			<b>4.94</b>



<b>Carbamazepina + L-HPC LH11®</b>	<b>Carbamazepina + L-HPC NBD022®</b>
------------------------------------	--------------------------------------

Figura 5.1.- Representación gráfica de la caracterización SeDeM de las fórmulas F13 y F14

Tabla 5. 6.- Comparativa entre los resultados obtenidos para carbamazepina (API) y las mezclas F13 y F14 para el factor de incidencia de compresibilidad.

Parámetros	Valores medios carbamazepina (API)	Valores carbamazepina + L-HPC LH11®	Valores carbamazepina + L-HPC NBD022®
Índice de esponjosidad	2.77	4.58	4.78
Índice de Carr	3.89	5.31	5.42
Índice de cohesividad	2.30	10.00	10.00

Sin embargo, el índice de buena compresión (IGC) de ambas mezclas fue más bajo (valores de 5,31 y 4,94) que el valor original encontrado para la carbamazepina (API) (valor medio de 5,71).

La diferencia observada se debió a una disminución en las propiedades de fluidez de las mezclas considerando los valores de caracterización de ambos excipientes concluidos en el capítulo 4. Los índices de Hausner obtenidos son superiores en ambos casos a 1,35 por lo que las mezclas se clasificaron como de fluidez pobre (Phar. Eur, 2.9.36). Esta observación quedó evidenciada también en los datos obtenidos en los factores de incidencia: deslizamiento/fluidez, lubricación/estabilidad y dosificación/lubricación.

En conclusión, la disminución del índice IGC observado en las mezclas F13 y F14 implica una teórica disminución en la capacidad de estas a ser comprimidas por compresión directa aún mantener la capacidad para este tipo de compresión. Por ello, se consideró que la introducción del excipiente compensatorio generó un nuevo punto crítico que debía de ser compensado para obtener una formulación robusta.

### **5.3.3. Estudio de caracterización para la compresibilidad de la carbamazepina frente a dos excipientes**

Los resultados de formulación obtenidos hasta el momento mostraron que mezclas obtenidas con valores de radio comprendidos entre 4,0 y 3,5 permiten su compresión directa. No obstante, tras mejorar las características de compresión de la carbamazepina quedó por resolver la mejora de la fluidez de las mezclas.

El enfoque de diseño para esta última etapa del desarrollo de los comprimidos se inició evaluando qué valor de radio R debía de aplicarse definitivamente para la optimización del factor de compresibilidad de la carbamazepina.

De los resultados obtenidos en el estudio de compresión, tanto para L-HPC LH11 como para L-HPC NBD022, se llegó a las siguientes conclusiones:

1. Para un valor de R igual a 3,5 los valores de dureza observados, aunque adecuados para unos comprimidos bucodispersables, eran valores bajos. La adición de un segundo excipiente podría actuar disminuyendo la cohesividad observada en este valor extremo de 3,5, no permitiendo la formación del comprimido.

2. Por ello, se propuso un valor de 3,8 para el cálculo del porcentaje de excipiente compensatorio, valor intermedio entre los dos últimos puntos estudiados.

La aplicación de la ecuación 5.1 sobre los resultados obtenidos para L-HPC LH11 y L-HPC NBD022, para un valor de  $R=3,8$ , concluyó con una cantidad intermedia de excipiente a adicionar del 28,80 % (w/w).

Para concretar la formula definitiva se consideró introducir un segundo excipiente con el fin de mejorar los siguientes puntos:

1. Incrementar la fluidez de la mezcla.
2. Mejorar el tiempo de disgregación de los comprimidos.

Los excipientes seleccionados y sus características se muestran en la tabla 5.7. De los excipientes, tres se encuentran formados por croscarmelosa o crospovidona y actuarían funcionalmente como disgregantes. El cuarto de ellos se encuentra formado por manitol y actuaría como diluyente.

La adición de los disgregantes se realizó con la idea de introducir en la formulación un perfil de disgregación diferente al mostrado por L-HPC (disgregación por hinchamiento). Según estudios realizados, un incremento de L-HPC en la fórmula de la mezcla a comprimir conlleva un incremento en el tiempo de disgregación del comprimido debido al incremento del tiempo de humectación (Isikawa et al., 2001). La adición de croscarmelosa con una disgregación por hinchamiento y un tipo de partícula irregular podría mejorar la morfología porosa de los comprimidos a obtener. Esta mejora planteada se creyó que aumentaría la capacidad de humectación del comprimido y en consecuencia las características de disgregación.

Por otro lado, con la incorporación de diferentes grados de crospovidona se buscó:

- poder mejorar la morfología porosa del comprimido mediante la elección de diferentes tamaños de partícula.

- introducir un disgregante cuyo mecanismo de acción presentara una disgregación combinada por hinchamiento, capilaridad y recuperación de forma.

Anteriores estudios realizados con hidroxipropilcelulosa demostraron la correcta formación de comprimidos de carbamazepina a altas dosificaciones cuando se introdujo crospovidona (Flicker et al., 2012).

Adicionalmente se consideró la incorporación en la formulación de un diluyente ampliamente utilizado en las formulaciones bucodispersables, como es el manitol. Según el grado utilizado, el manitol presenta muy buenas características de fluidez (Al-Khattawi et al., 2013). El uso de este tipo de diluyentes permite obtener comprimidos cuyas características organolépticas en boca son muy favorables. No obstante, su capacidad de compactación es baja.

Los excipientes seleccionados se encuentran relacionados en la tabla 5.7. Tal y como se indica en la tabla, estos excipientes presentan valores de interés en factores de incidencia relacionados con la fluidez. El factor de compresibilidad, en la mayoría de los excipientes indicados, se mostró cercano a un valor de radio de  $R=5$ , por lo que no se esperó inicialmente un impacto sobre la mejora ya obtenida con el excipiente compensatorio.

En conclusión, la adición de uno de estos excipientes a la mezcla buscó una mejora de la formulación en base a sus características funcionales más que un incremento en los valores de compresibilidad. Esta elección queda estrechamente relacionada con un enfoque de carácter productivo que evite posteriormente problemas durante la dosificación de la mezcla en máquina.

Tabla 5.7.- Excipientes secundarios. Características de sus factores de incidencia relacionados con la fluidez de la mezcla

Excipiente (función)	Factor de incidencia de compresibilidad	Factor de incidencia de Deslizamiento / Fluidez	Factor de incidencia de Dosificación/ Lubricación	IGC
<b>VIVASOL GF® (croscarmelosa) (disgregante)</b>	5,93	4,91	5,00	4,60
<b>VIVAPHARM PVP PXL® (crospovidona tipo A) (disgregante)</b>	3,83	6,96	3,10	3,95
<b>VIVAPHARM PVP PXL10® (crospovidona tipo B) (disgregante)</b>	5,52	4,27	5,00	3,88
<b>PEARLITOL 200 SD® (D-manitol) (diluyente)</b>	5,12	6,77	7,40	6,36

De forma estándar se definió para este tipo de formulaciones, la adición de un 5 % del segundo excipiente. Esta cantidad se corresponde a la indicada para su uso habitual en el caso de los disgregantes, aunque el % podría ser superior al 10 %, para el diluyente, (Handbook of Pharmaceutical excipients, 2009a), (Handbook of Pharmaceutical excipients, 2009b), (Handbook of Pharmaceutical excipients, 2009c).

Dentro de este orden de ideas, Pearlitol 200 SD® se incorporó a la formulación buscando una disminución del tiempo de disgregación de los comprimidos bucodispersables. La introducción de un excipiente con una velocidad de disolución alta (Ohrem et al., 2013) favorecería el contacto más rápido de la saliva con el disgregante por su capacidad dispersante (Handbook of Pharmaceutical excipients, 2009c), disminuyendo por este mecanismo el tiempo de disgregación. No obstante, la adición de este excipiente podría modificar las características de compresibilidad obtenidas hasta el momento, tal y como se concluyó en los estudios realizados por Al-Khattawi et al (Al-

Khattawi et al., 2014). La confirmación de esta primera hipótesis, así como de la conformidad de los comprimidos bucodispersables obtenidos, fue uno de los puntos que se verificó durante los ensayos realizados posteriormente.

Por otro lado, la incorporación de dos excipientes disgregantes se planteó como una vía para obtener comprimidos que presentaran una mejor y más rápida liberación de la carbamazepina considerando la presencia de dos disgregantes con diferente mecanismo de disgregación, tal y como se describe en el capítulo 4. Esta estrategia ya dio buenos resultados a otros autores en otros estudios realizados donde se consideraron mezclas binarias de croscarmelosa y crospovidona con otros disgregantes (Kumar et al., 2017), (Patil et al., 2011).

En el caso de la carbamazepina se esperó que una posible disminución en el tiempo de disgregación ayudaría en mejorar la disolución de esta molécula, que es de clase II según clasificación BSC (Bhise et al., 2009) y forma polimórfica III.

La composición de las formulaciones resultantes de aplicar los porcentajes anteriormente indicados (28,80 % para el excipiente compensatorio y 5,0 % para el excipiente secundario) se muestra en la tabla 5.8. En estas formulaciones también se incluyeron el grupo de excipientes reguladores de flujo (según método estándar SeDeM) y el excipiente edulcorante. La compresión directa, a máxima fuerza de compresión, de estas formulaciones permitió obtener comprimidos conformes (sin marcas de adherencia u otros defectos relacionados con problemas de cohesión).

Tabla 5.8.- Formulaciones obtenidas tras aplicar los porcentajes de excipiente compensatorio y excipiente secundario

<b>Formulación composicion (%)</b>	<b>F1</b>	<b>F2</b>	<b>F3</b>	<b>F4</b>	<b>F5</b>	<b>F6</b>	<b>F7</b>	<b>F8</b>
<b>Carbamazepina</b>	62.50	62.50	62.50	62.50	62.50	62.50	62.50	62.50
<b>L-HPC LH11®</b>	28.80	28.80	28.80	28.80	-	-	-	-
<b>L-HPC NBD022®</b>	-	-	-	-	28.80	28.80	28.80	28.80
<b>Vivasol GF</b>	5.00	-	-	-	5.00	-	-	-
<b>Vivapharm PVP XL</b>	-	5.00	-	-	-	5.00	-	-
<b>Vivapharm PVP XL10</b>	-	-	5.00	-	-	-	5.00	-
<b>Pearlitol 200 SD</b>	-	-	-	5.00	-	-	-	5.00
<b>Talco</b>	2.36	2.36	2.36	2.36	2.36	2.36	2.36	2.36
<b>Dióxido de silicio coloidal (Aerosil®)</b>	0.14	0.14	0.14	0.14	0.14	0.14	0.14	0.14
<b>Estearato magnesio de</b>	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00
<b>Sucralose</b>	0.20	0.20	0.20	0.20	0.20	0.20	0.20	0.20

La caracterización galénica de los comprimidos resultantes para el atributo de calidad del tiempo de disgregación se muestra en la tabla 5.9.

Table 5.9.- Tiempo de disgregación de los comprimidos obtenidos con las diferentes formulaciones de dos excipientes

	<b>Formulación</b>	<b>Tiempo de disgregación (s)</b>
<b>Fd1</b>	CBZ+LH11+VIVASOL GF	21
<b>Fd2</b>	CBZ+LH11+VIVAPHARM PVPPXL	10
<b>Fd3</b>	CBZ+LH11+VIVAPHARM PVPPXL10	24
<b>Fd4</b>	CBZ+LH11+Perlitol 200 SD	55
<b>Fd5</b>	CBZ+NBD022+VIVASOL GF	12
<b>Fd6</b>	CBZ+NBD022+VIVAPHARM PVPPXL	12
<b>Fd7</b>	CBZ+NBD022+VIVAPHARM PVPPXL10	32
<b>Fd8</b>	CBZ+NBD022+Perlitol 200 SD	31

De los valores obtenidos se concluyó que los casos más favorables, en cuanto a tiempo de disgregación, fueron los obtenidos por las mezclas:

- 1.- CBZ+LH11+Vivapharm PVPPXL (fórmula Fd2);
- 2.- CBZ+NBD022+Vivasol GF (fórmula Fd5) y
- 3.- CBZ+NBD022+Vivapharm PVPPXL (fórmula Fd6).

Estas formulaciones se consideraron de interés por presentar los menores valores de tiempo de disgregación de las ensayadas (especificación máxima de 30 segundos establecida por la USP para comprimidos bucodispersables).

Los resultados obtenidos se consideraron una primera indicación de cual podría ser la formulación de elección. Por ello, las formulaciones fueron analizadas mediante el

sistema de preformulación diagrama SeDeM. Los resultados obtenidos se muestran en el apartado 5.3.4.

#### **5.3.4. Caracterización de las mezclas con 2 excipientes mediante el sistema de preformulación diagrama SeDeM**

El planteamiento formulado tras la elección de los dos excipientes compensatorios (ver apartado 5.3.3) permitió la obtención de comprimidos viables en todas las formulaciones propuestas. La adición del excipiente secundario (excipiente no compensatorio utilizado para mejorar las características de la mezcla) permitió en todos los casos una mejora de los tiempos de disgregación. Ante estos resultados se realizó la caracterización de todas las mezclas mediante el sistema de preformulación diagrama SeDeM. Los resultados obtenidos se muestran en la tabla 5.10 y la figura 5.3.

El análisis de los resultados obtenidos indicó que de todas las mezclas ensayadas la más adecuada fue la correspondiente a la mezcla Fd4 ya que presentó un índice de buena compresibilidad de IGC=5,56. Esta mezcla se encuentra formada por la combinación binaria de HLPC LH11<sup>®</sup> con Pearlitol 200 SD<sup>®</sup> siendo sus puntos fuertes los factores de incidencia de compresibilidad, deslizamiento / fluidez y lubricación / estabilidad. La adición de Pearlitol 200 SD<sup>®</sup> supuso una mejora de las características de fluidez tal y como era de esperar al presentar este excipiente un valor en su factor de incidencia de 6,77 (ver capítulo 4). Así mismo, tal y como se muestra en la tabla 5.16, la formula Fd4 presentó uno de los parámetros de índice de cohesividad más altos de las determinaciones realizadas. No obstante, su adición provocó también en un descenso en el factor de incidencia de compresibilidad (ver tabla 5.5) obtenido inicialmente en las fórmulas F13 (carbamazepina + LHPC LH11<sup>®</sup>) y F14 (carbamazepina + LHPC NBD022<sup>®</sup>) debido a las propiedades del D-manitol.

Tabla 5.10.- Resultados de caracterización de las mezclas: (F1) carbamazepina (API)+LHPC-LH11+Vivasol GF®, (F2) carbamazepina (API)+LHPC-LH11+Vivapharm PVPPXL®, (F3) carbamazepina (API)+LHPC-LH11+ Vivapharm PVPPXL10®,(F4)carbamazepina (API)+LHPC-LH11+ Pearlitol 200 SD®, (F5) carbamazepina (API)+LHPC-NBD022+Vivasol GF®, (F6)carbamazepina (API)+LHPC- NBD022+Vivapharm PVPPXL®, (F7)carbamazepina (API)+LHPC- NBD022+ Vivapharm PVPPXL10®, (F8)carbamazepina (API)+LHPC-NBD022+Pearlitol 200 SD®

		Fd1				Fd2		Fd3		Fd4	
Factor de incidencia	Parámetro	Símbolo	Unidades	Valor de radio	Incidencia						
<b>Dimensión</b>	Densidad aparente	Da	g/ml	0.49	5.71	0.47	5.36	0.49	5.62	0.49	5.72
	Densidad golpeada	Dc	g/ml	0.65		0.60		0.63		0.65	
<b>Compresibilidad</b>	Índice de esponjosidad	Ie	-	0.48	5.63	0.45	5.40	0.45	6.08	0.49	5.93
	Índice de Carr	IC	%	23.92		21.33		22.31		24.15	
	Índice de cohesividad	Icd	N	161.00		163.60		202.80		177.40	
<b>Deslizamiento / Fluidez</b>	Índice de Hausner	IH	-	1.31	3.93	1.27	7.08	1.29	6.84	1.32	6.63
	Angulo de reposo	( $\alpha$ )	°	33.26		29.50		31.00		32.52	
	Tiempo de deslizamiento	t	s	24.00		3.00		3.67		4.00	
<b>Lubrificación / Estabilidad</b>	Contenido en humedad	%HR	%	2.80	7.84	2.31	7.94	2.52	7.78	1.61	8.28
	Higroscopicidad	%H	%	3.02		3.62		3.85		3.65	
<b>Dosificación / Lubrificación</b>	Partículas finas (< 50 $\mu$ m)	%Pf	$\mu$	37.19	2.18	33.60	2.22	39.62	1.94	32.90	2.18
	Índice de homogeneidad	(I $\Theta$ )	-	0.00		0.00		0.00		0.00	
<b>IGC</b>				4.77		5.43		5.51		5.56	
		Fd5				Fd6		Fd7		Fd8	
Factor de incidencia	Parámetro	Símbolo	Unidades	Valor de radio	Incidencia						
<b>Dimensión</b>	Densidad aparente	Da	g/ml	0.50	5.68	0.47	5.35	0.47	5.39	0.50	5.80
	Densidad golpeada	Dc	g/ml	0.64		0.60		0.61		0.66	
<b>Compresibilidad</b>	Índice de esponjosidad	Ic	-	0.43	4.45	0.47	5.28	0.50	6.27	0.48	5.30
	Índice de Carr	IC	%	21.66		21.83		23.28		23.98	
	Índice de cohesividad	Icd	N	108.00		151.60		212.80		142.20	
<b>Deslizamiento / Fluidez</b>	Índice de Hausner	IH	-	1.28	4.02	1.28	6.30	1.30	6.46	1.31	6.31
	Angulo de reposo	( $\alpha$ )	°	32.74		30.12		24.73		29.20	
	Tiempo de deslizamiento	t	s	23.00		7.33		8.33		7.33	
<b>Lubrificación / Estabilidad</b>	Contenido en humedad	%HR	%	3.22	7.65	2.05	8.04	2.52	7.83	3.00	7.64
	Higroscopicidad	%H	%	2.96		3.72		3.63		3.44	
<b>Dosificación / Lubrificación</b>	Partículas finas (< 50 $\mu$ m)	%Pf	$\mu$	42.76	1.57	39.62	1.86	45.45	1.35	39.10	1.64
	Índice de homogeneidad	(I $\Theta$ )	-	0.00		0.00		0.00		0.00	
<b>IGC</b>				4.38		5.18		5.34		5.15	

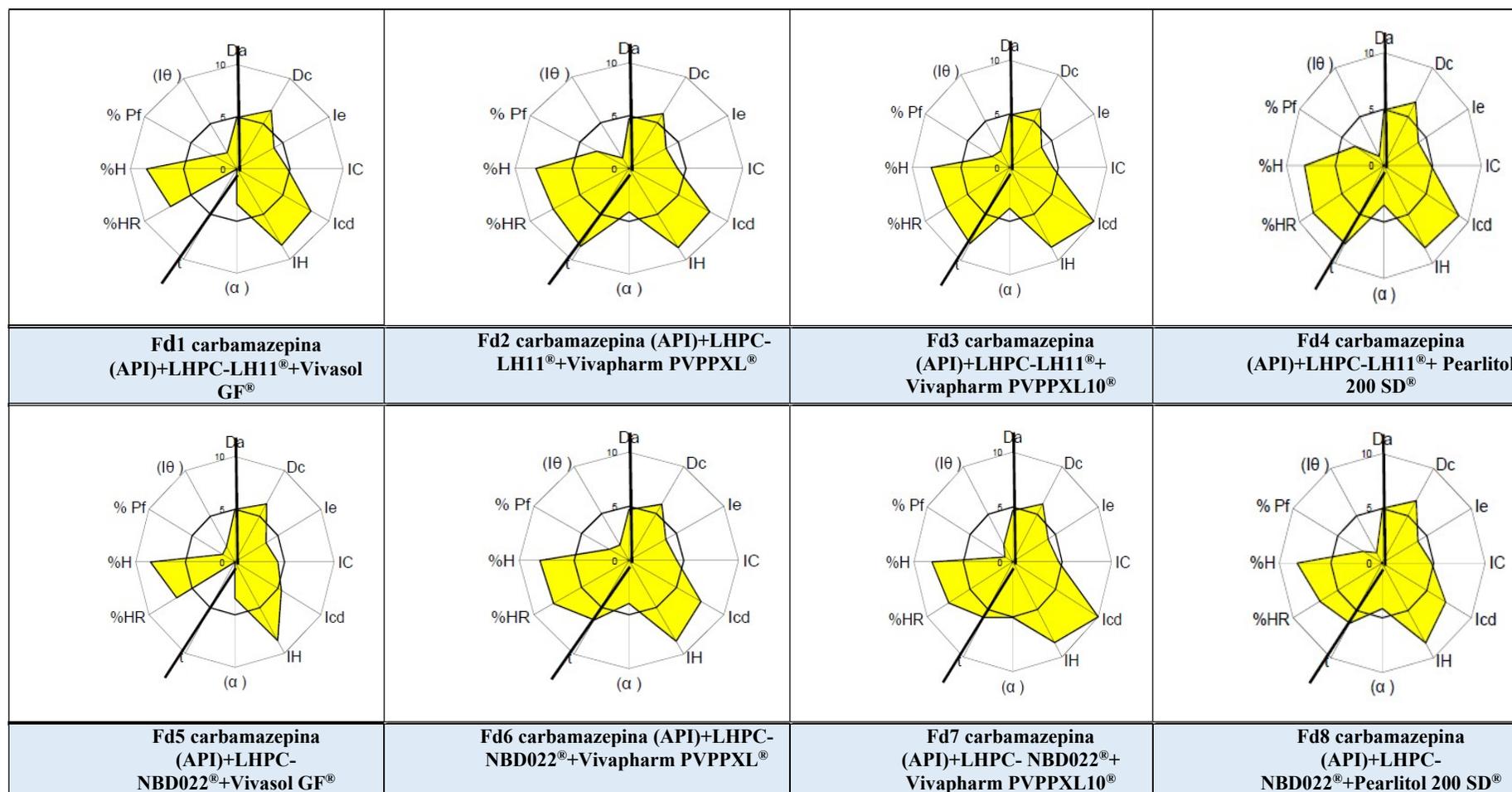


Figura 5.2.- Gráficos del sistema de preformulación diagrama SeDeM para las mezclas con combinación del excipiente compensatorio más excipiente secundario

De la tabla y figuras anteriores se desprendió que, la combinación de HLPC LH11<sup>®</sup> con Pearlitol 200 SD<sup>®</sup> presentó los mejores resultados como mezcla, pero la determinación del tiempo de disgregación de sus comprimidos fue el más alto. Por este motivo fue descartada para el diseño de los comprimidos.

Así mismo, la propuesta inicial de utilizar una mezcla compuesta por un disgregante más un diluyente quedó desestimada a la vista de los mejores resultados obtenidos por las mezclas compuestas por una combinación de dos disgregantes.

Por otra parte, siguiendo el método de preformulación diagrama SeDeM, para una buena compresión directa el índice de buena compresión (IGC) debe de ser mayor a 5. Es por ello que las mezclas binarias obtenidas con el disgregante Vivasol GF<sup>®</sup>, formulas Fd1 y Fd5, fueron descartadas por mostrar valores de IGC de 4,77 y 4,38 respectivamente.

La adición de Vivapharm<sup>®</sup> en la formulación ayudó tanto en la mejora de la fluidez de la mezcla como en el tiempo de disgregación de los comprimidos. La mejora de las características de fluidez de la mezcla se vio incrementada por las propias características de los excipientes. La distribución del tamaño de partícula, tanto de Vivapharm PVPPXL<sup>®</sup> como de Vivapharm PVPPXL10<sup>®</sup>, presentan valores de tamaño de partícula inferiores a los mostrados por la carbamazepina o los excipientes compensatorios tal y como se muestra en la tabla 5.11.

Tabla 5.11.- Distribución de los tamaños de partículas de los componentes utilizados (datos obtenidos del certificado de análisis del proveedor)

Componentes	Lote	D10 (µm)	D50 (µm)	D90 (µm)
Carbamazepina	16CT000089	23	81	207
L-HPC LH11 <sup>®</sup>	4123269	**	55	180
L-HPC NBD022 <sup>®</sup>	4108030	**	41	91
Vivapharm PVPPXL <sup>®</sup>	051016001	17	72	167
Vivapharm PVPPXL10 <sup>®</sup>	061016008	8	22	45

\*\* : datos no disponibles

Estos tamaños de partícula de los excipientes actuaron con un doble mecanismo:

- Mejora en la incorporación del excipiente secundario en la estructura formada por la carbamazepina (API) y el excipiente compensatorio
- Disminución del ángulo de reposo y del índice de Hausner

De las fórmulas restantes, las identificadas como Fd2 y Fd6, se consideró que presentaban los mejores valores tanto por los índices de deslizamiento / fluidez como para los de dosificación / lubricación (ver tabla 5.10). La fórmula Fd2 mostró los mejores valores para el factor de deslizamiento / fluidez, con un valor de 7,08. La adición de Vivapharm PVPPXL<sup>®</sup> incrementó el valor observado en la mezcla compuesta únicamente con el excipiente compensatorio (carbamazepina y L-HPC LH11<sup>®</sup>), cuyo valor fue de 5,05.

En conclusión, estos resultados confirmaron adecuada la propuesta inicial de mejora que consideraba la adición de dos disgregantes. Los índices de buena compresibilidad de las fórmulas Fd2 y Fd6, a pesar de no ser los más altos obtenidos, presentaron una mejora respecto a los índices de buena compresión con respecto a la combinación inicial de carbamazepina con L-HPC LH11 y L-HPC NBD0022. Es por ello que ambas fórmulas fueron seleccionadas como fórmulas finales de diseño.

### **5.3.5. Caracterización galénica de los comprimidos bucodispersables de carbamazepina**

La compresión directa de las fórmulas seleccionadas en el apartado 5.3.4. confirmó la obtención de comprimidos bucodispersables adecuados a los requisitos galénicos establecidos para estas formas farmacéuticas (Eur Ph 10th edition, 2022).

Los comprimidos bucodispersables se comprimieron aplicando la menor fuerza posible durante su compresión y que permitiera mantener su estructura. Los resultados obtenidos indican que los comprimidos obtenidos en ambos casos cumplieron con el ensayo de uniformidad de masa descrito en la sección 2.9.5 de la Farmacopea Europea

(Eur Ph 10th edition, 2022) y presentaron valores de dureza adecuados para obtener comprimidos bucodispersables.

Los tiempos de disgregación se indican en la tabla 5.13. Los ensayos se realizaron con y sin disco en el interior del cestillo. En ambos casos los valores de tiempo de disgregación obtenidos cumplieron con la especificación de 30 segundos indicada por FDA. Adicionalmente, se realizó el ensayo de efervescencia descrito por Aguilar et al (Aguilar et al.,2012). Los resultados obtenidos se muestran en la tabla 5.13. Para ambas formulas los resultados obtenidos se encuentran dentro de los parámetros aceptables descritos para este ensayo.

Tabla 5.12.- Resultados obtenidos del análisis de los comprimidos formulados según la composición identificada como Fd2 y Fd6

Formula	Uniformidad de masa	Dureza (N)	Diametro de comprimido (mm)
CBZ+LH11+Vivapharm PVPPXL (Fd2)	Correct (CV:3.5 %)	57	6
CBZ+NBD022+Vivapharm PVPPXL (Fd6)	Correct (CV:1.8 %)	51	6

Tabla 5.13.- Tiempos de disgregación y efervescencia obtenidos para los comprimidos bucodispersables obtenidos de las fórmulas Fd2 y Fd6

<b>Carbamazepina + L-HPC LH11<sup>®</sup> + Vivapharm PVPPXL<sup>®</sup></b>						
<b>(Fd2)</b>						
<b>Comprimido</b>	<b>Aspecto</b>	<b>Peso (mg)</b>	<b>Grosor (mm)</b>	<b>Tiempo disgregación con disco (s)</b>	<b>Tiempo disgregación sin disco (s)</b>	<b>Tiempo de efervescencia (s)</b>
1	Correcto	83.9	3.12	10	15	< 30
2	Correcto	81.8	3.13	10	15	< 30
3	Correcto	77.3	3.08	10	15	< 30
4	Correcto	82.7	3.12	10	15	< 30
5	Correcto	82.5	3.11	10	15	< 30
6	Correcto	81.5	3.09	10	15	< 30

<b>Carbamazepina + L-HPC NBD022<sup>®</sup> + Vivapharm PVPPXL<sup>®</sup></b>						
<b>(Fd6)</b>						
<b>Comprimido</b>	<b>Aspecto</b>	<b>Peso (mg)</b>	<b>Grosor (mm)</b>	<b>Tiempo disgregación con disco (s)</b>	<b>Tiempo disgregación Sin disco (s)</b>	<b>Tiempo de efervescencia (s)</b>
1	Correcto	83.8	3.13	12	19	< 30
2	Correcto	85.7	3.16	12	19	< 30
3	Correcto	85.5	3.15	12	19	< 30
4	Correcto	84.4	3.15	12	19	< 30
5	Correcto	84.9	3.13	12	19	< 30
6	Correcto	82.0	3.12	12	19	< 30

#### 5.4. Conclusiones parciales obtenidas en este capítulo

1. El diseño de formulaciones mediante el sistema de preformulación diagrama SeDeM concluyó en la obtención de 4 fórmulas viables para compresión directa, al considerar un valor teórico de radio igual a 5. Estas formulaciones fueron formuladas con 2 excipientes no coprocesados y 2 excipientes coprocesados combinados con la

carbamazepina. Los resultados obtenidos confirmaron su adecuación para el proceso de compresión directa.

2. El estudio de compresibilidad realizado con las 4 propuestas anteriores permitió concluir que para excipientes no coprocesados es factible una disminución del valor de radio teórico a un valor mínimo de 3,5. El descenso a este valor mínimo de radio permitió la obtención de comprimidos de menor dureza sin observarse una pérdida en las propiedades de compactación de la mezcla. Los resultados obtenidos para los atributos de friabilidad y dureza concluyeron la viabilidad de los comprimidos y confirmaron la consecución de tiempos de disgregación cercanos a 1 minuto. Paralelamente, la disminución del valor de radio permitió la disminución del tamaño de los comprimidos a tamaños más adecuados para la población pediátrica.

3. La introducción de un segundo excipiente permitió la mejora funcional de las mezclas previas estudiadas con un aumento en sus características de fluidez. Los nuevos tiempos de disgregación obtenidos indicaron que los comprimidos bucodispersables cumplían con el requerimiento máximo de 30 segundos establecido por la FDA. La composición de los diseños finales de formulación se muestra en las tablas 5.14 y 5.15. Ambas fórmulas cumplen la especificación deseada: 50 mg de principio activo, diámetro de 6 mm y tiempo de disgregación inferior a 30 segundos.

Tabla 5.14.- Composición del diseño formado por L-HPC LH11<sup>®</sup> y Vivapharm PVPPXL<sup>®</sup>

Componentes	% Fórmula
Carbamazepina	62.50
L-HPC LH11 <sup>®</sup>	28.80
Vivapharm PVPPXL <sup>®</sup>	5.00
Talco	2.36
Aerosil <sup>®</sup>	0.14
Estearato de Magnesio	1.00
Sucralosa	0.20
Total:	100.00

Tabla 5.15.- Composición del diseño formado por L-HPC LH11<sup>®</sup> y Vivapharm PVPPXL<sup>®</sup>

Componentes	% Fórmula
Carbamazepina	62.50
L-HPC NBD022 <sup>®</sup>	28.80
Vivapharm PVPPXL <sup>®</sup>	5.00
Talco	2.36
Aerosil <sup>®</sup>	0.14
Estearato de Magnesio	1.00
Sucralosa	0.20
Total:	100.00

### 5.5. Material adicional

Tabla 5.16.- Resultados experimentales obtenidos para las diferentes fórmulas con excipiente compensatorio y excipiente secundario

Parámetro	Símbolo	Fd1	Fd2	Fd3	Fd4	Fd5	Fd6	Fd7	Fd8
Densidad aparente	Da	0.493	0.472	0.491	0.493	0.499	0.469	0.468	0.501
Densidad compactada	Dc	0.648	0.600	0.632	0.650	0.637	0.600	0.610	0.659
Índice de esponjosidad	Ie	0.485	0.452	0.454	0.490	0.434	0.466	0.497	0.479
Índice de Carr	IC	23.920	21.333	22.310	24.154	21.664	21.833	23.279	23.976
Índice de cohesividad	Icd	161.000	163.600	202.800	177.400	108.000	151.600	212.800	142.200
Índice de Hausner	IH	1.314	1.271	1.287	1.318	1.277	1.279	1.303	1.315
Angulo de reposo	$\alpha$	33.264	29.502	31.006	32.526	32.737	30.125	24.729	29.200
Tiempo de deslizamiento	t''	24.000	3.000	3.667	4.000	23.000	7.333	8.333	7.333
Contenido en humedad	%HR	2.804	2.306	2.522	1.611	3.219	2.051	2.518	3.005
Higroscopicidad	%H	3.023	3.624	3.847	3.650	2.961	3.725	3.630	3.440
Partículas finas (< 50 $\mu$ m)	%Pf	37.188	33.599	39.619	32.903	42.758	39.619	45.455	39.100
Índice de homogeneidad	I $\theta$	0.0036	0.0023	0.0036	0.0019	0.0034	0.0033	0.0036	0.0022

**CAPÍTULO 6. PERFIL DE DISOLUCIÓN Y ESTABILIDAD DE  
LOS COMPRIMIDOS BUCODISPERSABLES DE  
CARBAMAZEPINA**

## 6.1. Introducción

Los estudios de preformulación y formulación, descritos en los capítulos anteriores, muestran las fases seguidas para obtener la fórmula de los comprimidos bucodispersables de carbamazepina. De estos estudios se han obtenido dos posibles formulaciones finales que cumplirían con los requisitos de diseño planteados inicialmente. Ambas fórmulas se muestran en las tablas 6.1 y 6.2.

Tabla 6.1. Composición de la fórmula final basada en el uso del disgregante L-HPC LH11®

Componentes	% Formula	Peso unitario (mg)
Carbamazepina	62,50	50,00
L-HPC LH11®	28,80	23,00
Vivapharm PVPPXL®	5,00	4,00
Talco	2,36	1,90
Aerosil®	0,14	0,10
Estearato de Magnesio	1,00	0,80
Sucralosa	0,20	0,20
Total:	100,00	80,00

Tabla 6.2. Composición de la fórmula final basada en el uso del disgregante L-HPC NBD022®

Componentes	% Formula	Peso unitario (mg)
Carbamazepina	62,50	50,00
L-HPC NBD022®	28,80	23,00
Vivapharm PVPPXL®	5,00	4,00
Talco	2,36	1,90
Aerosil®	0,14	0,10
Estearato de Magnesio	1,00	0,80
Sucralosa	0,20	0,20
Total:	100,00	80,00

Los resultados presentados hasta el momento corresponden a un enfoque farmacotécnico, centrado en una formulación de la carbamazepina que cumpliera tanto

los requisitos necesarios para su compresión por vía directa como los característicos de una formulación bucodispersable.

En el presente capítulo se abordan los estudios realizados sobre las formulaciones finales para completar las fases de pre-formulación y formulación. En este último paso, dentro de la estrategia de desarrollo de formulaciones basadas en el método de preformulación diagrama SeDeM, se aportan las evidencias que permiten corroborar que las características de calidad de los comprimidos no se ven influenciados por diferentes factores no relacionados directamente con sus propiedades farmacotécnicas.

En el presente capítulo se desarrollará:

1.- Establecimiento de los perfiles de disolución de los comprimidos bucodispersables de carbamazepina. Este estudio se realizó sobre ambas formulas finales y permitió establecer la fórmula más favorable.

2.- Determinación de la compatibilidad de los excipientes con el principio activo. Este estudio se realizó sobre la fórmula compuesta por carbamazepina con los excipientes L-HPC LH11<sup>®</sup> y Vivapharm PVP XL<sup>®</sup>.

3. Determinación de la estabilidad de los comprimidos bucodispersables de carbamazepina. Este punto buscó demostrar que las características de calidad de los comprimidos formulados no se veían influidos por factores ambientales a lo largo de un periodo de tiempo, considerando un determinado material de acondicionamiento primario. Se estudió y se realizó sobre la fórmula compuesta por carbamazepina con los excipientes L-HPC LH11<sup>®</sup> y Vivapharm PVP XL<sup>®</sup> y se consideró como materiales de acondicionamiento primario: frascos de polietileno, *strips* aluminio / aluminio y blister PVC / aluminio.

Los estudios de validación realizados sobre los métodos de análisis propuestos siguieron las directrices indicadas en la guía ICH Q2(R1) (ICH, 2023). Se aplicó sobre los métodos de valoración y disolución y se consideraron los parámetros de: especificidad o selectividad del método, linealidad, intervalo, exactitud, precisión y robustez. Los criterios de aceptación especificados siguieron las indicaciones establecidas por

diferentes organismos como la Asociación de Farmacéuticos de la Industria (AEFI, 2001) y la Association of Official Analytical Chemists (AOAC, 2016).

## 6.2. Materiales y métodos

### 6.2.1. Materiales

Para la realización de los diferentes ensayos y validaciones descritos en este capítulo se utilizó carbamazepina (API) adquirida en CTX Lifesciences Limited (Gujarat, India).

Los excipientes utilizados se relacionan en la tabla 6.3.

Tabla 6.3.- Relación de excipientes utilizados en los estudios de estabilidad y disolución realizados en el presente capítulo

Excipiente	Lote	Proveedor	Función
L-HPC LH11 <sup>®</sup> (Hidroxipropilcelulosa de baja sustitución)	4123269	SHINETSU Tokyo, Japan	Disgregante
L-HPC NBD022 <sup>®</sup> (Hidroxipropilcelulosa de baja sustitución)	4108030	SHINETSU Tokyo, Japan	Disgregante
VIVAPHARM PVP PXL <sup>®</sup> (Crospovidona tipo A)	051016001	JRS PHARMA Rosenberg, Germany	Disgregante
Sucralosa	1907056FS	MERCK Darmstadt, Germany	Edulcorante
Talco	14L04-T01	Fagron Barcelona, Spain	Lubricantes
Aerosil <sup>®</sup> (Dióxido de silicio coloidal)	18C14-H07- 00126	Fagron Barcelona, Spain	Lubricantes
Estearato de magnesio	14F-25-B02	Fagron Barcelona, Spain	Lubricantes

## 6.2.2. Métodos

### 6.2.2.1. Ensayo de disolución para los comprimidos Bucodispersables de Carbamazepina

El ensayo de disolución descrito en este apartado adopta el método detallado en la monografía para comprimidos de carbamazepina publicado en la USP (USP-NF,2021). El método de análisis se basa en la técnica espectrofotométrica y fue aplicado tanto para la obtención de los perfiles de disolución como para el ensayo de disolución realizado sobre los lotes de estabilidad. Las características del método se describen a continuación.

- Aparato de disolución:

Clasificación USP del equipo: Ensayo 2, aparato 2

Volumen del medio de disolución: 900 mL

Temperatura:  $37 \pm 0,5$  °C

Velocidad de las palas: 75 rpm

Muestras: volumen de muestra de 10 mL, filtradas por filtros de 10 µm de poro.

- Espectrofotómetro:

Longitud de onda (UV-VIS): 288 nm

Cubetas: 10 mm

Tiempos de lectura en perfiles de disolución: 0, 5, 10, 15, 20, 30, 45 y 60 minutos.

Tiempo de lectura en el ensayo de disolución: 60 minutos.

- Medio de disolución:

El medio se prepara disolviendo 10 mg de Lauril sulfato sódico (SDS) en 1000 mL de agua desionizada.

- Solución de referencia:

Pesar 11,0 mg de Carbamazepina y llevarlos a un matraz de 200,0 mL. Añadir 6 mL de metanol y a continuación unos 150 mL de medio de disolución. Sonicar 5 minutos.

Enrasar con más medio de disolución (Concentración teórica: 55,00 µg/mL de Carbamazepina).

- Muestras para el ensayo de disolución:

Pesar 6 comprimidos ODT de Carbamazepina. Depositar cada comprimido en el vaso correspondiente con un volumen de 900 mL de medio de disolución (Concentración teórica: 55,56 µg/mL de Carbamazepina).

6.2.2.2. Ensayo de valoración para los comprimidos Bucodispersables de Carbamazepina

La determinación de la riqueza del principio activo de los comprimidos bucodispersables de carbamazepina se realizó mediante un método de análisis basado en la técnica cromatográfica HPLC. Las características y operativa del método se describen a continuación.

- Características del sistema cromatográfico:

Columna: *Symmetry* C18 5 µm 3,9x150 mm o equivalente

Flujo: 1.2 mL/min

Volumen de inyección: 5 µL

Temperatura: 40 °C

Longitud de onda: UV-230 ± 16 nm; Ref. 360,00 nm

Stop time: 20 min

Fase móvil: ACN: Agua (25:75)

- Fase móvil para muestras:

Mezcla de agua calidad HPLC con metanol, en una proporción de 50:50

- Mezcla de elución:

Solvente A: 25 % Acetonitrilo calidad HPLC

Solvente B: 75 % Agua calidad HPLC

- Solución de referencia

Pesar 50 mg de Carbamazepina y llevarlos a un matraz de 100,0 mL. Disolver en 80 mL de fase móvil para muestras y sonicar 5 minutos. Agitar magnéticamente 5 minutos y enrasar con más fase móvil para muestras. Agitar magnéticamente 5 minutos adicionales. Filtrar la solución con filtros PVDF 0,45 µm y preparar viales para HPLC (Concentración teórica: 500 µg/mL de Carbamazepina). Procesar las muestras según las características del sistema cromatográfico indicadas a continuación.

- Solución problema

Pesar 1 comprimido de producto terminado directamente en matraz de 100,0 mL. Disolver en 80 mL de fase móvil para muestras y agitar magnéticamente 5 minutos. Sonicar 5 minutos y enrasar con más fase móvil para muestras. Agitar magnéticamente 5 minutos adicionales. Filtrar la solución con filtros PVDF 0,45 µm y preparar viales para HPLC (Concentración teórica: 500 µg/mL de Carbamazepina). Procesar las muestras según las características del sistema cromatográfico reseñadas seguidamente.

El método de análisis para el ensayo de valoración de los comprimidos bucodispersables de carbamazepina fue desarrollado y validado en el Servei de Desenvolupament del Medicament (SDM) de la Facultat de Farmacia y Ciències de la Alimentació de la Universitat de Barcelona (UB).

### 6.2.2.3. Calorimetría Diferencial de Barrido (DSC)

El estudio de compatibilidad de los excipientes de la formulación con el principio activo carbamazepina se realizó mediante la técnica de Calorimetría Diferencial de Barrido (DSC). Las características del ensayo se describen a continuación.

- Equipo: DSC-822e Mettler Toledo.
- Crisol: Aluminio de 40 µL
- Gas: Nitrógeno seco, a un flujo de 50 mL/min.
- Método: Calentamiento de 30 °C a 300 °C, en intervalo de 10 °C /min.

Las muestras fueron preparadas con principio activo, excipientes y una mezcla binaria de carbamazepina con cada uno de los excipientes de la formulación en estudio en una proporción 1:1 p/p.

El análisis de los termogramas obtenidos se centró en la búsqueda de posibles modificaciones de éstos en comparación con los termogramas obtenidos de los componentes puros.

Las muestras fueron procesadas para la obtención de los diferentes termogramas en la Unidad de Polimorfismo y Calorimetría de los Centros Científicos y Tecnológicos de la Universidad de Barcelona.

#### 6.2.2.4. Estudio de estabilidad de la formulación definitiva según guía ICH Q1A (R2)

El estudio de estabilidad de los comprimidos bucodispersables de carbamazepina se realizó según la directriz indicada en la guía ICH, sobre estabilidades en nuevos productos (International Council on Harmonisation, 2003). Para ello, se fabricaron tres lotes de comprimidos de carbamazepina y se acondicionaron en tres tipos diferentes de materiales de acondicionamiento.

La fórmula ensayada fue la correspondiente a la composición indicada en la tabla 6.1.

Las condiciones de estudio y los materiales utilizados se detallan a continuación:

- Estabilidad a largo plazo:  $25\text{ °C} \pm 2\text{ °C}$  /  $60\% \text{ HR} \pm 5\% \text{ HR}$ . En estas condiciones se realizó un estudio de 6 meses mínimos de duración. Se consideraron dos puntos de tiempo de análisis,  $t=3$  meses y  $t=6$  meses. Los comprimidos fueron acondicionados en 2 tipos de blísteres formados por láminas de PVC /Aluminio y Aluminio / Aluminio. Un tercer conjunto de comprimidos fue acondicionado en frascos de polietileno.

- Estabilidad acelerada:  $40\text{ °C} \pm 2\text{ °C}$  /  $75\% \text{ HR} \pm 5\% \text{ HR}$ . En estas condiciones se realizó un estudio de 6 meses mínimos de duración. Se consideraron dos puntos de tiempo de análisis,  $t=3$  meses y  $t=6$  meses. Los comprimidos fueron acondicionados en blísteres formados por láminas de PVC /Aluminio y Aluminio / Aluminio. Un tercer conjunto de comprimidos fue acondicionado en frascos de polietileno.

Los parámetros que fueron estudiados en ambas estabilidades, según recomendación indicada en la guía ICH, sobre especificaciones y criterios de aceptación de nuevos productos (European Medicine Agency, 2000), fueron:

- Aspecto y color de los comprimidos: La observación de los comprimidos debe concluir que éstos son comprimidos redondos, convexos y sin bisel. El color debe de ser blanco.
- Resistencia a la rotura: 20-40 N
- Friabilidad: < 1 %
- Uniformidad de masa: según Eur Ph
- Tiempo de disgregación: < 30 s
- Perdida por desecación: < 5 %
- Disolución: El ensayo de valoración de los comprimidos en estudio fueron realizados según el método descrito en el apartado 6.2.2.1 del presente capítulo (NLT 75 % (Q) < 60 minutos).
- Identificación del principio activo: HPLC, según tiempo de retención
- Valoración: El ensayo de valoración de los comprimidos en estudio fueron realizados según el método descrito en el apartado 6.2.2.2 del presente capítulo (95 – 105 %).

El estudio de estabilidad realizado sobre los tres lotes de comprimidos bucodispersables de carbamazepina fue llevado a cabo en el Servei de Desenvolupament del Medicament (SDM) de la Facultat de Farmacia y Ciencias de la Alimentación de la Universidad de Barcelona (UB).

### **6.3. Resultados y discusión**

#### **6.3.1. Validación del método de análisis correspondiente al ensayo de valoración**

##### **6.3.1.1. Método cromatográfico (HPLC)**

###### **6.3.1.1.1. Especificidad o selectividad del método**

La especificidad o selectividad es la capacidad de medir inequívocamente el analito deseado en presencia de componentes tales como excipientes e impurezas que están presentes en la fórmula y por tanto pueden interferir en el análisis de principio activo.

La verificación de la selectividad del método se realizó considerando diferentes fuentes de interferencia. Inicialmente se realizó verificación de las interferencias provocadas por los excipientes de la formulación sobre el principio activo. Para ello se aplicó el

método de análisis sobre dos muestras, una conservando las proporciones de carbamazepina y excipientes y una segunda formulada consideraron únicamente los excipientes (placebo).

A continuación, se determinaron las interferencias provocadas por la fase móvil. La muestra se preparó con un volumen de fase móvil filtrada por filtro PVDF de 0,45 µm.

Finalmente, se verificó la selectividad del método frente a productos de degradación de la carbamazepina. Los productos de degradación se obtuvieron sometiendo a diferentes condiciones forzadas unas muestras preparadas con la misma proporción de excipientes y carbamazepina de la formula patrón. Las condiciones de estrés comprendieron:

- tratamiento en medio ácido,
- tratamiento a 105 °C,
- tratamiento oxidante con peróxido de hidrógeno,
- tratamiento a luz de infrarrojos,
- tratamiento a luz ultravioleta y
- tratamiento a humedad del 79 %.

Con el fin de completar el estudio se aplicaron las mismas condiciones forzadas a muestras formuladas con los excipientes de la formula problema (placebo) y a muestras formadas únicamente por carbamazepina a la concentración de trabajo.

#### 6.3.1.1.2. Linealidad del método

La linealidad indica la capacidad de producir resultados que son directamente proporcionales a la concentración del analito en las muestras. Por ello, se prepararon una serie de muestras a las concentraciones de analitos que abarcaron el intervalo de trabajo declarado en el procedimiento. Si existe una relación lineal, los resultados de la prueba deben evaluarse mediante métodos estadísticos. Se debe utilizar un mínimo de 5 valores de concentración.

La linealidad del método se verificó considerando los valores analíticos de 7 puntos, correspondientes al: 70, 80, 90, 100, 110, 120 y 130 %, donde el 100 % corresponde a la

concentración de trabajo (500 µg/mL). El estudio se realizó por triplicado. Las muestras utilizadas se prepararon con la cantidad correspondiente de patrón de trabajo.

#### 6.3.1.1.3. Exactitud del método

La exactitud es el grado de concordancia de los resultados de la prueba con el verdadero valor, o la proximidad de los resultados obtenidos por el procedimiento al valor verdadero.

La exactitud del método se verificó mediante el análisis de conjuntos de tres muestras para soluciones con el 70 ,100 y 130 % de la concentración de trabajo (500 µg/mL). Se realizó un total de 9 determinaciones, 3 por cada concentración de analito.

#### 6.3.1.1.4. Precisión del método

La precisión es el grado de concordancia entre los resultados individuales de una serie de medidas obtenidas a partir de muestras extraídas de un mismo lote homogéneo. Debería ser medido por la dispersión de los resultados individuales de la media (buena agrupación). La precisión de un procedimiento analítico generalmente se expresa como la varianza, desviación estándar o coeficiente de variación de una serie de medidas.

La precisión se puede considerar en tres niveles: repetibilidad del método, precisión intermedia del sistema instrumental y reproducibilidad.

- Repetibilidad del método: Esta prueba expresa la precisión del método bajo las mismas condiciones de operación en un corto intervalo de tiempo. Para verificar la repetitividad del método se prepararon 9 soluciones que contenían una concentración de analito comprendida en el intervalo 70 - 130 % de la concentración de trabajo (500 µg/mL). Así mismo, se preparó un conjunto de siete soluciones a una concentración del 100 % de la concentración de trabajo (500 µg/mL). Todas las soluciones fueron preparadas por un analista quien las inyectó en un mismo equipo.

- La precisión intermedia del sistema instrumental expresa variaciones debidas al instrumento utilizado. La verificación de dicha precisión se realizó con soluciones preparadas con una concentración de trabajo (500 µg/mL) del 70, 100 y 130 %. Estas soluciones se inyectaron 10 veces de forma consecutiva en dos días consecutivos.

- La reproducibilidad del método se verificó con tres conjuntos de siete muestras preparadas al 100 % de la solución de trabajo (500 µg/mL) por diferentes analistas y diferentes días. El procedimiento de preparación de muestras y análisis de estas por cada analista se esquematiza en la tabla 6.4

Tabla 6.4.- Esquema del procedimiento seguido en la verificación de la reproducibilidad del método.

Analista	Nº soluciones	Día de inyección en sistema cromatográfico
1	7	Día 1
1	7	Día 2
2	7	Día 1

#### 6.3.1.1.5. Robustez del método.

Es la capacidad del procedimiento para proporcionar resultados analíticos de exactitud y precisión aceptables bajo una variedad de condiciones. Los resultados de muestras separadas pueden verse alteradas por pequeños cambios en las condiciones operativas. La robustez del método de análisis se realizó considerando la variabilidad de 6 condiciones, según se indica en la tabla 6.5.

Tabla 6.5. Variaciones consideradas en el sistema cromatográfico para el estudio de robustez.

Variable	Nivel alto	Nivel normal	Nivel bajo
<b>Longitud de onda</b>	233 nm	230 nm	227 nm
<b>Flujo</b>	1,4 mL/min	1,2 mL/min	1,0 mL/min
<b>Temperatura</b>	42 °C	40 °C	38 °C
<b>Volumen de inyección</b>	7,0 µL	5,0 µL	3,0 µL

El estudio se realizó con muestras de solución patrón, preparadas según se indica en el método de análisis y muestras de solución problema, ambas a una concentración de 500 µg/mL. Las muestras de solución problema se obtuvieron a partir de comprimidos bucodispersables de carbamazepina formulados según la fórmula patrón final indicada en el capítulo 5 (formulación Fd2).

#### 6.3.1.1.6. Intervalo del método de análisis.

El intervalo del método analítico es el intervalo entre la concentración superior e inferior de analito en la muestra para el cual se ha demostrado que, el método analítico para la carbamazepina tiene un nivel adecuado de precisión, exactitud y linealidad.

El intervalo quedó establecido, tras realizar las pruebas de validación de precisión, exactitud y linealidad entre el 70 y el 130 % de la concentración de trabajo (500 µg/mL).

#### 6.3.1.2. Resultados y discusión tras ejecución de la validación del método

##### 6.3.1.2.1. Resultados correspondientes a pruebas complementarias a la validación del método

Previamente a la realización de las pruebas de validación, según la estrategia descrita en el apartado 6.3.1.1, se realizaron un conjunto de verificaciones previas para constatar los siguientes puntos:

- Idoneidad del sistema cromatográfico.

La verificación de la idoneidad del sistema cromatográfico se realizó con el fin de comprobar la conformidad de éste para llevar a cabo el análisis de los comprimidos bucodispersables de carbamazepina. Los parámetros cromatográficos verificados y los resultados obtenidos se muestran en la tabla 6.6. La muestra utilizada fue obtenida a partir de una solución de referencia de concentración de trabajo (500 µg/mL) preparada según indica el método de análisis. Se realizaron un total de seis inyecciones.

Tabla 6.6. Parámetros cromatográficos y resultados obtenidos durante la verificación de la idoneidad del sistema

Parámetro cromatográfico	Especificación	Resultado
Factor de capacidad ( $K'$ )	$\geq 1,5$	7,31
Factor de simetría ( <i>USP tailing</i> )	0,8 – 1,5	1,07
Platos teóricos	> 2000	10263,50
CV factor de respuesta	$\leq 1,0 \%$	0,08

- Estudio de los filtros PVDF 0,45  $\mu\text{m}$  utilizados

El efecto de los filtros de PVDF de 0,45  $\mu\text{m}$  sobre las soluciones de referencia y problema fue ensayado mediante 2 inyecciones de las respectivas soluciones antes y después de haber sido filtradas. Se tomó como referencia las áreas obtenidas con las soluciones no filtradas. Los resultados obtenidos, así como las especificaciones consideradas para la conformidad de la prueba, se indican en la tabla 6.7.

Tabla 6.7. Especificaciones y resultados obtenidos en la prueba realizada sobre los filtros PVDF de 0,45  $\mu\text{m}$

Solución	Concentraciones carbamazepina ( $\mu\text{g/mL}$ )	Especificación	Resultado
Solución de referencia (sin filtrar)	506,00	98 -102 %	100,17 %
Solución de referencia (filtrada)	506,88		
Solución problema (sin filtrar)	501,00	98 -102 %	99,80 %
Solución problema (filtrada)	499,97		

- Estabilidad de la solución patrón y de la solución problema

La viabilidad de las soluciones de trabajo, tanto la de referencia como el problema, fueron ensayadas en el tiempo mediante soluciones preparadas a concentración de trabajo (500  $\mu\text{g/mL}$ ). La solución problema se preparó a partir de una mezcla de excipientes y principio activo en la misma proporción de componentes de la fórmula patrón. Los resultados obtenidos se muestran en las figuras 6.1 y 6.2 e indican una viabilidad de ambas muestras de 102 horas.

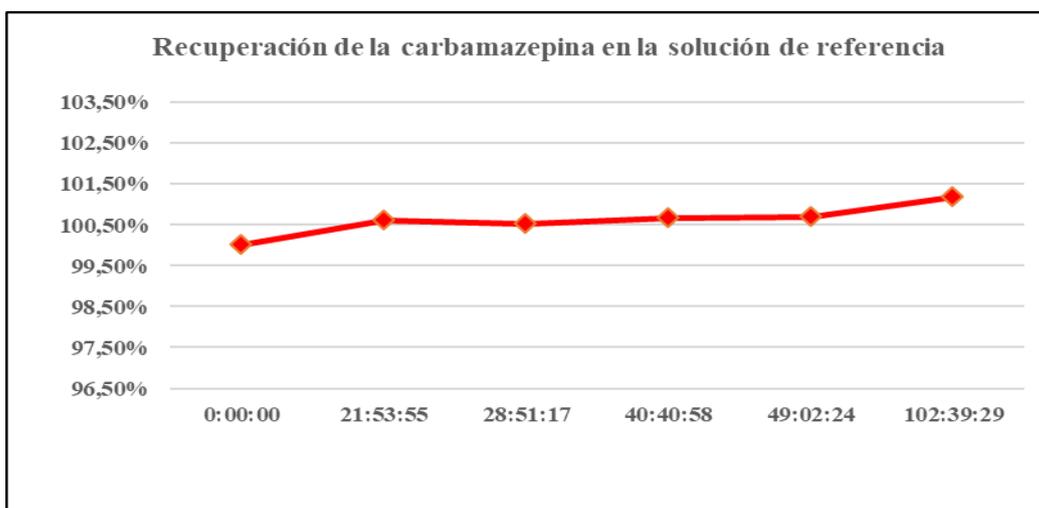


Figura 6.1. Evolución en el tiempo del porcentaje de recuperación de la carbamazepina en la solución de referencia

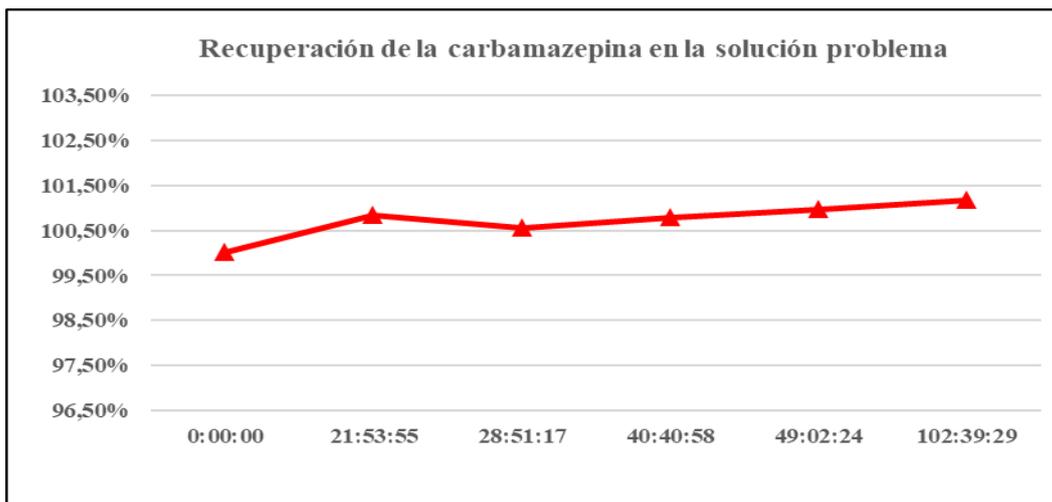


Figura 6.2. Evolución en el tiempo del porcentaje de recuperación de carbamazepina en la solución de referencia.

#### 6.3.1.2.2. Discusión y resultados correspondientes a la especificidad o selectividad del método

El estudio de especificidad/ selectividad del método se realizó considerando como tiempo de retención de la carbamazepina un valor medio aproximado de 9,99 minutos.

El análisis de todas las muestras correspondientes al estudio de especificidad / selectividad del método, tal y como se describen en el apartado 6.3.1.1.1, no mostraron en ningún caso interferencias en el punto de elución de carbamazepina.

De los resultados obtenidos se concluyó que el método permite la cuantificación de la carbamazepina sin verse afectada la zona de elución por interferencias de los excipientes o productos de degradación.

#### 6.3.1.2.3. Discusión y resultados correspondientes a la linealidad del método

El estudio de linealidad se realizó por triplicado considerando las muestras descritas en el apartado 6.3.1.1.2. Las concentraciones de las soluciones utilizadas fueron del 70 al 130 % de la concentración de trabajo (500  $\mu\text{g/mL}$ ), siendo el contenido en principio activo de las diluciones de 350, 400, 450, 500, 550, 600 y 650  $\mu\text{g/mL}$ . Los resultados obtenidos se muestran en la tabla 6.8. En la figura 6.3 se muestra la representación gráfica de la recta de regresión, calculada considerando los resultados de las tres rectas obtenidas.

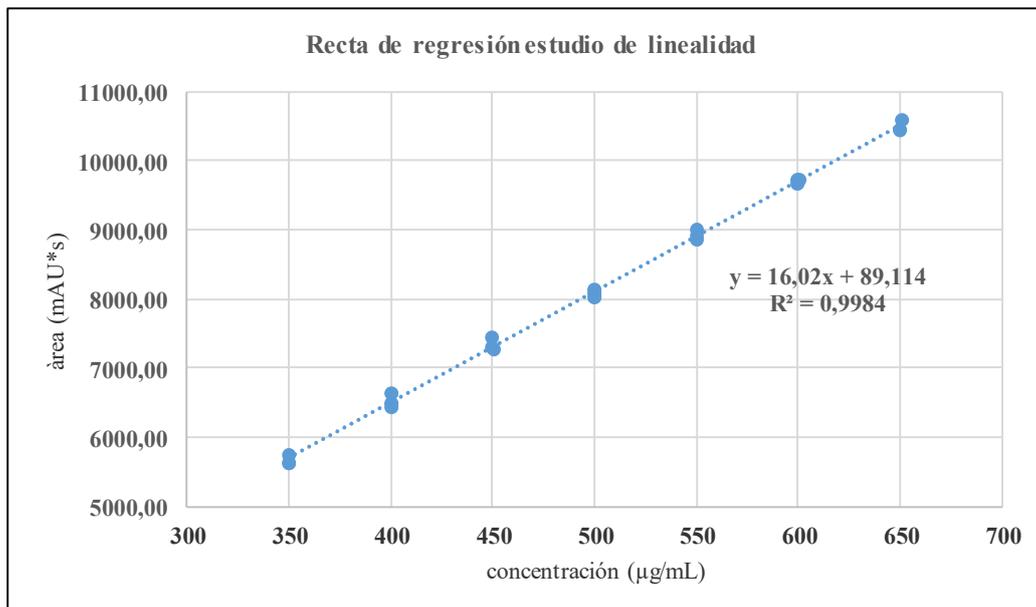


Figura 6.3. Recta de regresión obtenida en el estudio de linealidad para la metódica de valoración de la carbamazepina

Los resultados obtenidos confirmaron la linealidad del método en el intervalo de concentraciones de trabajo comprendidas entre 350 - 650 µg/mL. El coeficiente de correlación resultó ser igual a 0,999 mientras que el coeficiente de variación de los factores de respuesta, valor tomado como indicador de linealidad, fue del 0,9 %, valor menor al 2,0 % especificado.

Tabla 6.8. Resultados de área obtenidos para las concentraciones de analito comprendidas en el intervalo 350 - 650 µg/mL

%	Conc (µg/mL)	Área 1	Área 2	Área Promedio	FR
70	350	5635,59	5611,67	5623,63	16,07
		5631,55	5640,71	5636,13	16,10
		5746,15	5706,91	5726,53	16,35
80	400	6518,14	6462,50	6490,32	16,22
		6446,41	6431,04	6438,72	16,09
		6647,96	6591,64	6619,80	16,55
90	450	7273,52	7299,24	7286,38	16,19
		7261,95	7272,85	7267,40	16,13
		7495,29	7408,30	7451,79	16,57
100	500	8023,21	8022,90	8023,06	16,05
		8065,81	8086,25	8076,03	16,15
		8173,64	8089,16	8131,40	16,25
110	550	8851,91	8872,22	8862,07	16,11
		8886,71	8926,29	8906,50	16,19
		9002,48	8998,23	9000,35	16,36
120	600	9692,64	9750,04	9721,34	16,20
		9688,74	9657,50	9673,12	16,12
		9748,11	9709,11	9728,61	16,20
130	650	10456,40	10420,70	10438,55	16,05
		10471,00	10417,00	10444,00	16,07
		10603,00	10534,00	10568,50	16,25
Intervalo de linealidad					70 – 130 %
Pendiente (a)					16,02
Intercepción (b)					89,114
Recta de regresión					$y=16,02x + 89,114$
				<b>Especificación</b>	<b>Resultado</b>
Coeficiente de correlación (R)				$R \geq 0,999$	0,999
Coeficiente de determinación (R <sup>2</sup> )				$R^2 > 0,990$	0,998
CV de los factores de respuesta (%)				$CV < 2,0\%$	0,9

#### 6.3.1.2.4. Discusión y resultados correspondientes a la exactitud del método

El estudio de exactitud del método se realizó con las soluciones descritas en el apartado 6.3.1.1.3. Las soluciones se prepararon añadiendo una cantidad conocida de

carbamazepina a un placebo preparado con una mezcla de excipientes en la misma proporción de componentes de la fórmula patrón. Cada una de las soluciones preparadas se inyectó por duplicado. Los resultados obtenidos se muestran en la tabla 6.9.

Tabla 6.9. Resultados de área y porcentajes de recuperación obtenidos en el estudio de exactitud del método de valoración

% conc de trabajo	Concentración inicial (ppm)	Área	Área promedio	Concentración recuperada (ppm)	% Recuperado	S <sup>2</sup>
70	351,00	4649,45	4650,50	345,15	98,33	
		4651,56				
	351,70	4811,81	4801,13	356,33	101,32	
		4790,46				
	350,90	4694,86	4695,56	348,50	99,32	
		4696,26				
100	503,30	6683,24	6684,79	496,13	98,58	
		6686,35				
	501,30	6814,64	6820,27	506,19	100,98	
		6825,89				
	500,00	6552,94	6542,93	485,61	97,12	
		6532,93				
130	653,20	8961,34	8960,98	665,07	101,82	
		8960,62				
	652,80	8819,26	8817,04	654,39	100,24	
		8814,81				
	649,70	8785,06	8780,17	651,65	100,30	
		8775,28				
<b>Especificación</b>					<b>Resultado</b>	
<b>Media (recuperado)</b>				<b>97 – 103 %</b>	99,78	
<b>Desviación Standard</b>					1,55	
<b>CV %</b>					1,55	

Los resultados obtenidos permitieron concluir que el método establecido es exacto con un % de recuperación medio del analito del 99,78%, valor centrado en la especificación.

Para descartar que el factor concentración pudiera estar afectando a los resultados obtenidos se aplicó el test de Cochran. Por lo que:

$$G_{\text{exp}} = S^2_{\text{max}} / (S^2_1 + S^2_2 + S^2_3) = 3,788 / (2,311 + 3,788 + 0,797) = 0,549$$

$$G_{\text{tab}} (\alpha=0,05; k=3; n=3) = 0,8709$$

Al ser  $G_{\text{exp}} < G_{\text{tab}}$  puede considerarse que las varianzas de las tres concentraciones son equivalentes por lo que la concentración no influye en la variabilidad.

Por otro lado, el % de recuperación de carbamazepina es satisfactorio (media del 99,78%). Para confirmar el resultado se aplicó la prueba de t-Student.

$$t_{\text{exp}} = ( | 100 - x | * \sqrt{n} ) / CV = ( | 100 - 99,78 | * \sqrt{9} ) / 1,55 = 0,431$$

$$t_{\text{tab}} (\alpha=0,05; gl=9-1=8) = 2,306$$

Al ser  $t_{\text{exp}} < t_{\text{tab}}$  puede considerarse que la media obtenida del % de recuperación es igual al 100 %, con un nivel de confianza del 95%, por lo que se considera correcta la exactitud del método

#### 6.3.1.2.5. Resultados correspondientes a la precisión del método

El estudio de precisión del método se realizó según la estrategia descrita en el apartado 6.3.1.1.4, para la precisión intermedia del sistema instrumental, la precisión del método y su reproducibilidad.

Los resultados obtenidos relativos a la precisión intermedia del sistema instrumental tal y como se muestran en la tabla 6.10 permitieron concluir que el sistema instrumental utilizado es preciso, mostrando un coeficiente de variación del factor de respuesta igual a 0,36 % para el día 1, del 0,14 % para el día 2 y 0,28 % para la intermedia (especificado:  $\leq 1,0$  %).

Tabla 6.10. Resultados obtenidos en el estudio de repetibilidad y precisión del sistema instrumental para el método de valoración de la carbamazepina

Repetibilidad del sistema instrumental día 1											
70% Inyección				100% Inyección				130% Inyección			
Conc (µg/mL): 349,9				Conc (µg/mL): 502				Conc (µg/mL): 650,8			
Área	TR	FR		Área	TR	FR		Área	TR	FR	
1	4734,76	10,007	13,532	1	6770,70	10,039	13,487	1	8683,45	9,992	13,343
2	4735,71	10,016	13,534	2	6766,32	10,043	13,479	2	8745,51	10,001	13,438
3	4727,62	9,985	13,511	3	6759,43	10,045	13,465	3	8763,45	9,999	13,466
4	4727,42	10,016	13,511	4	6759,22	10,043	13,465	4	8760,54	10,005	13,461
5	4725,83	10,048	13,506	5	6759,68	10,029	13,466	5	8805,53	10,000	13,530
6	4725,79	10,066	13,506	6	6746,52	10,001	13,439	6	8778,33	10,005	13,489
7	4730,00	10,064	13,518	7	6753,98	10,031	13,454	7	8791,75	10,005	13,509
8	4725,59	10,053	13,506	8	6785,05	10,052	13,516	8	8854,48	10,001	13,606
9	4723,38	10,044	13,499	9	6775,30	10,051	13,497	9	8800,71	10,009	13,523
10	4719,14	10,042	13,487	10	6777,85	9,996	13,502	10	8852,57	9,991	13,603
<b>Promedio:</b>	4727,52	10,034	13,511	<b>Promedio:</b>	6765,40	10,033	13,477	<b>Promedio:</b>	8783,63	10,001	13,497
<b>SD:</b>	4,9726	0,0267	0,0142	<b>SD:</b>	11,8386	0,0197	0,0236	<b>SD:</b>	50,6265	0,0058	0,0778
<b>CV:</b>	0,1052	0,2662	0,1052	<b>CV:</b>	0,1750	0,1959	0,1750	<b>CV:</b>	0,5764	0,0575	0,5764
Repetibilidad del sistema instrumental día 2											
70% Inyección				100% Inyección				130% Inyección			
Conc (µg/mL): 350				Conc (µg/mL): 504,9				Conc (µg/mL): 649,7			
Área	TR	FR		Área	TR	FR		Área	TR	FR	
1	4725,85	9,814	13,502	1	6806,38	9,899	13,481	1	8772,68	9,915	13,503
2	4721,07	9,870	13,489	2	6810,63	9,872	13,489	2	8759,16	9,893	13,482
3	4710,44	9,864	13,458	3	6800,79	9,863	13,470	3	8746,90	9,894	13,463
4	4711,58	9,851	13,462	4	6804,79	9,860	13,477	4	8752,02	9,914	13,471
5	4712,97	9,846	13,466	5	6811,27	9,854	13,490	5	8764,35	9,904	13,490
6	4705,02	9,840	13,443	6	6814,65	9,850	13,497	6	8768,15	9,914	13,496
7	4707,35	9,872	13,450	7	6796,91	9,857	13,462	7	8776,10	9,916	13,508
8	4710,15	9,836	13,458	8	6812,49	9,853	13,493	8	8774,04	9,901	13,505
9	4714,24	9,843	13,469	9	6808,39	9,875	13,485	9	8762,28	9,878	13,487
10	4705,87	9,850	13,445	10	6808,24	9,908	13,484	10	8772,96	9,850	13,503
<b>Promedio:</b>	4712,45	9,849	13,464	<b>Promedio:</b>	6807,45	9,869	13,483	<b>Promedio:</b>	8764,86	9,898	13,491
<b>SD:</b>	6,5984	0,0174	0,0189	<b>SD:</b>	5,4490	0,0199	0,0108	<b>SD:</b>	9,8590	0,0209	0,0152
<b>CV:</b>	0,1400	0,1765	0,1400	<b>CV:</b>	0,0800	0,2018	0,0800	<b>CV:</b>	0,1125	0,2107	0,1125
DIA 1			FR	DIA 2			FR	INTERMEDIA			FR
<b>Promedio:</b>			13,4949	<b>Promedio:</b>			13,4792	<b>Promedio:</b>			13,4870
<b>SD:</b>			0,0481	<b>SD:</b>			0,0186	<b>SD:</b>			0,0370
<b>CV:</b>			0,3566	<b>CV:</b>			0,1379	<b>CV:</b>			0,2745

Los resultados obtenidos con relación a la repetibilidad del método, tal y como se muestran en las tablas 6.11 y 6.12, permitieron concluir que el método utilizado es preciso, mostrando un coeficiente de variación del factor de respuesta igual a 1,19 % para la solución problema y 0,32 % para la solución patrón (especificado:  $\leq 1,9$  %).

Tabla 6.11. Resultados obtenidos en el estudio de precisión del método de valoración para la solución problema

Peso de comprimido (mg)	Concentración (ppm)	Área 1	Área 2	Área promedio	Concentración real (ppm)	FR
81,37	508,56	7210,87	7195,40	7203,13	510,73	14,164
80,73	504,56	7246,24	7233,51	7239,87	513,34	14,349
82,27	514,19	7136,43	7164,03	7150,23	506,98	13,906
80,36	502,25	7074,84	7069,52	7072,18	501,45	14,081
81,03	506,44	7140,55	7144,55	7142,55	506,44	14,104
80,62	503,88	6976,19	6968,95	6972,57	494,39	13,838
81,32	508,25	7139,92	7142,17	7141,04	506,33	14,050
				<b>Especificación</b>	<b>Resultado</b>	
<b>FR promedio:</b>				***	14,070	
<b>Desviación standard:</b>				***	0,168	
<b>CV:</b>				$\leq 1,9$ %	1,19 %	

Tabla 6.12. Resultados obtenidos en el estudio de precisión del método de valoración para la solución patrón

% conc de trabajo	Peso de comprimido (mg)	Concentración (ppm)	Área 1	Área 2	Área promedio	FR
70	34,99	349,90	4736,93	4730,27	4733,60	13,528
	34,98	349,80	4717,34	4737,88	4727,61	13,515
	35,00	350,00	4730,04	4721,25	4725,64	13,502
100	50,20	502,00	6768,17	6762,89	6765,53	13,477
	50,49	504,90	6815,72	6818,14	6816,93	13,502
	50,15	501,50	6741,39	6741,57	6741,48	13,443
130	65,08	650,80	9610,50	8965,89	9288,19	14,272
	64,97	649,70	8769,60	8767,76	8768,68	13,497
	65,03	650,30	8782,65	8755,39	8769,02	13,485
				<b>Especificación</b>	<b>Resultado</b>	
<b>FR promedio:</b>				***	13,580	
<b>Desviación standard:</b>				***	0,261	
<b>CV:</b>				$\leq 1,9$ %	1,92%	

Los resultados obtenidos para la reproducibilidad del método, tal y como se muestran en las tablas 6.13 y 6.14, permitieron concluir que el método utilizado es repetitivo, mostrando un coeficiente de variación del factor de respuesta igual a 2,69 % para la precisión intermedia día y 1,38 % para la precisión intermedia analista (especificado:  $\leq 2,8$  %).

Tabla 6.13. Resultados obtenidos en el estudio de precisión intermedia día en el método de valoración de la carbamazepina

Día 1						
Peso de comprimido (mg)	Concentración (ppm)	Área 1	Área 2	Área promedio	Concentración real (ppm)	FR
80,18	501,13	6925,47	6895,29	6910,38	502,48	13,790
79,29	495,56	6994,71	6988,61	6991,66	508,39	14,109
79,10	494,38	6813,09	6800,38	6806,73	494,95	13,768
80,94	505,88	7114,40	7119,43	7116,91	517,50	14,069
79,56	497,25	6946,61	6963,00	6954,81	505,71	13,987
81,29	508,06	7279,56	7290,64	7285,10	529,73	14,339
81,20	507,50	6974,77	6983,98	6979,38	507,50	13,752
Resultado						
FR promedio:						13,973
Desviación estándar:						0,218
CV:						1,56%
Día 2						
Peso de comprimido (mg)	Concentración (ppm)	Área 1	Área 2	Área promedio	Concentración real (ppm)	FR
84,34	527,13	7825,63	7821,12	7823,38	524,50	14,842
83,10	519,38	7650,41	7640,24	7645,32	512,56	14,720
80,25	501,56	7157,55	7161,75	7159,65	480,00	14,275
82,90	518,13	7511,99	7512,92	7512,46	503,65	14,499
82,55	515,94	7357,24	7352,59	7354,91	493,09	14,255
83,96	524,75	7532,62	7537,84	7535,23	505,18	14,360
84,03	525,19	7828,47	7838,89	7833,68	525,19	14,916
Resultado						
FR promedio:						14,552
Desviación estándar:						0,274
CV:						1,88%
Inter día					Especificación	Resultado
FR promedio:					***	14,263
Desviación estándar:					***	0,383
CV:					$\leq 2,8$ %	2,69%

Tabla 6.14. Resultados obtenidos en el estudio de precisión intermedia analista en el método de valoración de la carbamazepina

ANALISTA 1						
Peso de comprimido (mg)	Concentración (ppm)	Área 1	Área 2	Área promedio	Concentración real (ppm)	FR
80,18	501,13	6925,47	6895,29	6910,38	481,93	13,790
79,29	495,56	6994,71	6988,61	6991,66	487,60	14,109
79,10	494,38	6813,09	6800,38	6806,73	474,70	13,768
80,94	505,88	7114,40	7119,43	7116,91	496,33	14,069
79,56	497,25	6946,61	6963,00	6954,81	485,03	13,987
81,29	508,06	7279,56	7290,64	7285,10	508,06	14,339
81,20	507,50	6974,77	6983,98	6979,38	486,74	13,752
<b>FR promedio:</b>						13,973
<b>Desviación estándar:</b>						0,218
<b>CV:</b>						1,56%
ANALISTA 2						
Peso de comprimido (mg)	Concentración (ppm)	Área 1	Área 2	Área promedio	Concentración real (ppm)	FR
81,37	508,56	7210,87	7195,40	7203,13	520,54	14,164
80,73	504,56	7246,24	7233,51	7239,87	523,19	14,349
82,27	514,19	7136,43	7164,03	7150,23	516,71	13,906
80,36	502,25	7074,84	7069,52	7072,18	511,07	14,081
81,03	506,44	7140,55	7144,55	7142,55	516,16	14,104
80,62	503,88	6976,19	6968,95	6972,57	503,88	13,838
81,32	508,25	7139,92	7142,17	7141,04	516,05	14,050
<b>FR promedio:</b>						14,070
<b>Desviación estándar:</b>						0,168
<b>CV:</b>						1,19%
Inter analista						
<b>FR promedio:</b>						14,022
<b>Desviación estándar:</b>						0,194
<b>CV:</b>						1,38%

### 6.3.1.2.6. Resultados correspondientes a la robustez del método

El estudio de robustez del método se realizó con las soluciones patrón y problema descritas en el apartado 6.3.1.1.4. Las soluciones patrón fueron preparadas por duplicado a la concentración de trabajo (500 µg/mL). El valor medio obtenido para el

factor de respuesta de ambas soluciones patrón fue utilizado para el cálculo del porcentaje de recuperación de cada una de las pruebas realizadas. Las soluciones problema fueron preparadas con comprimidos bucodispersables de carbamazepina a una concentración de 500 µg/mL. La composición de los comprimidos utilizados fue la indicada como fórmula patrón definitiva en el capítulo 5 (fórmula Fd2). Cada una de las soluciones preparadas se inyectó por duplicado. Los resultados obtenidos se muestran a continuación en las tablas 6.15,6.17,6.18, 6.19 y 6.20.

- **Modificación de la longitud de onda**

Los resultados obtenidos que se muestran a continuación corresponden a una variación en la longitud de onda de  $230 \pm 3$  nm, correspondiente a 227, 230 y 233 nm.

Tabla 6.15. Cambio de la longitud de onda en el detector en el estudio de robustez del método de valoración de la carbamazepina

	Longitud onda (nm)	Concentración (µg/mL)	Área 1	Área 2	Área Promedio	FR
Patrón 1	227	506,0	7384,58	7380,29	7382,43	14,589
	230	506,0	6895,75	6896,97	6896,36	13,629
	233	506,0	6668,21	6666,45	6667,33	13,176
Patrón 2	227	503,7	7529,03	7525,59	7527,31	14,944
	230	503,7	7034,14	7034,26	7034,20	13,965
	233	503,7	6800,23	6800,43	6800,33	13,500

Longitud onda (nm)	Peso de comprimido (mg)	Concentración (µg/mL)	Área 1	Área 2	Promedio	% Recuperación
227 nm	80,16	501,0	7414,59	7409,59	7412,09	100,19
	84,50	528,1	8379,55	8360,74	8370,14	107,33
	81,06	506,6	8116,14	8092,63	8104,38	108,33
230 nm	80,16	501,0	6926,15	6923,07	6924,61	100,18
	84,50	528,1	7828,63	7815,01	7821,82	107,34
	81,06	506,6	7586,12	7561,47	7573,80	108,35
233 nm	80,16	501,0	6696,87	6695,37	6696,12	100,20
	84,50	528,1	7570,63	7557,40	7564,02	107,38
	81,06	506,6	7332,47	7312,14	7322,30	108,36

El análisis estadístico realizado (análisis de varianza) dio como resultado un valor de F experimental, para los resultados de % de recuperación, igual a  $3,43 \times 10^{-5}$ , según se muestra en la tabla 6.16. El valor de F experimental obtenido es muy inferior al valor crítico de F ( $< 0,5$ ) cuyo valor es de 5,1432, por lo que existe una probabilidad del 99,99 % de que los valores experimentales comparados formen parte de una misma población

estadística. En conclusión, puede afirmarse que no existen diferencia estadísticamente significativa entre los resultados obtenidos a las longitudes de onda ensayadas. Por ello, el método establecido se considera robusto para variaciones de longitud de onda entre 227 y 233 nm.

Tabla 6.16. Análisis estadístico del estudio de longitud de onda del estudio de robustez para el método de valoración de la carbamazepina.

RESUMEN					
Grupos	Cuenta	Suma	Promedio	Varianza	
227 nm	3	315,84	105,2807983	19,7084166	
230 nm	3	315,87	105,2915740	19,8713008	
233 nm	3	315,93	105,3105322	19,8176384	

ANÁLISIS DE VARIANZA						
Origen de las variaciones	Suma de cuadrados	Grados de libertad	Promedio de los cuadrados	F	Probabilidad	Valor crítico para F
Entre grupos	0,0013596	2	0,0006798	3,43357E-05	0,9999657	5,14325285
Dentro de los grupos	118,7947116	6	19,7991186			
Total	118,7960712	8				

- Modificación del flujo de la bomba

Los resultados obtenidos que se muestran a continuación corresponden a una variación en el flujo de la bomba de  $1,2 \pm 0,2$  mL/min, correspondiente a 1,0, 1,2 y 1,4 mL/min.

Tabla 6.17. Cambio del flujo en el estudio de robustez para el método de análisis de valoración de la carbamazepina

	Flujo (mL/min)	Concentración (µg/mL)	Área 1	Área 2	Área Promedio	FR
Patrón 1	1,0	506,0	8267,44	8269,17	8268,30	16,341
	1,2	506,0	6895,76	6896,97	6896,36	13,629
	1,4	506,0	5880,93	5892,03	5886,48	11,633
Patrón 2	1,0	503,7	8394,09	8392,89	8393,49	16,664
	1,2	503,7	7034,15	7034,26	7034,21	13,965
	1,4	503,7	5994,86	5988,12	5991,49	11,895

Flujo (mL/min)	Peso de comprimido (mg)	Concentración (µg/mL)	Área 1	Área 2	Promedio	% Recuperación
1,0	80,16	501,0	8304,42	8298,03	8301,23	100,41
	84,50	528,1	9347,25	9344,89	9346,07	107,24
	81,06	506,6	9109,20	9091,13	9100,16	108,85
1,2	80,16	501,0	6926,15	6923,07	6924,61	100,18
	84,50	528,1	7828,63	7815,01	7821,82	107,35
	81,06	506,6	7586,12	7561,48	7573,80	108,35
1,4	80,16	501,0	5917,25	5906,47	5911,86	100,31
	84,50	528,1	6662,83	6676,83	6669,83	107,35
	81,06	506,6	6480,24	6487,46	6483,85	108,79

El análisis estadístico realizado (análisis de varianza) dio como resultado un valor de F experimental, para los resultados de % de recuperación, igual a 0,0019 según se muestra en la tabla 6.18. El valor de F experimental obtenido es muy inferior al valor crítico de F ( $< 0,5$ ) cuyo valor es de 5,1432, por lo que existe una probabilidad del 99,80 % de que los valores experimentales comparados formen parte de una misma población estadística. En conclusión, puede afirmarse que no existen diferencias estadísticamente significativas entre los resultados obtenidos a las longitudes de onda ensayadas. Por ello, el método establecido se considera robusto para variaciones de longitud de onda entre 1,0 y 1,4 mL/min.

Tabla 6.18. Análisis estadístico del estudio de flujo del estudio de robustez para el método de valoración de la carbamazepina

<b>RESUMEN</b>						
<b>Grupos</b>	<b>Cuenta</b>	<b>Suma</b>	<b>Promedio</b>	<b>Varianza</b>		
1,0 mL/min	3	316,49	105,4984170	20,08676097		
1,2 mL/min	3	315,87	105,2915740	19,87130081		
1,4 mL/min	3	316,45	105,4828384	20,61735372		

<b>ANÁLISIS DE VARIANZA</b>						
<b>Origen de las variaciones</b>	<b>Suma de cuadrados</b>	<b>Grados de libertad</b>	<b>Promedio de los cuadrados</b>	<b>F</b>	<b>Probabilidad</b>	<b>Valor crítico para F</b>
Entre grupos	0,0796088	2	0,0398044	0,0019713	0,9980313	5,1432528
Dentro de los grupos	121,1508310	6	20,1918052			
Total	121,2304398	8				

- Modificación de la temperatura de la columna

Los resultados obtenidos que se muestran a continuación corresponden a una variación en la temperatura de la columna de  $40 \pm 2$  °C, correspondiente a 38, 40 y 42 °C.

Tabla 6.19. Cambio de temperatura de la columna en el estudio de robustez para el método de valoración de la carbamazepina

	Temperaturas (°C)	Concentración (µg/mL)	Área 1	Área 2	Área Promedio	FR
Patrón 1	38	506,0	6880,58	6895,50	6888,04	13,613
	40	506,0	6895,76	6896,97	6896,36	13,629
	42	506,0	6899,67	6893,90	6896,78	13,630
Patrón 2	38	503,7	7001,67	6996,58	6999,13	13,895
	40	503,7	7034,15	7034,26	7034,21	13,965
	42	503,7	7019,42	7023,98	7021,70	13,940

Temperaturas (°C)	Peso de comprimido (mg)	Concentración (µg/mL)	Área 1	Área 2	Promedio	% Recuperación
38	80,16	501,0	6908,27	6913,44	6910,85	100,29
	84,50	528,1	7800,21	7795,10	7797,65	107,35
	81,06	506,6	7571,51	7559,24	7565,37	108,57
40	80,16	501,0	6926,15	6923,07	6924,61	100,18
	84,50	528,1	7828,63	7815,01	7821,82	107,35
	81,06	506,6	7586,12	7561,48	7573,80	108,35
42	80,16	501,0	6926,34	6927,78	6927,06	100,30
	84,50	528,1	7817,10	7841,75	7829,42	107,54
	81,06	506,6	7586,06	7578,86	7582,46	108,57

El análisis estadístico realizado (análisis de varianza) dio como resultado un valor de F experimental, para los resultados de % de recuperación, igual a 0,0012, según se muestra en la tabla 6.19. El valor de F experimental obtenido es muy inferior al valor crítico de F ( $< 0,5$ ) cuyo valor es de 5,1432, por lo que existe una probabilidad del 99,87 % de que los valores experimentales comparados formen parte de una misma población estadística. En conclusión, puede afirmarse que no existen diferencias estadísticamente significativas entre los resultados obtenidos a las longitudes de onda ensayadas. Por ello, el método establecido se considera robusto para variaciones de longitud de onda entre 38 y 42 °C.

Tabla 6.20. Análisis estadístico del estudio de temperaturas del estudio de robustez para el método de valoración de la carbamazepina

<b>RESUMEN</b>						
<b>Grupos</b>	<b>Cuenta</b>	<b>Suma</b>	<b>Promedio</b>	<b>Varianza</b>		
38 °C	3	316,21	105,4034046	19,9749512		
40 °C	3	315,87	105,2915740	19,8713008		
42 °C	3	316,41	105,4712327	20,3207303		

<b>ANÁLISIS DE VARIANZA</b>						
<b>Origen de las variaciones</b>	<b>Suma de cuadrados</b>	<b>Grados de libertad</b>	<b>Promedio de los cuadrados</b>	<b>F</b>	<b>Probabilidad</b>	<b>Valor crítico para F</b>
Entre grupos	0,0493840	2	0,0246920	0,0012312	0,9987698	5,1432528
Dentro de los grupos	120,3339646	6	20,0556608			
Total	120,3833486	8				

- Modificación en el volumen de inyección

Los resultados obtenidos que se muestran a continuación corresponden a una variación en el volumen de inyección de  $5 \pm 2 \mu\text{L}$ , correspondiente a 3, 5 y 7  $\mu\text{L}$ .

Tabla 6.20. Cambio de volumen de inyección en el estudio de robustez para el método de valoración de la carbamazepina

	Temperaturas (°C)	Concentración (µg/mL)	Área 1	Área 2	Área Promedio	FR
Patrón 1	3 µL	506,0	4123,48	4111,32	4117,40	8,137
	5 µL	506,0	6895,76	6896,97	6896,36	13,629
	7 µL	506,0	9671,95	9654,72	9663,33	19,097
Patrón 2	3 µL	503,7	4197,72	4177,51	4187,61	8,314
	5 µL	503,7	7034,15	7034,26	7034,21	13,965
	7 µL	503,7	9823,26	9804,81	9814,04	19,484

Temperaturas (°C)	Peso de comprimido (mg)	Concentración (µg/mL)	Área 1	Área 2	Promedio	% Recuperación
3 µL	80,16	501,00	4140,83	4134,92	4137,87	100,41
	84,50	528,13	4668,03	4678,63	4673,33	107,58
	81,06	506,63	4534,70	4532,11	4533,41	108,79
5 µL	80,16	501	6926,15	6923,07	6924,61	100,18
	84,50	528,125	7828,63	7815,01	7821,82	107,35
	81,06	506,625	7586,12	7561,48	7573,80	108,35
7 µL	80,16	501,00	9685,91	9701,50	9693,71	100,30
	84,50	528,13	10915,25	10914,88	10915,07	107,14
	81,06	506,63	10603,35	10599,12	10601,24	108,47

El análisis estadístico realizado (análisis de varianza) dio como resultado un valor de F experimental, para los resultados de % de recuperación, igual a 0,0044, según se muestra en la tabla 6.21. El valor de F experimental obtenido es muy inferior al valor crítico de F (< 0,5) cuyo valor es de 5,1432, por lo que existe una probabilidad del 99,56 % de que los valores experimentales comparados formen parte de una misma población estadística. En conclusión, puede afirmarse que no existen diferencias estadísticamente significativa entre los resultados obtenidos a las longitudes de onda ensayadas. Por ello, el método establecido se considera robusto para variaciones de longitud de onda entre 3 y 7 µL.

Tabla 6.21. Análisis estadístico del estudio de volumen de inyección del estudio de robustez para el método de valoración de la carbamazepina

<b>RESUMEN</b>						
<b>Grupos</b>	<b>Cuenta</b>	<b>Suma</b>	<b>Promedio</b>	<b>Varianza</b>		
3 µL	3	316,78	105,5928468	20,5038507		
5 µL	3	315,87	105,2915740	19,8713008		
7 µL	3	315,91	105,3038041	19,2187187		

<b>ANÁLISIS DE VARIANZA</b>						
<b>Origen de las variaciones</b>	<b>Suma de cuadrados</b>	<b>Grados de libertad</b>	<b>Promedio de los cuadrados</b>	<b>F</b>	<b>Probabilidad</b>	<b>Valor crítico para F</b>
Entre grupos	0,1744606	2	0,0872303	0,0043912	0,9956216	5,1432528
Dentro de los grupos	119,1877405	6	19,8646234			
Total	119,3622010	8				

### 6.3.2. Estrategia y validación del método de análisis correspondiente al ensayo de disolución

La validación del método aquí descrito se realizó en los laboratorios del Servei de Desenvolupament del Medicament (SDM). Las conclusiones incluidas en este apartado forman parte del estudio adaptativo del método descrito en USP sobre comprimidos de carbamazepina de liberación inmediata a comprimidos bucodispersables, realizado por Navarro A (Navarro A, 2020).

En la tabla 6.22, se presentan las conclusiones del estudio que se realizó sobre el método descrito en el apartado 6.2.2.1.

Tabla 6.22. Resultados obtenidos en la validación del método del ensayo de disolución para comprimidos bucodispersables de la carbamazepina

Prueba de validación	Especificación	Resultado
Linealidad (recta de regresión)	R <sup>2</sup> =0,99	y = 0,0483x + 0,0116 R <sup>2</sup> =0,997
Intervalo de linealidad	-	1,09 – 21,80 µg/mL
Exactitud (% de recuperación sobre dosis de 50 mg de carbamazepina)	95 – 100 %	80 % (n=3) = 100,0 100 % (n=3) = 100,4 120 % (n=3) = 96,1
<b>Precisión</b>		
Precisión del sistema instrumental	< 2 %	0,49
Repetibilidad del método	< 5 %	0,22
Robustez	< 5%	0,87

Los resultados obtenidos se encontraron dentro de los valores especificados para cada una de las pruebas de validación, por lo que el método se consideró validado.

### 6.3.3. Determinación de los perfiles de disolución correspondientes a las fórmulas obtenidas de L-HPC LH11<sup>®</sup> y L-HPC NBD022<sup>®</sup> con Vivapharm PVPPXL<sup>®</sup>

El porcentaje de disolución de carbamazepina fue estudiado sobre las dos formulaciones formadas por L-HPC LH11<sup>®</sup> + Vivapharm PVP PXL<sup>®</sup> y NBD022<sup>®</sup> + Vivapharm PVP PXL<sup>®</sup>. El método USP-NF para comprimidos utilizado (USP, 2021) consideró la configuración del equipo de disolución con palas rotatorias como elemento de primera elección para comprimidos bucodispersables (Siewert et al., 2003). Los resultados obtenidos demostraron que ambas formulaciones presentaron, a tiempo t= 60 min, una disolución del 100 % de la carbamazepina tal y como se muestra en la figura 6.4 y la tabla 6.23.

Tabla 6.23.- Resultados de disolución para las fórmulas de la carbamazepina- L-HPC LH11<sup>®</sup>- Vivapharm PVP PXL<sup>®</sup> y la carbamazepina- L-HPC NBD022<sup>®</sup>-Vivapharm PVP PXL<sup>®</sup>

Fórmula	Tiempo (min)							
	0	5	10	15	20	30	45	60
Carbamazepina- L-HPC LH11 <sup>®</sup> - Vivapharm PVP PXL <sup>®</sup>	0,00	59,49	80,66	89,88	95,00	99,11	103,67	104,29
Carbamazepina- L-HPC NBD022 <sup>®</sup> - Vivapharm PVP PXL <sup>®</sup>	0,00	39,40	65,79	75,03	88,70	101,52	105,05	104,68

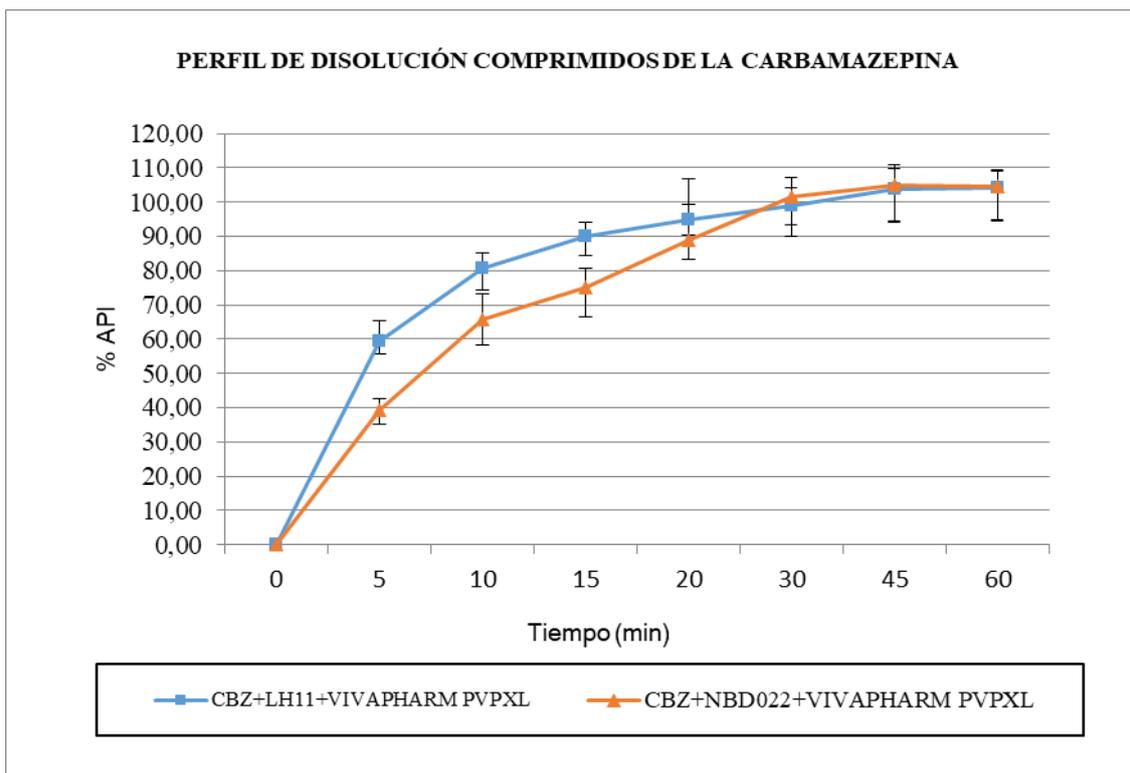


Figura 6.4.- Perfiles de disolución para carbamazepina-LHPC LH11<sup>®</sup>-VIVAPHARM PVPPXL<sup>®</sup> y la carbamazepina- LHPC-NBD022<sup>®</sup>-VIVAPHARM PVPPXL<sup>®</sup>

La curva acumulativa de ambas formulaciones indica una rápida disolución inicial de la carbamazepina que coincidiría con una inmediata disgregación del comprimido,

observándose valores a  $t=15$  min del 75 % para la estructura NBD022<sup>®</sup> + Vivapharm PVP PXL<sup>®</sup> y del 90 % en la compuesta por L-HPC LH11<sup>®</sup> + Vivapharm PVPP PXL<sup>®</sup>. Ambos valores superan el límite establecido para la carbamazepina en USP para comprimidos de carbamazepina con una dosis inferior a 200 mg: a  $t=15$  min se tiene que haber disuelto entre el 45 y el 75 % del total dosificado y a 60 minutos más del 75 %.

No obstante, el punto  $t=15$  min se establece para moléculas clasificadas como de clase 2 en el sistema BSC como recomendación para la caracterización de la calidad del producto. Adicionalmente, debe considerarse un segundo punto como indicador de disolución (Shah, VP et al., 1997) siendo en comprimidos bucodispersables el principal objetivo del ensayo (Kraemer, J et al., 2012). Este segundo punto se sitúa a  $t=60$  min y debe de asegurar la disolución del 75 % del API, según el método establecido en la monografía de comprimidos de carbamazepina de la USP.

Para ambas formulaciones al ser el valor encontrado a  $t=15$  min superior al intervalo y posteriormente presentar a  $t=60$  min una disolución máxima, se concluyó que las formulaciones seleccionadas permiten una alta concentración de carbamazepina en el punto de absorción, no viéndose afectada su biodisponibilidad en referencia a otras formulaciones.

La adición de hidroxipropilcelulosa de baja sustitución (L-HPC) combinada con crospovidona demostró actuar favorablemente en el porcentaje final de carbamazepina disuelta. La adición de L-HPC en un 28 % resultó ser efectiva para la obtención de una rápida disgregación de los comprimidos, así como una mejora de la capacidad de compresión de la mezcla, proporcionando una mejora en la liberación de la molécula activa, tal y como se demostró en la formulación bucodispersable de carvediol (Majee, SB et al., 2014).

Estudios realizados indican que el paso de carbamazepina a su forma dihidrato da como resultado un descenso en la capacidad de disolución de la molécula. La presencia de crospovidona en un 5 % podría estar relacionada con un efecto preventivo a su paso a la forma dihidrato, así como en una mejora para la rápida disgregación de los comprimidos (Flicker, F et al., 2012).

Como conclusión del estudio de disolución realizado, aun presentar características de disolución muy parecidas ambas formulaciones, se decidió establecer como formulación definitiva la formada por carbamazepina con L-HPC LH11<sup>®</sup> y Vivapharm PVPPXL<sup>®</sup>. Dicha conclusión se fundamentó considerando los mejores resultados de disolución observados por esta formulación a t=15 min y su velocidad de disolución. Así mismo, estos resultados se complementan con los obtenidos en el capítulo 5 referentes a sus características de compresibilidad.

### **6.3.4. Estudio de compatibilidad entre los diferentes componentes de la formulación y la carbamazepina**

#### **6.3.4.1. Estudio de compatibilidad entre mezclas binarias y carbamazepina.**

La compatibilidad de los excipientes de la fórmula con carbamazepina se realizó mediante un estudio por DSC (*Differential Scanning Calorimetry*) de las mezclas binarias (1:1 p/p) de estos con la carbamazepina como prueba de screening. Los resultados obtenidos se muestran en la tabla 6.24 y los termogramas en la figura 6.5.

El termograma correspondiente al polimorfo III de carbamazepina (API) muestra dos transiciones térmicas, concordantes con los resultados publicados por Grzesiak (Grzesiak, AL et al., 2003). La primera transición corresponde a la fusión del polimorfo III (175,57 °C) y la segunda a la fusión del polimorfo I (192,25 °C), polimorfo originado tras transición exotérmica de la forma III fundida. Estos picos endotérmicos se muestran presentes en los termogramas de las mezclas binarias de los diferentes excipientes sin observarse nuevos picos, concluyendo así su compatibilidad con la carbamazepina.

En los termogramas correspondientes a las mezclas CBZ-talco y CBZ-estearato de magnesio se observó una anticipación en los valores de *T onset* de los picos endotérmicos del polimorfo III. Ambas anticipaciones fueron descritas en otros estudios (Veras, KS et al, 2019) asociándose a interacciones físicas de adsorción sobre la superficie del excipiente (talco) o bien a una reducción en el estado cristalino por la formación de una dispersión sólida del principio activo en el estearato de magnesio fundido. De ello, las anticipaciones observadas no son consideradas como señal de incompatibilidad para el talco o el estearato de magnesio.

La disminución o incrementos de los valores de energía observados en los picos de la carbamazepina corresponderían a una heterogeneidad en el contenido de carbamazepina disponible en la muestra, debido a las interacciones físicas o bien a un impedimento al realizar la transición de cristalización a la forma polimórfica I.

El termograma de la mezcla carbamazepina-sucralosa muestra un único pico endotérmico y uno exotérmico, no concordante con los picos esperados para la carbamazepina. Según trabajos realizados por Bannach (Bannach, G et al., 2009), la sucralosa presenta su punto de fusión (DSC) a temperaturas superiores a 550 °C, observándose a 128 °C una descomposición térmica con liberación de agua y cloruro de hidrógeno. En este medio la carbamazepina podría incorporarse formando una dispersión sólida, parecida a la encontrada por Joshi (Joshi, BV et al., 2002) en el manitol. En este caso el termograma no muestra la presencia de nuevos picos endotérmicos, por lo que no se considera el resultado obtenido una evidencia de incompatibilidad.

#### 6.3.4.2. Estudio de conformidad para el método de elaboración

La utilización de pasos de elaboración que proporcionen energía al medio, como la tamización, mezcla o compresión, podrían dar lugar a un cambio de forma polimórfica de la carbamazepina ya que el paso de la forma III a la I se consigue con la aplicación de temperatura. Estos resultados concuerdan con los obtenidos por Lefebvre (Lefebvre, C et al., 1986) para la compresión del polimorfo III.

El estudio por DSC (*differential scanning calorimetry*), realizado sobre una muestra de comprimidos conservados durante 18 meses a temperatura y humedad de laboratorio demostró la estabilidad de la forma polimórfica III de la carbamazepina en los comprimidos obtenidos, confirmando tanto la idoneidad de los excipientes seleccionados como el método de elaboración utilizado.

De los resultados obtenidos, ver tabla 6.24 y figura de 6.5-01 a 6.5-15, se concluye que los pasos de tamizado y compresión no crean nuevas transiciones térmicas, estando presentes el resto de los picos característicos de los excipientes.

Tabla 6.24. Resultados de las curvas DSC para la carbamazepina, las mezclas binarias (1:1 p/p) y comprimidos formulados con LHPC-LH11 / Vivapharm PVPPXL®

<b>DSC</b>			
	<i>T onset</i> °C Fusión / Cristalización	<i>T peak</i> °C Fusión / Cristalización	Entalpia J g <sup>-1</sup> Fusión / Cristalización
Carbamazepina (API)	175,57 / 190,45	176,21 / 192,25	-23,45 / 114,76
<b>Combinaciones binarias con carbamazepina</b>			
	<i>T onset</i> °C Fusión / Cristalización	<i>T peak</i> °C Fusión / Cristalización	Entalpia J g <sup>-1</sup> Fusión / Cristalización
L-HPC LH11	175,62 / 190,61	177,39 / 192,70	-25,72 / -42,66
Vivapharm PVPPXL	175,57 / 190,96	178,04 / 192,63	-37,42 / -3,41
Talco	172,93 / 190,30	176,32 / 193,05	-5,57 / -47,07
Aerosil®	174,87 / 190,02	177,85 / 192,60	-46,06 / -7,43
Sucralosa	127,29	132,05	-34,49
Estearato de Magnesio	170,88 / 185,05	173,69 / 190,62	-8,01 / -42,55
<b>Comprimidos carbamazepina</b>			
	<i>T onset</i> °C Fusión / Cristalización	<i>T peak</i> °C Fusión / Cristalización	Entalpia J g <sup>-1</sup> Fusión / Cristalización
	170,56 / 189,84	175,59 / 192,89	-8,80 / 63,72

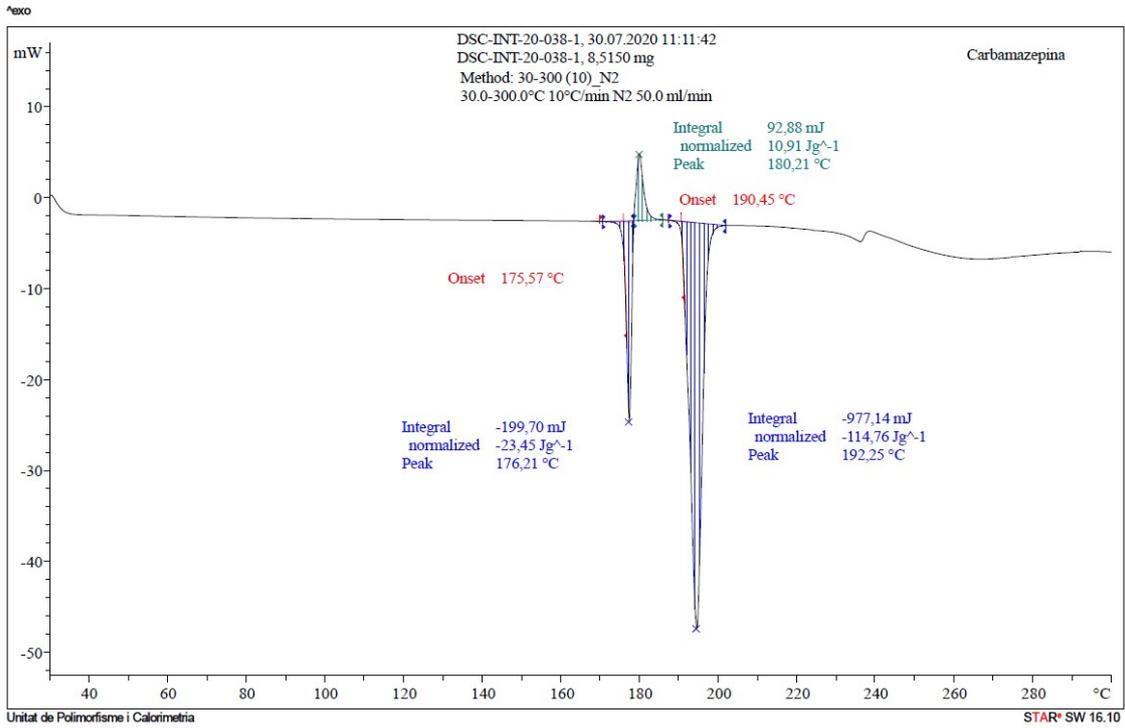


Figura 6.5-01. Termograma de la carbamazepina

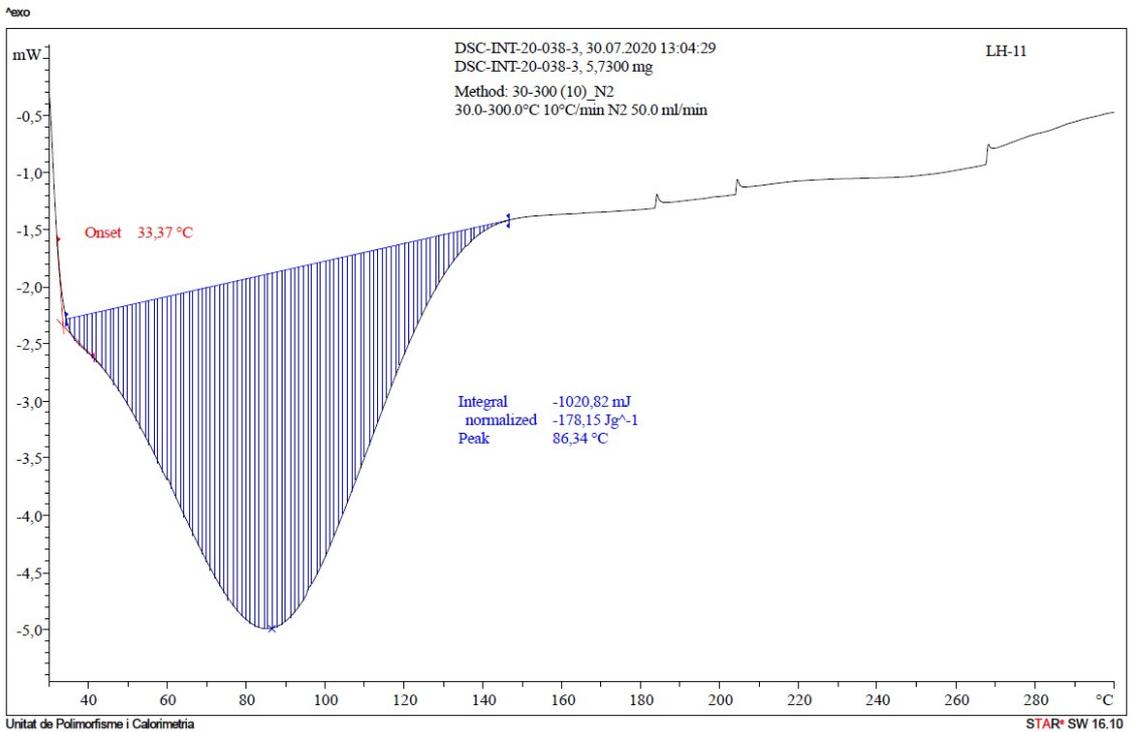


Figura 6.5-02. Termograma del LHPC-LH11

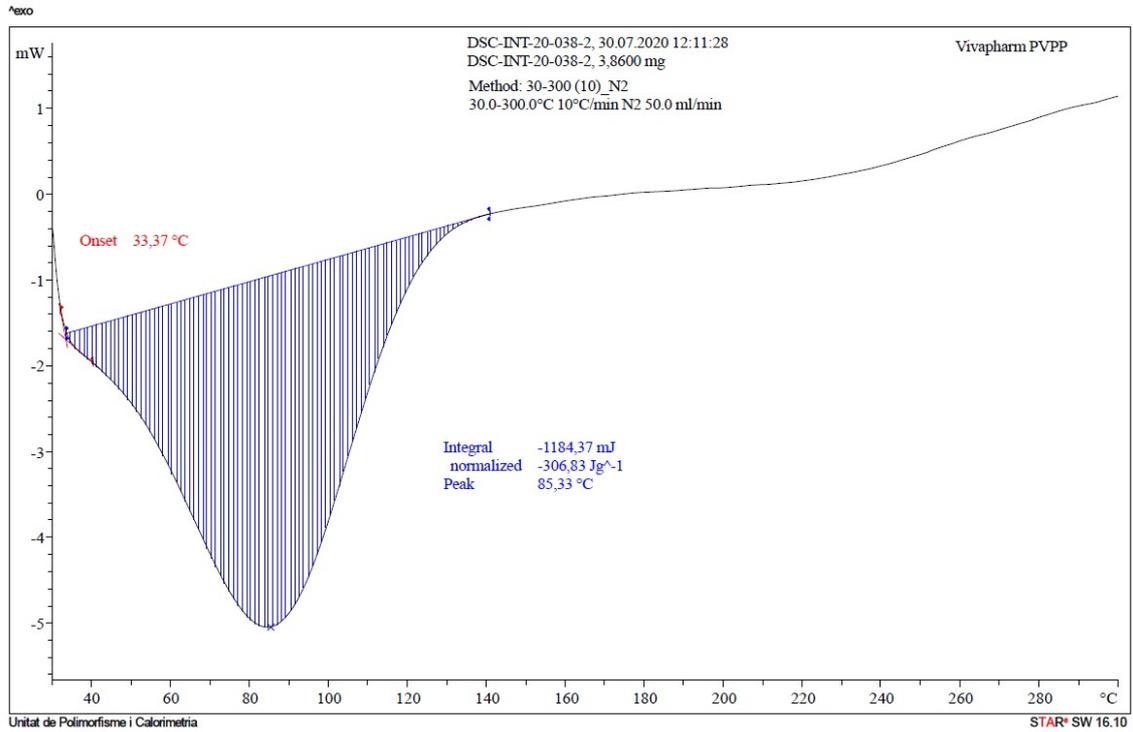


Figura 6.5-03. Termograma del Vivapharm PVPPXL®

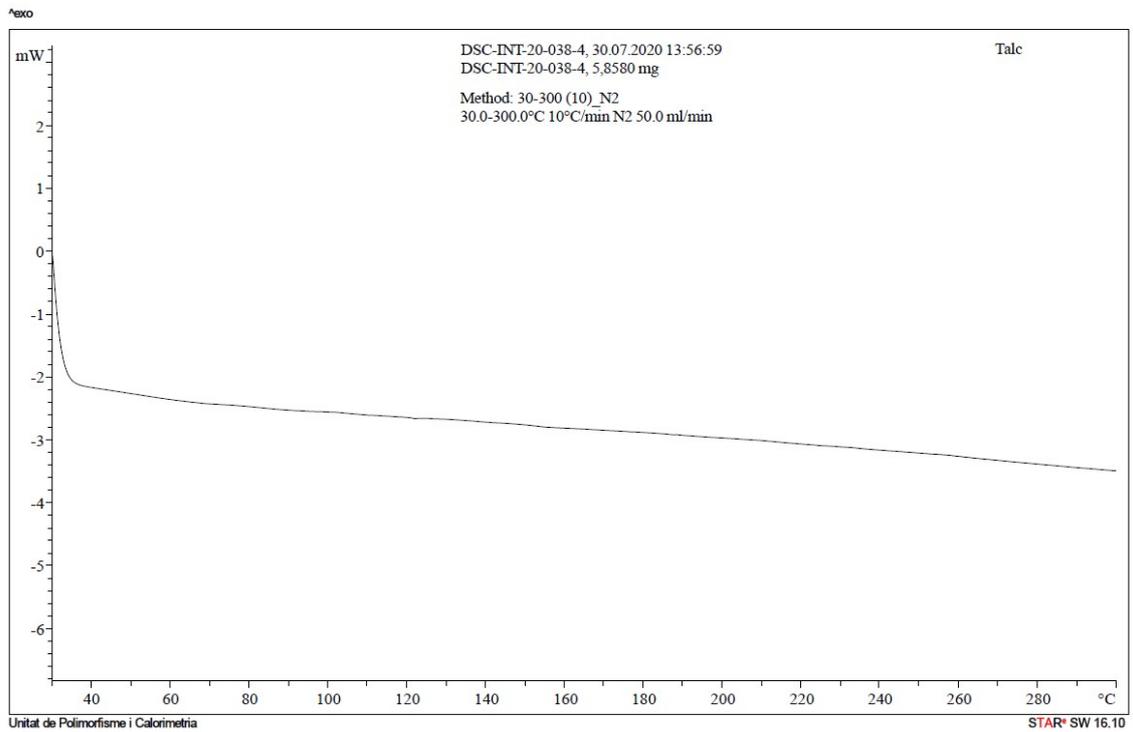


Figura 6.5-04. Termograma del talco

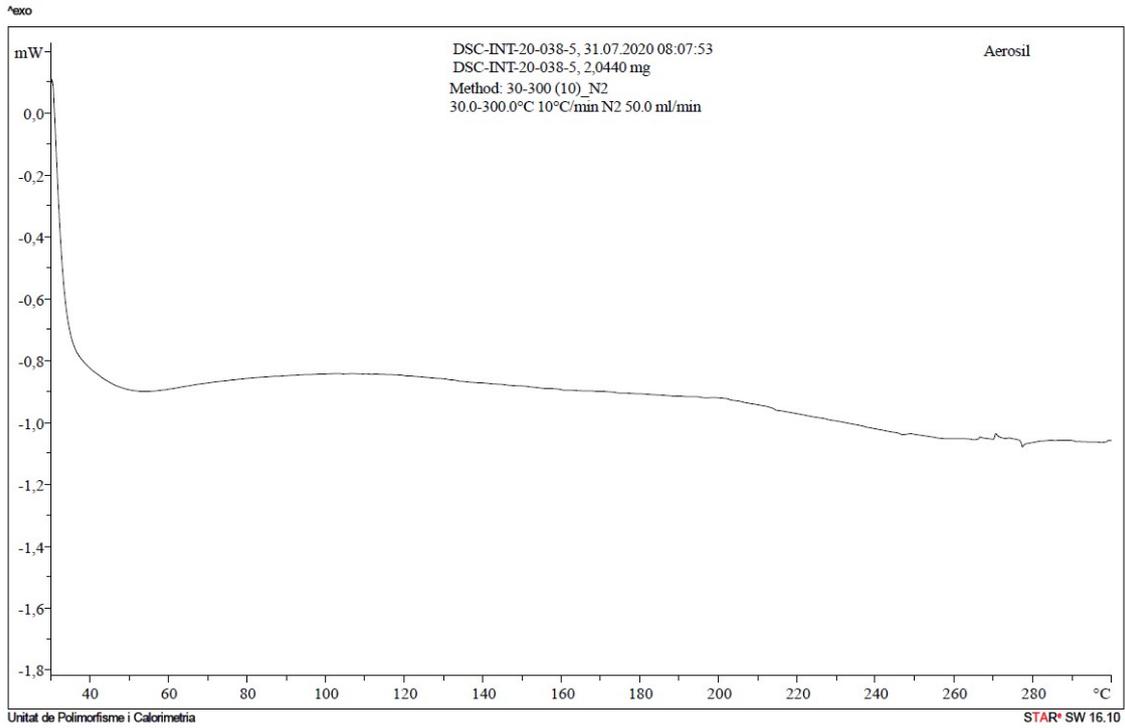


Figura 6.5-05. Termograma del Aerosil®

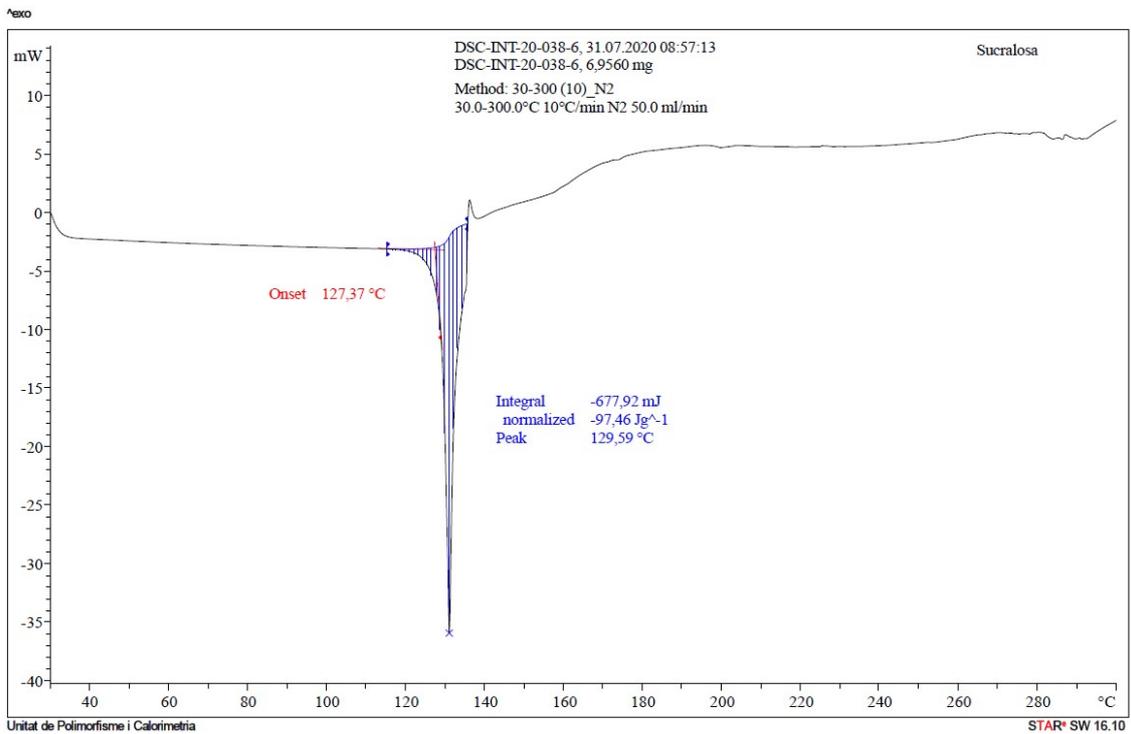


Figura 6.5-06. Termograma de la sucralosa

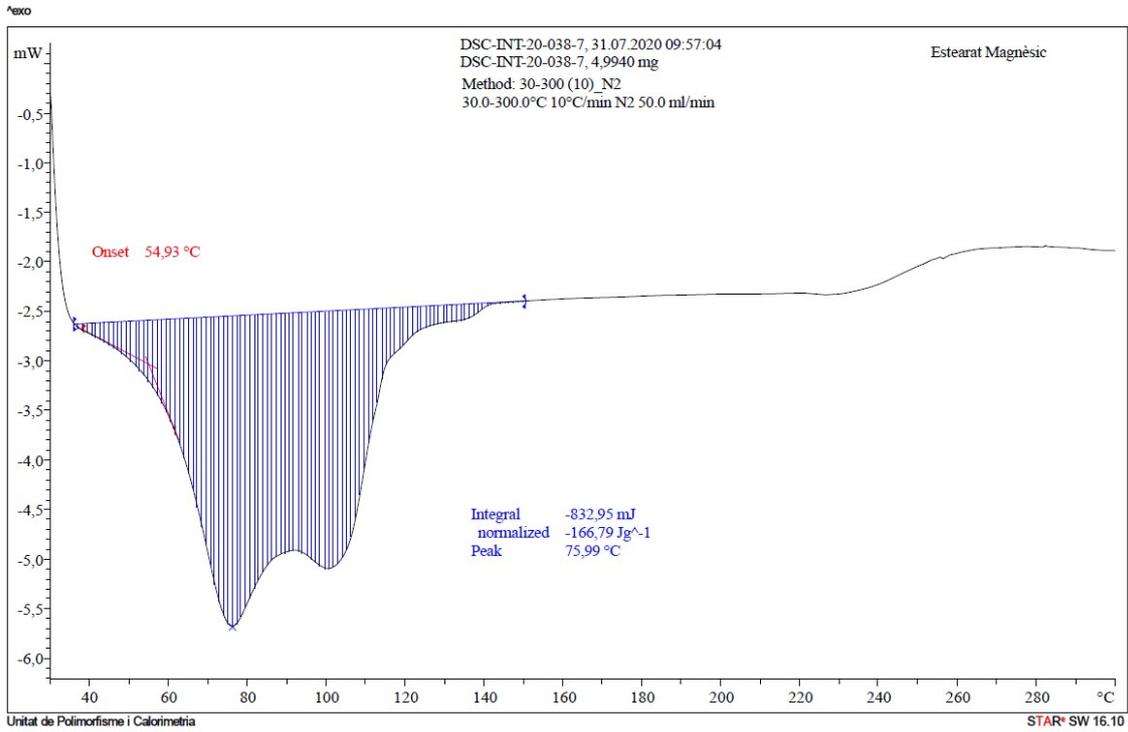


Figura 6.5-07. Termograma del estearato de magnesio

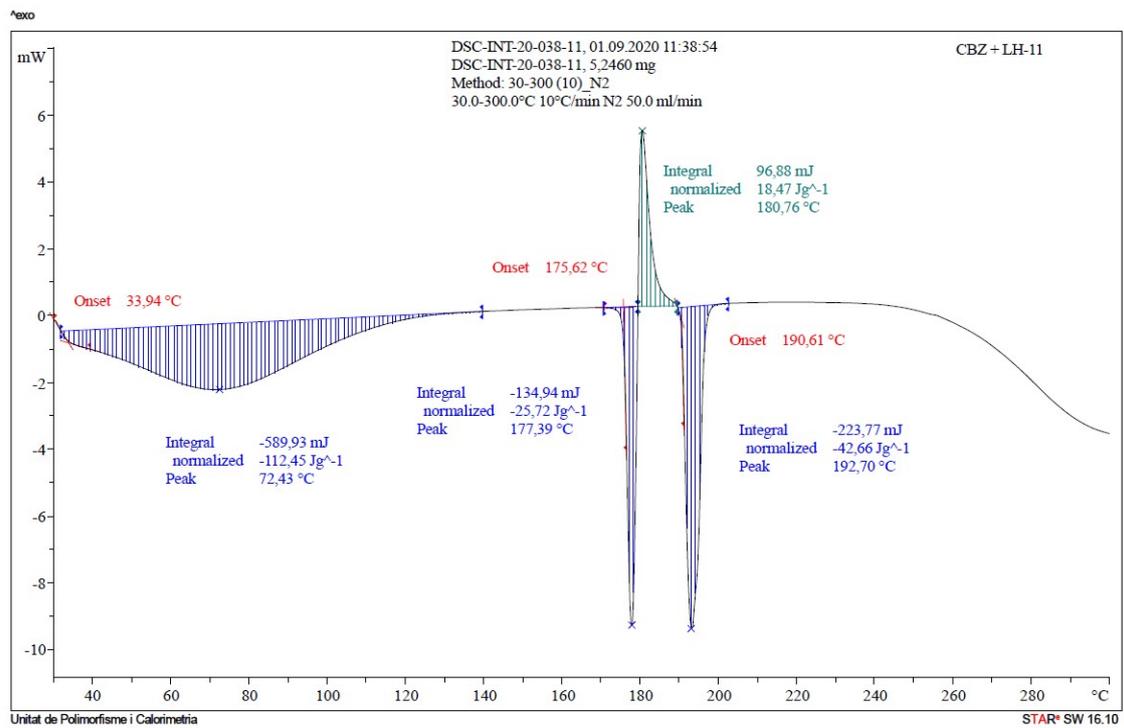


Figura 6.5-08. Termograma de la mezcla binaria carbamazepina y LHPC-LH11® (proporción 1:1)

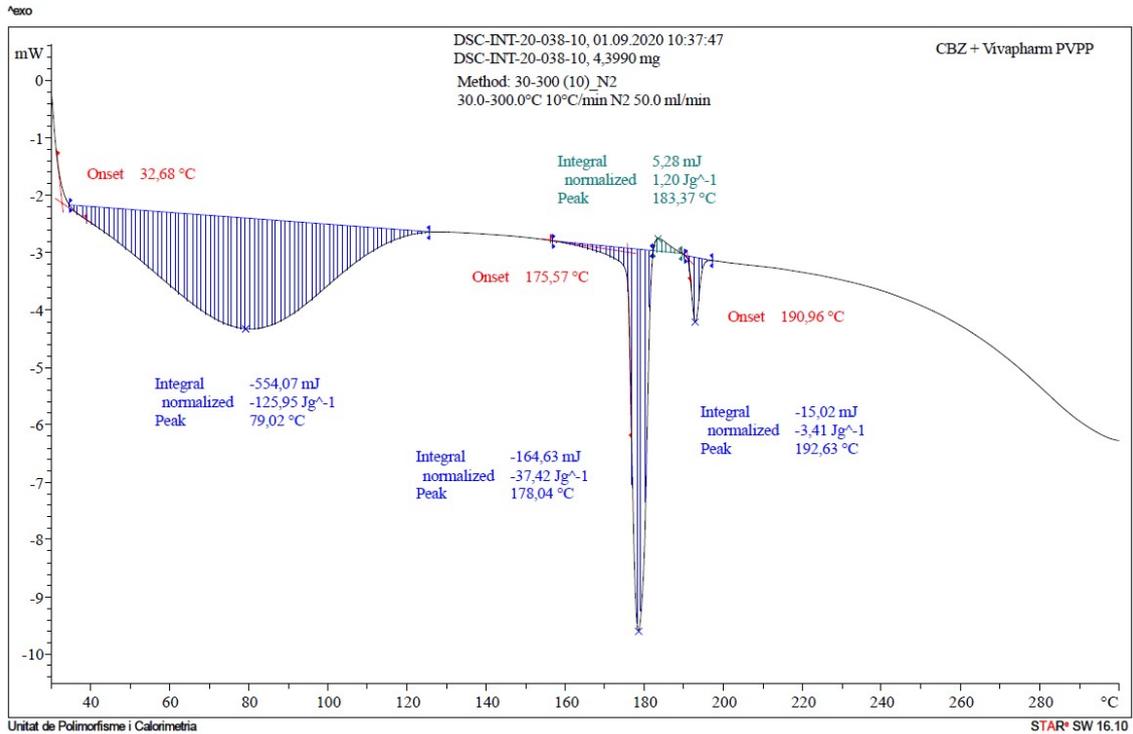


Figura 6.5-09. Termograma de la mezcla binaria carbamazepina y Vivapharm PVPPPXL® (proporción 1:1)

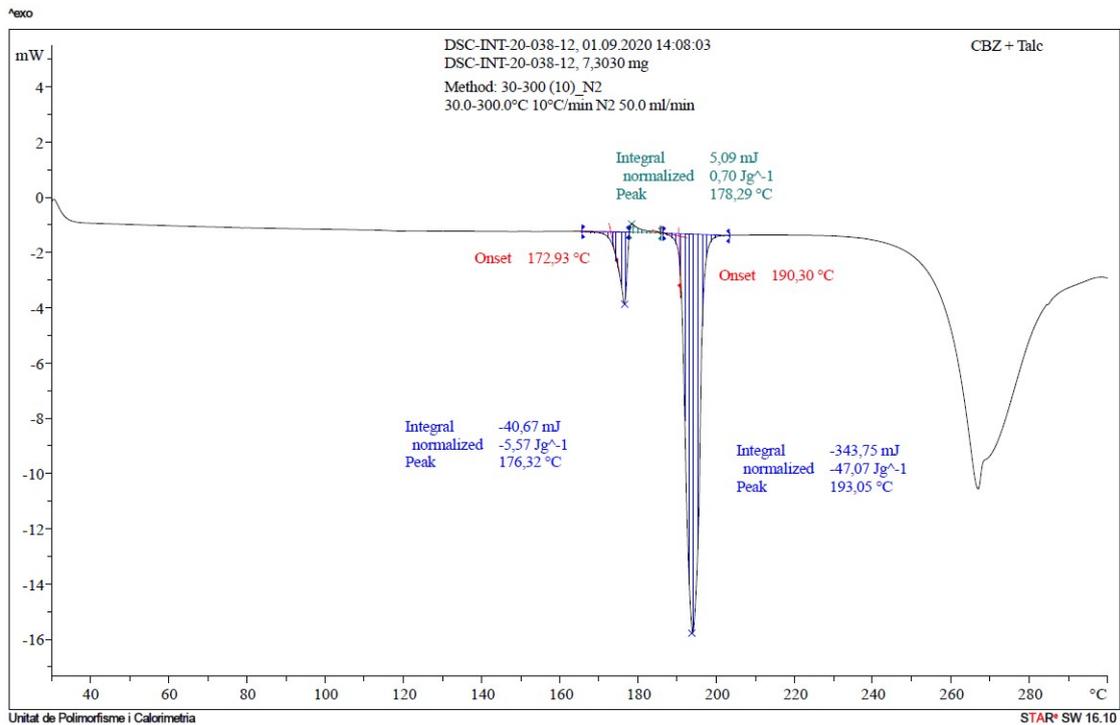


Figura 6.5-10. Termograma de la mezcla binaria carbamazepina y talco (proporción 1:1 p/p)

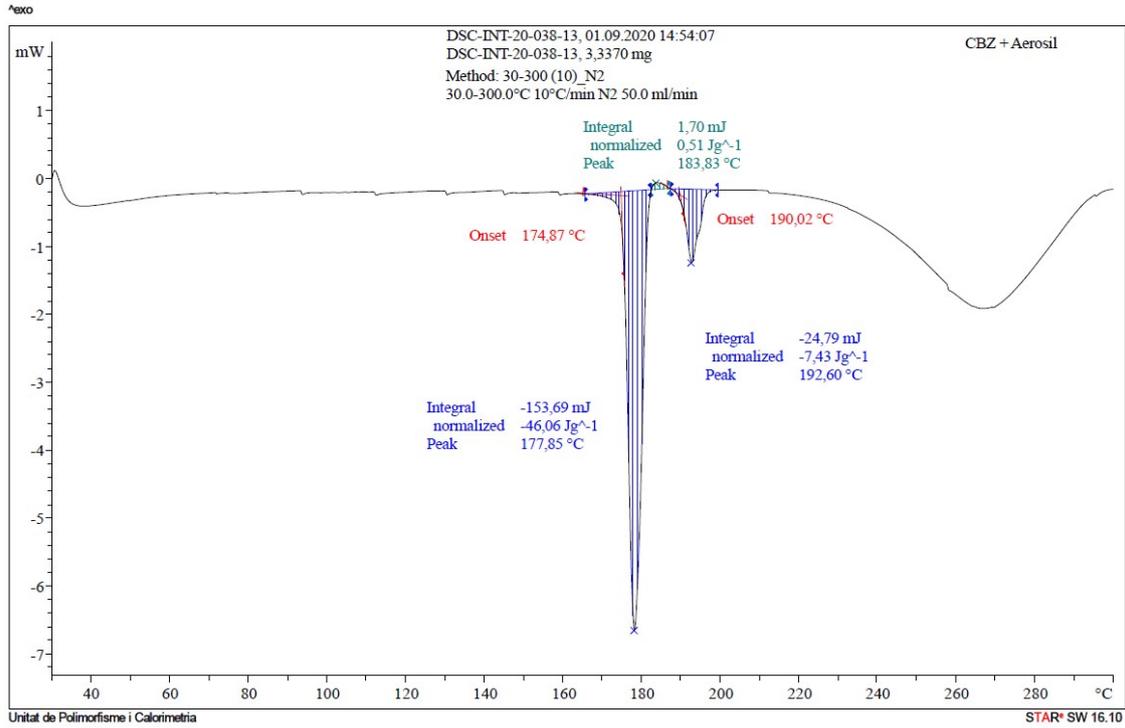


Figura 6.5-11. Termograma de la mezcla binaria carbamazepina y Aerosil® (proporción 1:1 p/p)

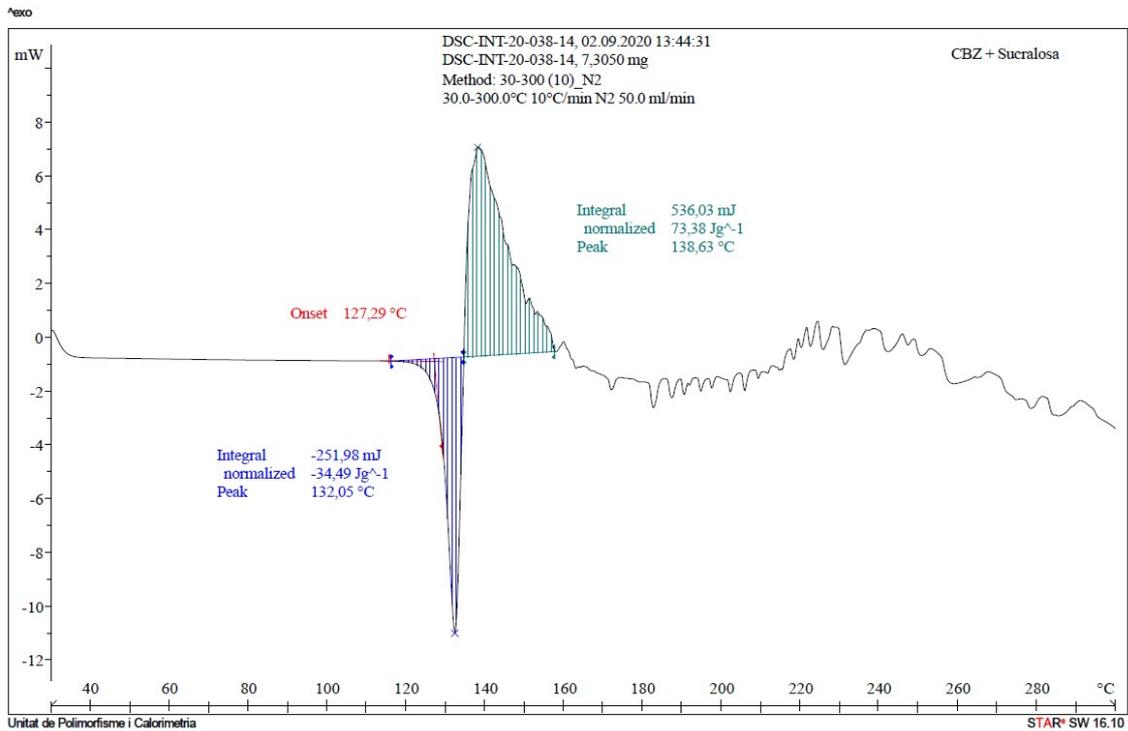


Figura 6.5-12. Termograma de la mezcla binaria carbamazepina y sucralosa (proporción 1:1 p/p)

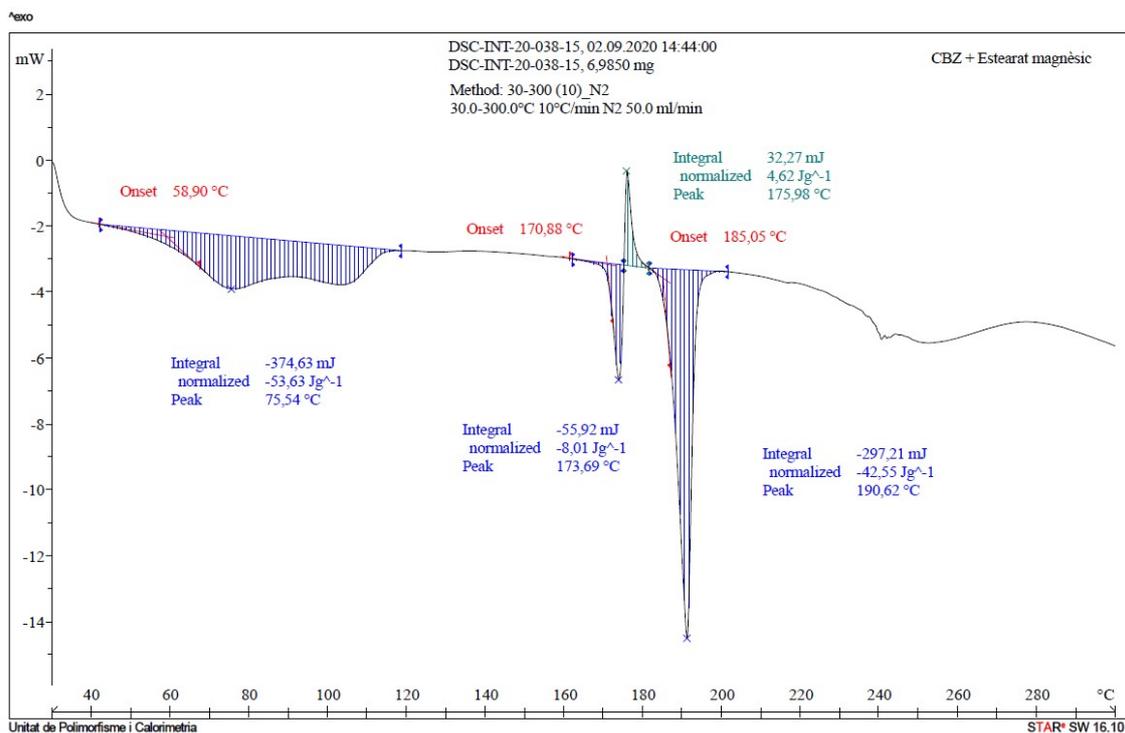


Figura 6.5-13. Termograma de la mezcla binaria carbamazepina y estearato de magnesio (proporción 1:1 p/p)

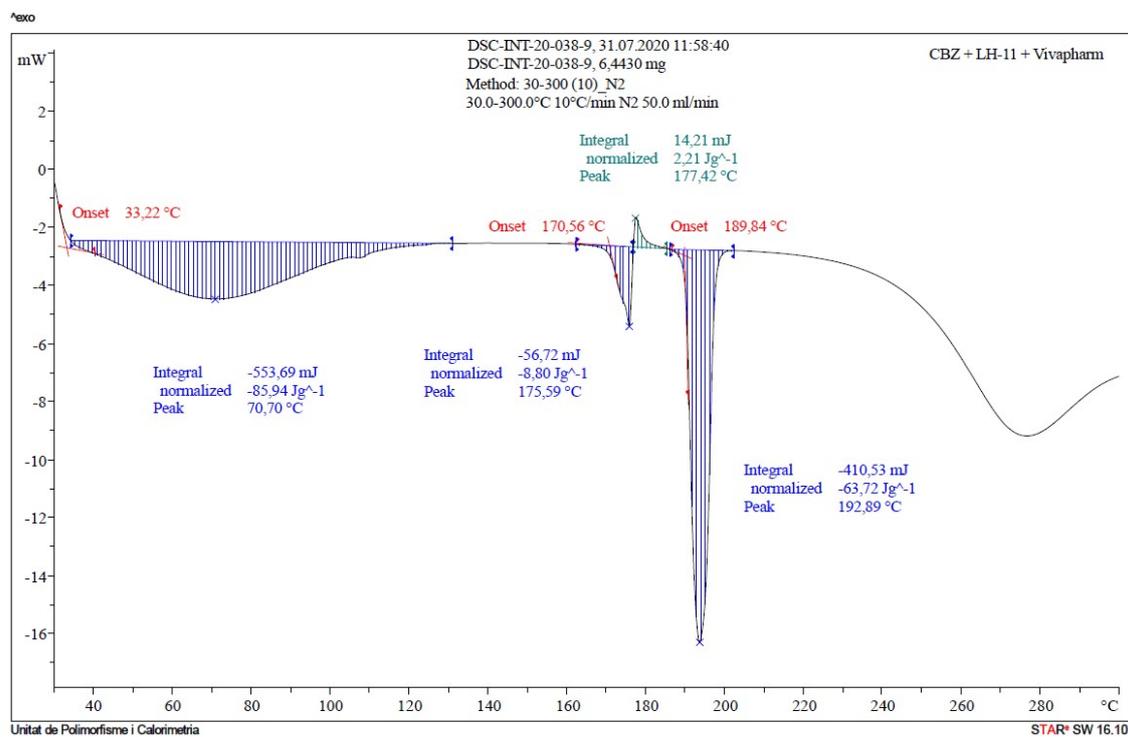


Figura 6.5-14. Termograma comprimidos fórmula carbamazepina / LHPC-LH11® / Vivapharm PVPPXL®

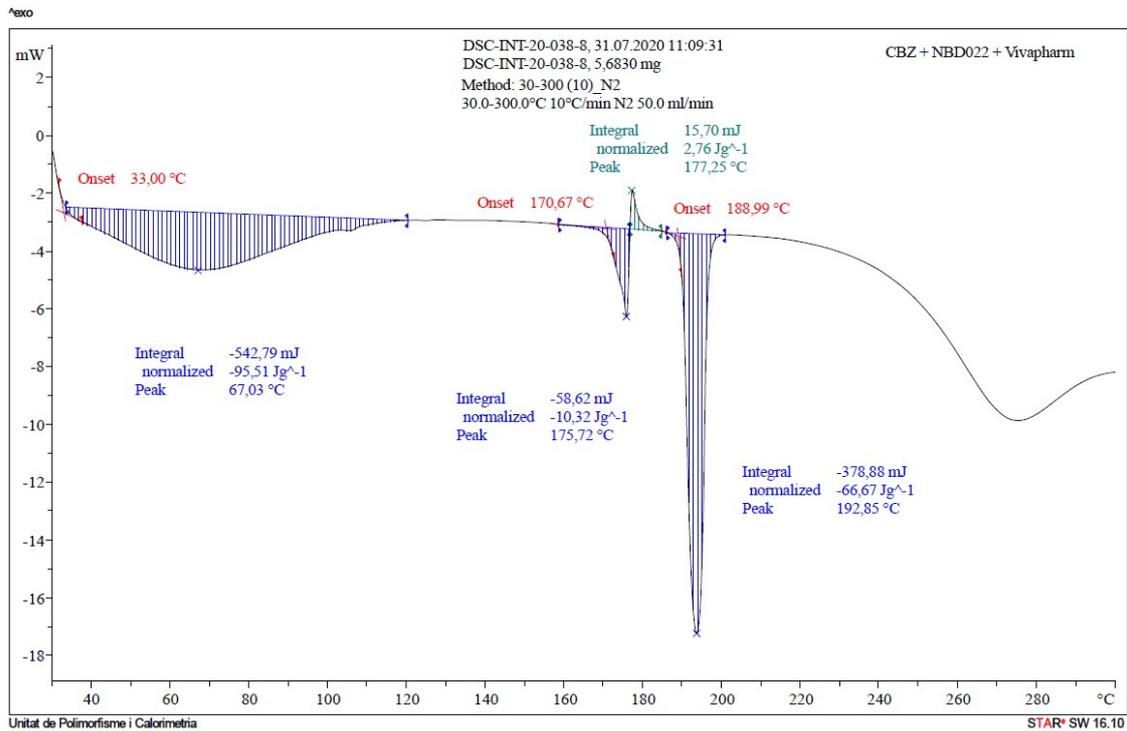


Figura 6.5-15. Termograma comprimidos fórmula carbamazepina / LHPC NBD022® / Vivapharm PVPPXL®

### 6.3.5. Estudio de estabilidad ICH de los comprimidos bucodispersables de carbamazepina

El estudio de estabilidad de los comprimidos de carbamazepina se realizó según la estrategia indicada en el apartado 6.2.2.4 del presente capítulo.

Todos los resultados obtenidos para ambos lotes se mostraron dentro de los límites establecidos para cada uno de los ensayos al inicio del estudio, tal y como se muestra en las tablas 6.25, 6.26, 6.27 y 6.28. No se observaron diferencias en el cumplimiento de las especificaciones para los ensayos de control de calidad realizados entre cada uno de los materiales de envasado primario utilizados.

Tabla 6.25. Resultados obtenidos en el primer lote de estabilidad para comprimidos bucodispersables de la carbamazepina a 25 °C ± 2 °C / 60 % ± 5% HR

25 °C ± 2 °C / 60 % ± 5% HR		PVC/Aluminio			Aluminio / Aluminio			Frasco polietileno		
Ensayo	Especificación	0 meses	3 meses	6 meses	0 meses	3 meses	6 meses	0 meses	3 meses	6 meses
Aspecto envase	Envase sin defectos	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple
Aspecto comprimido	Comprimido blanco, redondo sin ranura ni bisel	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple
Resistencia a la rotura	20 – 40 N	22	25	27	22	25	27	22	27	27
Friabilidad	< 1 %	0,11	-	-	0,11	-	-	0,11	-	-
Uniformidad de masa	Según Ph. Eur	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple
Disgregación	< 30 s	21	19	15	21	19	18	21	16	14
Perdida por desecación	< 5%	3,38	-	-	3,38	-	-	3,38	-	-
Disolución	NLT 75 % (Q) 60 min	105,3	107,5	105,0	105,3	-	108,8	105,3	103,8	107,3
Identificación Carbamazepina	Conforme	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple
Valoración	95 – 105 %	97,2	99,8	101,9	97,24	-	102,3	97,2	100,3	102,1

Tabla 6.26. Resultados obtenidos en el primer lote de estabilidad para comprimidos bucodispersables de la carbamazepina 40 °C ± 2 °C / 75 % ± 5% HR

40 °C ± 2 °C / 75 % ± 5% HR		PVC/Aluminio			Aluminio / Aluminio			Frasco polietileno		
Ensayo	Especificación	0 meses	3 meses	6 meses	0 meses	3 meses	6 meses	0 meses	3 meses	6 meses
Aspecto envase	Envase sin defectos	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple
Aspecto comprimido	Comprimido blanco, redondo sin ranura ni bisel	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple
Resistencia a la rotura	20 – 40 N	22	24	25	22	24	23	22	30	29
Friabilidad	< 1 %	0,11	-	-	0,11	-	-	0,11	-	-
Uniformidad de masa	Según Ph. Eur	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple
Disgregación	< 30 s	21	16	15	21	16	16	21	15	17
Perdida por desecación	< 5%	3,38	-	-	3,38	-	-	3,38	-	-
Disolución	NLT 75 % (Q) 60 min	105,3	99,6	108,3	105,3	-	107,8	105,3	101,4	108,6
Identificación Carbamazepina	Conforme	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple
Valoración	95 – 105 %	97,2	99,7	103,0	97,2	-	100,9	97,2	100,3	100,9

Tabla 6.27. Resultados obtenidos en el segundo lote de estabilidad para comprimidos bucodispersables de la carbamazepina a 25 °C ± 2 °C / 60 % ± 5% HR

25 °C ± 2 °C / 60 % ± 5% HR		PVC/Aluminio			Aluminio / Aluminio			Frasco polietileno		
Ensayo	Especificación	0 meses	3 meses	6 meses	0 meses	3 meses	6 meses	0 meses	3 meses	6 meses
Aspecto envase	Envase sin defectos	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple
Aspecto comprimido	Comprimido blanco, redondo sin ranura ni bisel	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple
Resistencia a la rotura	20 – 40 N	29	32	31	29	32	32	29	29	39
Friabilidad	< 1 %	0,42	-	-	0,42	-	-	0,42	-	-
Uniformidad de masa	Según Ph. Eur	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple
Disgregación	< 30 s	18	17	18	18	17	17	18	17	18
Perdida por desecación	< 5%	3,80	-	-	3,80	-	-	3,80	-	-
Disolución	NLT 75 % (Q) 60 min	109,0	102,1	110,4	109,0	-	111,9	109,0	108,0	106,4
Identificación Carbamazepina	Conforme	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple
Valoración	95 – 105 %	101,9	101,7	106,3	101,9	-	104,7	101,9	100,6	104,3

Tabla 6.28. Resultados obtenidos en el segundo lote de estabilidad para comprimidos bucodispersables de la carbamazepina 40 °C ± 2 °C / 75 % ± 5% HR

40 °C ± 2 °C / 75 % ± 5% HR		PVC/Aluminio			Aluminio / Aluminio			Frasco polietileno		
Ensayo	Especificación	0 meses	3 meses	6 meses	0 meses	3 meses	6 meses	0 meses	3 meses	6 meses
Aspecto envase	Envase sin defectos	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple
Aspecto comprimido	Comprimido blanco, redondo sin ranura ni bisel	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple
Resistencia a la rotura	20 – 40 N	29	32	29	29,4	32	33	29,4	35	33
Friabilidad	< 1 %	0,42	-	-	0,42	-	-	0,42	-	-
Uniformidad de masa	Según Ph. Eur	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple
Disgregación	< 30 s	18	24	16	18	24	17	18	23	19
Perdida por desecación	< 5%	3,80	-	-	3,80	-	-	3,80	-	-
Disolución	NLT 75 % (Q) 60 min	109,0	104,0	109,3	109,0	-	107,5	109,0	105,2	112,6
Identificación Carbamazepina	Conforme	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple
Valoración	95 – 105 %	101,9	104,0	105,4	101,9	-	104,1	101,9	104,7	106,9

Los resultados obtenidos en el punto de estabilidad a  $t= 3$  meses para ambas condiciones indicaron que la resistencia a la rotura de los comprimidos se mantuvo dentro del intervalo especificado, con un valor observado próximo entre los diferentes materiales. Este resultado, combinado con valores observados de disgregación inferiores a 30 segundos, permite concluir la estabilidad de las características galénicas de los comprimidos. El ensayo de disolución mostró, para  $t = 3$  meses, valores de disolución a 60 minutos del orden a los observados en el perfil de disolución mostrado en el apartado 6.3.3. Asimismo, los resultados del ensayo de valoración se mantuvieron dentro de las especificaciones, entre 95 – 105 %, por lo que se descarta la degradación de la carbamazepina para ambas condiciones de estudio.

Asimismo, los resultados para el punto a  $t= 6$  meses, para ambas condiciones de estudio y materiales, no mostraron diferencias si son comparadas con las observadas en el punto de  $t = 3$  meses para los ensayos de resistencia a la rotura y disgregación de los comprimidos. El ensayo de disolución presentó también para ese punto valores disueltos de carbamazepina del orden a los observados en el perfil de disolución mostrado en el apartado 6.3.3.

No obstante, los valores observados en el ensayo de valoración resultaron en algunos casos superiores al 105 %. Los resultados observados en el ensayo de valoración permitieron concluir que el principio activo no se degradó, por lo que se puede confirmar su estabilidad. Los límites correspondientes al ensayo de valoración de 95 – 105 % corresponde a la especificación indicada en la guía ICH para zona climática II sobre ensayos de control en producto terminado en el momento de su fabricación (especificado para  $t= 0$ ).

En relación con estos lotes experimentales, otras guías establecen para comprimidos de carbamazepina valores de contenido de 90,0 – 110,0 % como los indicados en la monografía sobre comprimidos de carbamazepina de WHO (WHO, 2015) o del 92,0 – 108,0 % en el método para comprimidos de carbamazepina de la United States Pharmacopeia (USP, 2021).

El estudio de estabilidad realizado permite concluir que los comprimidos de carbamazepina desarrollados tienen una estabilidad mínima de 6 meses a 25 °C y a 40 °C, lo que permite no definir condiciones especiales de almacenamiento. Por otra parte, esta estabilidad es independiente del material de acondicionamiento utilizado, sea envase unidosis, blíster PVC / aluminio o *strip* aluminio / aluminio, o en envase multidosis de polietileno.

Ante los resultados observados quedaría pendiente la realización de un estudio de estabilidad más amplio que permita una definición exacta del tiempo de caducidad considerando el material de acondicionamiento primario definitivo.

Adicionalmente, se realizó un estudio de las mezclas utilizadas para la elaboración de los dos lotes de estabilidad por el sistema de preformulación diagrama SeDeM. Los resultados obtenidos se muestran en la tabla 6.28 y la figura 6.6 y confirmaron los resultados obtenidos en el estudio de diseño.

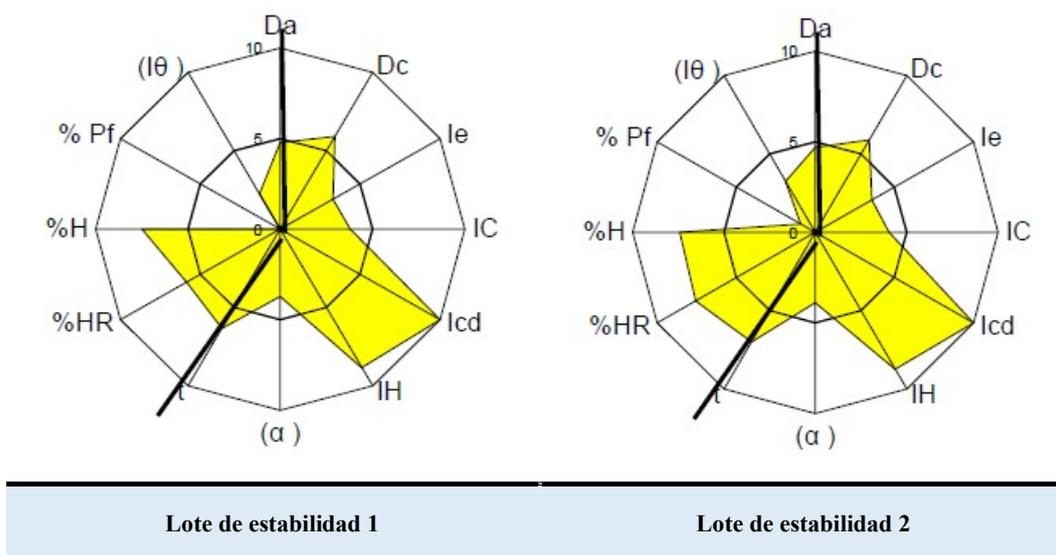


Figura 6.6. Representación gráfica de los resultados obtenidos tras aplicar el método SeDeM sobre las mezclas de los 2 lotes de estabilidad

Tabla 6.28. Resultados obtenidos en la caracterización mediante el sistema SeDeM de los dos lotes de estabilidad

Parámetro	Resultados Lote de estabilidad 1	(r) Lote de estabilidad 1	Resultados Lote de estabilidad 2	(r) Lote de estabilidad 2	Incidencia	Incidencia media Lote de estabilidad 1	Incidencia media Lote de estabilidad 2
Densidad aparente	0479	4,79	0,470	4,70	Dimensiones	5,35	5,30
Densidad compactada	0,591	5,91	0,589	5,89			
Índice de esponjosidad	0,396	3,30	0,430	3,58	Compresibilidad	5,70	5,87
Índice de Carr	18,951	3,79	20,204	4,04			
Índice de cohesividad	206,107	10,00	229,400	10,00			
Índice de Hausner	1,234	8,83	1,253	8,74	Deslizamiento / Fluidez	6,29	6,54
Angulo de reposo	31,394	3,72	30,618	3,88			
Tiempo de deslizamiento	7,333	6,33	6,000	7,00			
Contenido en humedad	4,138	5,86	2,433	7,57	Lubrificación / Estabilidad	6,68	7,50
Higroscopicidad	4,990	7,51	5,145	7,43			
Partículas finas (< 50 µm)	62,268	0,00	45,373	0,93	Dosificación / Lubrificación	1,13	2,09
Índice de homogeneidad	0,004	2,25	0,006	3,25			
<b>IGC</b>						4,94	5,31

#### **6.4. Conclusiones parciales obtenidas en el capítulo 6**

1. Los perfiles de disolución realizados sobre las fórmulas seleccionadas en el capítulo 5 resultaron ser conformes al especificado. A pesar de presentar perfiles de disolución muy parecidos, se concluyó que la formulación formada por la carbamazepina con L-HPC LH11<sup>®</sup> y Vivapharm PVPPXL<sup>®</sup> fuera la fórmula de elección. Dicha conclusión se fundamentó en los mejores resultados de disolución observados por esta a t=15 min y su velocidad de disolución más rápido y homogénea.
2. Los estudios de estabilidad térmica (DSC), realizados previamente al estudio de estabilidad ICH, permitieron concluir la estabilidad del principio activo frente a los diferentes componentes de la formulación. Así mismo, la realización de estos estudios sobre comprimidos ya formulados permitió acabar de establecer su estabilidad frente al proceso de fabricación.
3. El seguimiento de 2 lotes de comprimidos bucodispersables, según guía ICH, concluyó la estabilidad de ambos a 6 meses a condiciones de 25 °C / 60 % HR y 40 °C / 75 % HR en los 3 materiales de acondicionamiento primario considerados. No se requiere en ningún caso condiciones especiales de almacenamiento.



## **CAPÍTULO 7. DISCUSIÓN GLOBAL**

La carbamazepina es un fármaco de uso extendido, incluido en la lista de medicamentos esenciales para niños (WHO, 2021).

Este fármaco puede encontrarse en el mercado en diferentes formulaciones y dosis, tales como: suspensión oral de 100 mg/5 mL; comprimidos masticables de 100 mg y 200 mg; comprimidos de liberación inmediata (100 mg, 200 mg y 400 mg) y comprimidos de liberación modificada de 200 o 400 mg.

No obstante, hoy en día, no se encuentran en el mercado formulaciones adaptadas para su uso en pediatría. Según la FDA, por ejemplo, la posología recomendada inicialmente para pacientes de 6 a 12 años es una dosis de 50 mg en 4 dosis al día o de 100 mg dos veces al día para el tratamiento de la epilepsia con carbamazepina (FDA, 2015). Este hecho conlleva la necesaria adaptación, por parte de los cuidadores o del personal sanitario, de las asociaciones de medicamentos pensados y fabricados para adultos y adaptarlos para obtener la pauta posología para pacientes pediátricos.

Uno de los principales objetivos del presente estudio fue la caracterización de las propiedades mecánicas de carbamazepina, mediante el sistema de preformulación diagrama SeDeM. Las conclusiones obtenidas permitieron identificar los puntos críticos del fármaco. Dichos puntos críticos sustentaron la posterior estrategia de compensación con un excipiente y la obtención de mezclas aptas para procesos de compresión directa.

El análisis de las muestras de tres lotes de carbamazepina (API) por IR indicó la presencia de carbamazepina y en concreto la forma polimórfica III. En los espectros obtenidos se observó claramente la presencia de los tres picos identificativos del polimorfo III (Grzesiak et al., 2003), un primer pico sobre 3466  $\text{cm}^{-1}$ , un segundo pico sobre 1677  $\text{cm}^{-1}$  y un tercer pico a 1386  $\text{cm}^{-1}$ .

Cabe destacar que el polimorfo III cristaliza según el sistema monoclinico (p-monoclinico), por lo que las partículas presentan una forma de prisma (Grzesiak, A.L.et al., 2003) (Yang et al., 2017). La afectación de este tipo de partícula sobre el índice de fluidez / flujo del polvo de carbamazepina (API) se consideró reflejado en el valor numérico obtenido.

Por otra parte, se realizó un estudio sobre la distribución de partícula correspondiente a carbamazepina mediante la técnica de difracción laser en medio húmedo. Este ensayo determina el tamaño de partícula mediante la medición de la luz dispersada en diferentes ángulos por las partículas de una muestra al pasar por un haz de luz monocromático. Los datos obtenidos son procesados matemáticamente para obtener el valor discreto de la partícula, basándose en que ésta es semejante a una esfera.

El tamaño de partícula resulta ser crítico tanto para las características farmacotécnicas (la uniformidad de masa de los comprimidos o la fluidez de las mezclas) como para las características propias del medicamento (disolución y biodisponibilidad). En relación con estos aspectos, los resultados obtenidos muestran un valor medio de  $d_{10}$  de 23,364  $\mu\text{m}$  y un intervalo experimental de tamaño de partícula de 5,864 – 48,961  $\mu\text{m}$ . Los valores inferiores a 50  $\mu\text{m}$  para  $d_{10}$  han sido identificados como un factor crítico en la fluidez de las mezclas. Un mayor porcentaje de partículas finas <50  $\mu\text{m}$  conlleva un descenso en la capacidad de fluir, afectando a características como el índice de Hausner o en ángulo de reposo (Lumay et al., 2012; Sun et al., 2010). En conclusión, los resultados obtenidos en  $d_{10}$  muestran para carbamazepina (API) deficiencias de fluidez que podrían ser transmitidas posteriormente a la formulación de los comprimidos.

Así mismo, los valores de  $d_{50}$  muestran un valor medio de 80,584  $\mu\text{m}$  con un intervalo experimental de tamaño de partícula de 24,565 – 143,713  $\mu\text{m}$ .  $D_{50}$  actúa como referencia para el proceso de compresión de las mezclas, siendo deseable un valor  $D_{50}$  situado dentro del intervalo 50 – 500  $\mu\text{m}$  para evitar problemas de adherencia o electrostática (Leane, M. et al., 2015). Carbamazepina (API) mostró valores de  $D_{50}$  dentro de esta especificación, aunque algunos lotes suministrados por el proveedor, como puede observarse en el lote 16CT000089, pueden encontrarse valores inferiores a los esperados.

En conclusión, la distribución de tamaños de partículas de carbamazepina (API) indicó que el fármaco presenta problemas de fluidez y compresibilidad por lo que debería aplicarse una mejora de estas características. No obstante, la distribución del tamaño de partícula observado podría ser adecuado en términos de disolución en comprimidos bucodispersables donde el principio activo se encuentra disponible rápidamente.

La caracterización de carbamazepina (API) mediante el sistema de preformulación diagrama SeDeM permitió identificar los siguientes puntos críticos del fármaco frente a procesos de compresión directa:

- El factor de incidencia de compresibilidad presentó valores de esponjosidad, de cohesividad y de índice de Carr desfavorables. De los resultados obtenidos se concluyó que este factor de incidencia debe de ser compensado de forma prioritaria mediante la adición de excipientes.
- El factor de incidencia de dosificación / lubricación debido a la amplia distribución de tamaño de partícula se consideró como un polvo clasificado como moderadamente fino. Este resultado refuerza la conclusión obtenida tras la determinación de la distribución del tamaño de partícula. Por ello, es necesario ajustar la variabilidad del tamaño de partícula para evitar una deficiente carga de la matriz durante el proceso de compresión.

No obstante, carbamazepina (API) presentó un índice de buena compresión media de 5,71. Este resultado permitió concluir que carbamazepina (API) podría comprimirse por compresión directa. De los resultados obtenidos también se concluyó que el fármaco debe de ser compensado con un excipiente o mezcla de estos ya que presenta evidentes deficiencias en compresibilidad y fluidez.

Para la elección de los excipientes a utilizar se caracterizaron diferentes tipos de excipientes de uso habitual en la formulación de comprimidos bucodispersables. De estos los más interesantes fueron los pertenecientes al grupo de los disgregantes y los disgregantes co-procesados.

Dentro del análisis realizado sobre disgregantes se incluyó la caracterización de dos grados diferentes de hidroxipropilcelulosa de baja sustitución. Estos excipientes se encuentran formados por partículas fibrosas alargadas que disgregan formando pequeñas partículas (Rowe et al, 2016b). Por el tipo de partículas que presenta, inicialmente se pensó en la inconveniencia de su uso por actuar disminuyendo las características de fluidez de las mezclas (Álvarez-Lorenzo et al., 1999). No obstante, sus

propiedades frente a la compresión como agente anti exfoliante y su buena compresibilidad los convirtieron en candidatos plausibles. Los resultados obtenidos tanto de L-HPC LH11<sup>®</sup> como de L-HPC NBD022<sup>®</sup> confirmaron unos valores deficientes para todos aquellos factores de incidencia relacionados con la fluidez. En cambio, el factor de incidencia de compresibilidad presentó valores superiores a un radio R=5 en ambos casos, concretamente de 5,9 para L-HPC LH11<sup>®</sup> y de 6,0 para L-HPC NBD022<sup>®</sup>. Estos valores los situaron como excipientes disgregantes de elección para la compensación de la carbamazepina por mostrarse superiores a los obtenidos por el resto de los excipientes.

Dentro del grupo de disgregantes co-procesados se incluyó la descriptiva realizada sobre los excipientes Partek ODT<sup>®</sup> y Prosolv ODT<sup>®</sup>. Ambos excipientes de por sí presentan características que podrían actuar compensando las deficiencias observadas por la carbamazepina. Su inclusión en el estudio permitió valorar la viabilidad de su diseño tras someterlos al sistema de preformulación diagrama SeDeM.

Partek ODT<sup>®</sup>, excipiente formado por D-manitol y crospovidona sódica, presentó buenos resultados para todos los factores de incidencia siendo los valores de radio (R) obtenidos iguales o superiores a 5. Como puntos fuertes presentó su correcta fluidez, mostrando un valor para el factor de incidencia de deslizamiento / fluidez igual a 7,30. Los valores más bajos se observaron en el factor de incidencia correspondiente a la compresibilidad con un valor igual a 4,91. Estos resultados de compresibilidad podrían relacionarse con las características anteriormente comentadas para el manitol y su baja capacidad de compresibilidad.

Prosolv ODT<sup>®</sup>, excipiente coprocesado formado por 5 excipientes (Celulosa microcristalina + Manitol+ SIO2 + Fructosa + crospovidona), igual que el anterior excipiente, presentó buenos resultados para todos los factores de incidencia siendo los valores de radio (R) obtenidos iguales o superiores a 5. El factor de incidencia correspondiente a la compresibilidad fue de 5,66, valor cercano al observado en el excipiente Vivapur 301<sup>®</sup>, formado únicamente por celulosa microcristalina.

Una vez obtenidas las primeras conclusiones, para la obtención de los comprimidos bucodispersables de carbamazepina se planteó la siguiente estrategia para la compensación de las deficiencias de compresibilidad detectadas para la carbamazepina.

Primeramente, se realizó un estudio de comportamiento de compresibilidad considerando tanto excipientes disgregantes como excipientes disgregantes coprocesados combinados con carbamazepina. Los resultados obtenidos concluyeron en la obtención de 4 fórmulas viables para compresión directa con los excipientes L-HPC LH11<sup>®</sup>, L-HPC NBD022<sup>®</sup>, Partek ODT<sup>®</sup> y Prosolv ODT<sup>®</sup>, al considerar un valor teórico de radio igual a 5.

Adicionalmente, el estudio de compresibilidad realizado con las 4 propuestas anteriores permitió concluir que para excipientes no coprocesados es factible una disminución del valor de radio teórico a un valor mínimo de 3,5. El descenso a este valor mínimo de radio permitió la obtención de comprimidos de menor dureza sin observarse una pérdida en las propiedades de compactación de la mezcla. Los resultados obtenidos para los atributos de friabilidad y dureza concluyeron la viabilidad de los comprimidos y confirmaron la consecución de tiempos de disgregación cercanos a 1 minuto. Paralelamente, la disminución del valor de radio permitió la disminución del tamaño de los comprimidos a tamaños más adecuados para la población pediátrica.

Una vez realizado el estudio se determinó sobre estas formulaciones un estudio de caracterización por el sistema de preformulación diagrama SeDeM. El objetivo de este estudio fue determinar qué características no óptimas del principio activo podían ser mejoradas utilizando el excipiente compensatorio. El estudio se realizó considerando ya los excipientes más favorables (L-HPC LH11<sup>®</sup> y L-HPC NBD022<sup>®</sup>) a su menor proporción según las conclusiones obtenidas en el anterior estudio de compresibilidad.

Los resultados obtenidos concluyen para las dos formulaciones un incremento del factor de incidencia de la compresibilidad de la mezcla, con valores de 6,63 y 6,73. Estos valores fueron superiores al valor medio inicial de 2,99 mostrado por la carbamazepina (API).

Sin embargo, el índice de buena compresión (IGC) de ambas mezclas fue más bajo (valores de 5,31 y 4,94) que el valor original encontrado para la carbamazepina (API) (valor medio de 5,71).

La diferencia observada se debió a una disminución en las propiedades de fluidez de las mezclas. Los índices de Hausner obtenidos fueron superiores en ambos casos a 1,35 por lo que las mezclas se clasificaron como de fluidez pobre (Phar. Eur, 2.9.36). Esta observación quedó evidenciada también en los datos obtenidos en los factores de incidencia: deslizamiento/fluidez, lubricación/estabilidad y dosificación/lubricación.

Por ello finalmente, se realizó un último estudio por el cual se determinó qué excipiente debía de añadirse para acabar de compensar las deficiencias observadas en la formulación.

La adición de Vivapharm<sup>®</sup> en la formulación ayudó tanto en la mejora de la fluidez de la mezcla como en el tiempo de disgregación de los comprimidos. La mejora de las características de fluidez de la mezcla se vio incrementada por las propias características de los excipientes. La distribución del tamaño de partícula, tanto de Vivapharm PVPPXL<sup>®</sup> como de Vivapharm PVPPXL10<sup>®</sup>, presentan valores de tamaño de partícula inferiores a los mostrados por la carbamazepina.

De las fórmulas restantes, se consideró que presentaban los mejores valores tanto para los índices de deslizamiento / fluidez como para los de dosificación / lubricación las fórmulas sobre la que se adicionó Vivapharm PVPPXL<sup>®</sup>. Fd2 mostró los mejores valores para el factor de deslizamiento / fluidez, con un valor de 7,08.

La adición de Vivapharm PVPPXL<sup>®</sup> incrementó el valor del factor de deslizamiento / fluidez a un valor de 7,08 valor superior al observado en la mezcla compuesta únicamente con el excipiente compensatorio (carbamazepina y L-HPC LH11<sup>®</sup>), cuyo valor fue de 5,05.

En conclusión, estos resultados confirmaron como adecuada la propuesta inicial de mejora que consideraba la adición de dos disgregantes. Los índices de buena compresibilidad de las fórmulas finales, a pesar de no ser los más altos obtenidos, presentaron una mejora respecto a los índices de buena compresión con respecto a la

combinación inicial de carbamazepina con L-HPC LH11 y L-HPC NBD0022. Es por ello por lo que ambas fórmulas fueron seleccionadas como fórmulas finales de diseño.

La introducción de un segundo excipiente en ambas fórmulas permitió la mejora funcional de las mezclas previas estudiadas con un aumento en sus características de fluidez. Los nuevos tiempos de disgregación obtenidos indicaron que los comprimidos bucodispersables cumplían con el requerimiento máximo de 30 segundos establecido por la FDA. Así mismo, ambas fórmulas cumplen la especificación deseada: 50 mg de principio activo, diámetro de 6 mm y tiempo de disgregación inferior a 30 segundos.

El porcentaje de disolución de carbamazepina fue estudiado sobre las dos formulaciones formadas por L-HPC LH11<sup>®</sup> + Vivapharm PVP PXL<sup>®</sup> y NBD022<sup>®</sup> + Vivapharm PVP PXL<sup>®</sup>. Los resultados obtenidos demostraron que ambas formulaciones presentaron, a tiempo  $t=60$  min, una disolución del 100 % de la carbamazepina.

La curva acumulativa de ambas formulaciones indica una rápida disolución inicial de la carbamazepina que coincidiría con una inmediata disgregación del comprimido, observándose valores a  $t=15$  min del 75 % para la estructura NBD022<sup>®</sup> + Vivapharm PVP PXL<sup>®</sup> y del 90 % en la compuesta por L-HPC LH11<sup>®</sup> + Vivapharm PVP PXL<sup>®</sup>. Ambos valores superan el límite establecido para la carbamazepina en USP para comprimidos de carbamazepina con una dosis inferior a 200 mg: a  $t=15$  min se tiene que haber disuelto entre el 45 y el 75 % del total dosificado y a 60 minutos más del 75 %.

Como conclusión del estudio de disolución realizado, aunque ambas formulaciones presentan cinéticas de disolución muy parecidas, se decidió establecer como formulación definitiva la formada por carbamazepina con L-HPC LH11<sup>®</sup> y Vivapharm PVP PXL<sup>®</sup>. Dicha conclusión se fundamentó considerando los mejores resultados de disolución observados por esta formulación a  $t=15$  min y su velocidad de disolución. Así mismo, estos resultados se complementan con los obtenidos para sus características de compresibilidad.

La compatibilidad de los excipientes de la fórmula con carbamazepina se realizó mediante un estudio por DSC (*differential scanning calorimetry*) de las mezclas binarias

(1:1 p/p) de estos con la carbamazepina como prueba de screening. Los resultados obtenidos demostraron que las combinaciones ensayadas permitían concluir la compatibilidad de los excipientes seleccionados con la carbamazepina. Así mismo, el estudio realizado sobre los comprimidos permitió concluir que tanto el paso de tamizado como el de compresión no crean nuevas transiciones térmicas, estando presentes el conjunto de los picos característicos de los excipientes.

El estudio de estabilidad de los comprimidos bucodispersables de carbamazepina se realizó según la estrategia indicada en la guía ICH Q1A (R2).

Los resultados obtenidos en el punto de estabilidad a  $t = 3$  meses para ambas condiciones indicaron que la resistencia a la rotura de los comprimidos se mantuvo dentro del intervalo especificado, con un valor observado próximo entre los diferentes materiales. Este resultado, combinado con valores observados de disgregación inferiores a 30 segundos, permite concluir la estabilidad de las características galénicas de los comprimidos. El ensayo de disolución mostró, para  $t = 3$  meses, valores de disolución a 60 minutos del orden a los observados en el perfil de disolución inicial. Asimismo, los resultados del ensayo de valoración cuantitativa de carbamazepina se mantuvieron dentro de las especificaciones, entre 95 – 105 %, por lo que se descarta la degradación de la carbamazepina para ambas condiciones de estudio.

Asimismo, los resultados para el punto a  $t = 6$  meses, para ambas condiciones de estudio y materiales, no mostraron diferencias si son comparadas con las observadas en el punto de  $t = 3$  meses para los ensayos de resistencia a la rotura y disgregación de los comprimidos. El ensayo de disolución presentó también para ese punto valores disueltos de carbamazepina del orden a los observados en el perfil de disolución inicial.

No obstante, los valores observados en el ensayo de valoración cuantitativa de carbamazepina resultaron en algunos casos superiores al 105 %. Los resultados observados en el ensayo de valoración permitieron concluir que el principio activo no se degradó, por lo que se puede confirmar su estabilidad. Los límites correspondientes al ensayo de valoración de 95 – 105 % corresponde a la especificación indicada en la guía ICH para zona climática II sobre ensayos de control en producto terminado en el momento de su fabricación (especificado para  $t = 0$ ).

En relación con estos lotes experimentales, otras guías establecen para comprimidos de carbamazepina valores de contenido de 90,0 – 110,0 % como los indicados en la monografía sobre comprimidos de carbamazepina de WHO (WHO, 2015) o del 92,0 – 108,0 % en el método para comprimidos de carbamazepina de la United States Pharmacopeia (USP, 2021).

El estudio de estabilidad realizado permite concluir que los comprimidos de carbamazepina desarrollados tienen una estabilidad mínima de 6 meses a 25 °C y a 40 °C, lo que permite no definir condiciones especiales de almacenamiento. Por otra parte, esta estabilidad es independiente del material de acondicionamiento utilizado, sea envase unidosis, blíster PVC / aluminio o *strip* aluminio / aluminio, o en envase multidosis de polietileno.

Ante los resultados observados quedaría pendiente la realización de un estudio de estabilidad más amplio que permita una definición exacta del tiempo de caducidad considerando el material de acondicionamiento primario definitivo.

Adicionalmente, se realizó un estudio de las mezclas utilizadas para la elaboración de los dos lotes de estabilidad por el sistema de preformulación diagrama SeDeM. Los resultados obtenidos confirmaron los resultados obtenidos en el estudio de diseño.

## **CAPÍTULO 8. CONCLUSIONES**

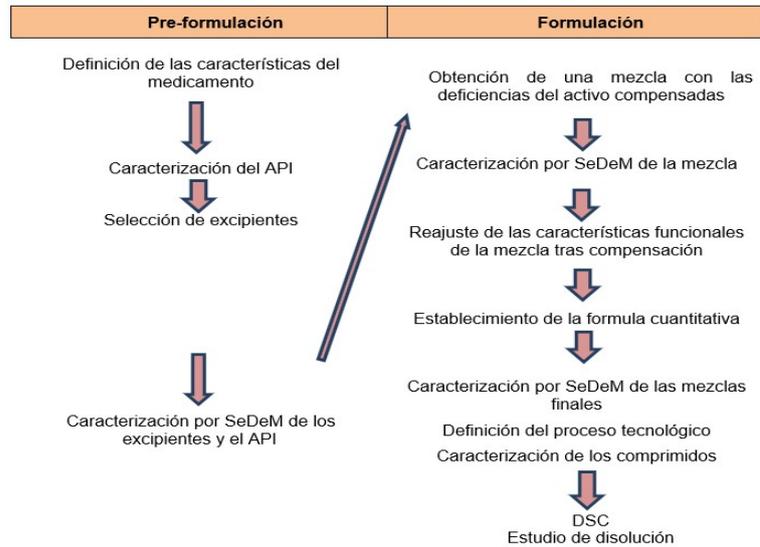
Tras el trabajo de investigación que ha comportado esta tesis doctoral, las principales conclusiones son:

1. La carbamazepina como principio activo candidato a ser formulado por el método de compresión directa presenta deficiencias en su índice de compresibilidad.
2. Se propone modificar el Sistema Experto Diagrama SeDeM disminuyendo el actual valor de radio mínimo establecido ( $R=5$ ) para la compensación de deficiencias en la compresibilidad mostradas por un principio activo de 5,0 a 3,5 cuando se consideran excipientes diluyentes no co-procesados.
3. Se propone realizar la compensación de las deficiencias mostradas por la carbamazepina, frente al proceso de compresión directa, mediante un superdisgregante, en concreto una hidroxipropilcelulosa de baja sustitución (L-HPC LH11<sup>®</sup>). Secundariamente se propone ajustar las características funcionales de la mezcla a comprimir con otro superdisgregante, la crospovidona (Vivapharm PVP PXL<sup>®</sup>).
4. Se propone una fórmula óptima para la formulación de comprimidos bucodispersables de carbamazepina por compresión directa, donde la composición es:

Componentes	% Fórmula
Carbamazepina	62.50
L-HPC LH11 <sup>®</sup>	28.80
Vivapharm PVPXL <sup>®</sup>	5.00
Talco	2.36
Aerosil <sup>®</sup>	0.14
Estearato de Magnesio	1.00
Sucralosa	0.20
Total:	100.00

5. Se propone un flujo de trabajo mediante el sistema de preformulación diagrama SeDeM para la obtención de comprimidos bucodispersables. La selección de los

excipientes secundarios se realiza considerando sus características funcionales versus las características mostradas por la mezcla obtenida una vez compensadas las deficiencias del principio activo. El flujo es:



6. Los métodos de análisis, utilizados para determinar la riqueza y los perfiles de disolución de los comprimidos, han sido validados concluyéndose para ambos que son lineales, precisos, exactos y robustos, según lo establecido por las ICH.
7. Los estudios de estabilidad térmica realizados concluyeron que tanto las combinaciones binarias, carbamazepina-excipiente, como el conjunto de todos ellos era estable pudiéndose concluir que son compatibles entre sí. Los resultados obtenidos permitieron concluir la conformidad del método de elaboración, según su estabilidad térmica.
8. Los comprimidos obtenidos con la fórmula propuesta son estables durante un tiempo mínimo de 6 meses, tanto en las condiciones ICH a 25 °C / 60 %HR como a 40 °C / 75 %HR en los 3 materiales de acondicionamiento primario considerados. No se requiere en ningún caso condiciones especiales de almacenamiento



## **BIBLIOGRAFÍA**

## A

Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Utilización de medicamentos antiepilépticos en España durante el periodo 2008-2016. *Inf Util Medicam Util Medicam antiepilépticos en España durante el periodo 2008-2016* [Internet]. 2017;4. Disponible en:

<https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/observatorio/docs/antiepilepticos-periodo-2008-2016.pdf>  
<https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/observatorio/docs/antidepresivos-2000-2013.pdf>. [consultado el 12/05/2023].

Aguilar-Díaz JE, García-Montoya E, Pérez-Lozano P, Suñe-Negre JM, Miñarro M, Ticó JR. The use of the SeDeM Diagram expert system to determine the suitability of diluents-disintegrants for direct compression and their use in formulation of ODT. *Eur J Pharm Biopharm.* 2009; 73(3):414–23.

Aguilar JE, García E, Suñe JM, Pérez P, Miñarro M, Tico JR. Predicting orally disintegrating tablets formulations of ibuprofen tablets: An application of the new SeDeM-ODT expert system. *Eur J Pharm Biopharm.* 2012; 80:638–48.

Al-Khattawi A, Mohammed AR. Compressed orally disintegrating tablets: Excipients evolution and formulation strategies. Vol. 10, *Expert Opinion on Drug Delivery.* 2013. p. 651–63.

Al-Khattawi A, Iyire A, Dennison T, Dahmash E, Bailey C, Smith J, et al. Systematic Screening of Compressed ODT Excipients: Cellulosic Versus Non-Cellulosic. *Curr Drug Deliv.* 2014;11(4):486–500.

Alrashood ST. Carbamazepine. Vol. 41, *Profiles of Drug Substances, Excipients and Related Methodology.* 2016. 133–321.

Alvarez-Lorenzo C, Gó Mez-Amoza JL, Martínez-Pacheco R, Souto C, Concheiro A. Evaluation of low-substituted hydroxypropylcelluloses (L-HPCs) as filler-binders for direct compression. *Int. J. Pharm.* 2000; 197: 107-116.

AOAC (Association of Official Analytical Chemists). 2016. Appendix F: guidelines for standard method performance requirements. *J. AOAC Int.* 2: 1-18.

Asociación Española de Farmacéuticos de la Industria (2001). Validación de métodos analíticos, monografías de la AEFI. Girona. Marzo 2001.

Asociación Española de Pediatría (2000). Carbamacepina. Disponible en: [www.aeped.es/comite-medicamentos/pediamecum/carbamacepina](http://www.aeped.es/comite-medicamentos/pediamecum/carbamacepina) [consultado el 29/04/2023].

## **B**

Bannach G, Almeida RR, Lacerda LG, Schnitzler E, Ionashiro M. Thermal stability and thermal decomposition of sucralose. *Eclat Quim.* 2009;34(4):21–6.

Bauer JF. Polymorphism—A Critical Consideration in Pharmaceutical Development, Manufacturing, and Stability. *J Valid Technol.* 2008;15–8.

Bhatia V, Dhingra A, Chopra B, Guarve K. Co-processed excipients: Recent advances and future perspective. *J Drug Deliv Sci Technol.* 2022;71(September 2021):103316.

Bhise S, Chaulang G, Patel P, patel B, Bhosale A, Hardikar S. Superdisintegrants as Solubilizing Agent. *Res J Pharm Technol.* 2009;2(2):387–91.

Bhowmik D, Chiranjib B, Chandira RM. Fast Dissolving Tablet: An Overview. *J Chem Pharm Res.* 2009;1(1):163–177.

Bowles BJ, Dziemidowicz K, Lopez FL, Orlu M, Tuleu C, Edwards AJ, et al. Co-Processed Excipients for Dispersible Tablets—Part 1: Manufacturability. *AAPS PharmSciTech.* 2018;19(6):2598–609.

## **C**

Campiñez MD, Casas M, Caraballo I. Characterisation of the Ability of Carbamazepine for Processing It through Direct Compression Applying the New Expert System SeDeM. *Int J Clin Pharmacol Pharmacother.* 2016;1(1):1–5.

Chaudhari PD, Phatak AA, Desai U. A review: Coprocessed excipients. An Alternative to Novel chemical entities. *Int J Pharm Chem Sci.* 2012;1(4):1480–98.

Chaudhary SA, Chaudhary AB, Mehta TA. Excipients updates for orally disintegrating dosage forms. *Int J Res Pharm Sci.* 2010;1(2): 103–7.

Chetan S. Chaudhari P a. SDAKSPA. Superdisintegrants: An Emerging Paradigm in Orodispersible Tablets. *Int J Biopharmaceutics.* 2014;5(2):119–28.

Comoglu T, Dilek Ozyilmaz E. Orally disintegrating tablets and orally disintegrating mini tablets—novel dosage forms for pediatric use. *Pharm Dev Technol.* 2019;24(7):902–14.

Council of Europe. European Pharmacopoeia 10 th ed: supplement 10.0. Strasbourg: Council of Europe; 2020. 01/2017:0543. 2078-2080. [Consultado el: 29/05/2022].

Council of Europe. European Pharmacopoeia 10 th ed: supplement 10.6. Strasbourg: Council of Europe; 2022. 2.2.32. Loss on Drying. 57. [Consultado el: 13/05/2022].

Council of Europe. European Pharmacopoeia 10 th ed: supplement 10.6. Strasbourg: Council of Europe; 2022. 2.9.8. 313. [Consultado el: 29/05/2022].

Council of Europe. European Pharmacopoeia 10 th ed: supplement 10.6. Strasbourg: Council of Europe; 2022. 2.9.5. 335 – 336. [Consultado el: 29/05/2022].

Council of Europe. European Pharmacopoeia 10 th ed: supplement 10.6. Strasbourg: Council of Europe; 2022. 2.9.7. 336-337. [Consultado el: 29/05/2022].

Council of Europe. European Pharmacopoeia 10 th ed: supplement 10.6. Strasbourg: Council of Europe; 2022. 2.9.12. Sieve Test. 343. [Consultado el: 13/05/2022].

Council of Europe. European Pharmacopoeia 10 th ed: supplement 10.6. Strasbourg: Council of Europe; 2022. 2.9.16. Flowability. 346. [Consultado el: 13/05/2022].

Council of Europe. European Pharmacopoeia 10 th ed: supplement 10.6. Strasbourg: Council of Europe; 2022. 2.9.31. Particle size analysis by laser light diffraction. 373 - 377. [Consultado el: 13/05/2022].

Council of Europe. European Pharmacopoeia 10 th ed: supplement 10.6. Strasbourg: Council of Europe; 2022. 2.9.34 Bulk Density. 384 – 387. [Consultado el: 13/05/2022].

Council of Europe. European Pharmacopoeia 10 th ed: supplement 10.6. Strasbourg: Council of Europe; 2022. 2.9.36. Powder flow. 387 – 390. [Consultado el: 13/05/2022].

Council of Europe. European Pharmacopoeia 10 th ed: supplement 10.6. Strasbourg: Council of Europe; 2022. 01/2018:0478. Tablets. 937 – 939. [Consultado el: 29/05/2022].

Council of Europe. European Pharmacopoeia 10 th ed: supplement 10.6. Strasbourg: Council of Europe; 2022. 2.9.24. Absorption spectropotometry infrared. 4753 - 4757. [Consultado el: 13/05/2022].

Council of Europe. European Pharmacopoeia: supplement 10.6. 10 th ed. Strasbourg: Council of Europe; 2022. 01/2017:0543. Carbamazepine. 5444 - 5445. [Consultado el: 13/05/2022].

Council of Europe. European Pharmacopoeia 10 th ed: supplement 10.6. 10 th ed. Strasbourg: Council of Europe; 2022. 2.9.1. 5995-5997. [Consultado el: 29/05/2022].

## **D**

Dai S, Xu B, Shi G, Liu J, Zhang Z, Shi X, Q Yanjiang. SeDeM expert system for directly compressed tablet formulation: A review and new perspectives. Powder Technol. 2019;342(11): 517–27.

Deepak S, Dinesh K, Mankaran S, Gurmeet S, Rathore MS. Fast Disintegrating Tablets: A new era in novel drug delivery system and new market opportunities. J Drug Deliv Ther. 2012;2(3):74–86.

Desai PM, Liew CV, Heng PWS. Review of Disintegrants and the Disintegration Phenomena. J Pharm Sci. 2016; 105:2545–55.

Dziemidowicz K, Lopez FL, Bowles BJ, Edwards AJ, Ernest TB, Orlu M, et al. Co-Processed Excipients for Dispersible Tablets—Part 2: Patient Acceptability. *AAPS PharmSciTech*. 2018;19(6):2646–57.

## E

ElShaer A, Al-khattawi A, Mohammed AR, Warzecha M, Lamprou DA, Hassanin H. Understanding the compaction behaviour of low-substituted HPC: macro, micro, and nano-metric evaluations. *Pharm Dev Technol*. 2018;23(5):442–53.

Elquidra R, Unlu N, Capan Y, Sahin G, Dalkara T, Hincal a. a. Effect of polymorphism on in vitro in vivo properties of carbamazepine conventional tablets. Vol. 14, *Journal of Drug Delivery Science and Technology*. 2004. p. 147–53.

Epilepsy Society. Epilepsy in childhood. 2023. Disponible en: [www.epilepsysociety.org.uk/about-epilepsy/information-parents/epilepsy-childhood](http://www.epilepsysociety.org.uk/about-epilepsy/information-parents/epilepsy-childhood). [consultado el 12/05/2023].

European Medicine Agency (EMA). ICH Q6A. Specifications: test procedures and acceptance criteria for new drug substances and new drug products: chemical substances. Guideline [Internet]. 2000; Disponible en: [www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/ich-q-6-test-procedures-acceptance-criteria-new-drug-substances-new-drug-products-chemical\\_en.pdf](http://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/ich-q-6-test-procedures-acceptance-criteria-new-drug-substances-new-drug-products-chemical_en.pdf). [Consultado el 07/05/2023].

European Medicines Agency (EMA). Formulation of Choice for the Paediatric Population (EMEA/CHMP/PEG/194810/2005). Guideline [Internet]. 2006. Disponible en: [www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/reflection-paper-formulations-choice-paediatric-population\\_en.pdf](http://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/reflection-paper-formulations-choice-paediatric-population_en.pdf). [Consultado el 06/05/2023].

European Medicines Agency (EMA). Guideline on Pharmaceutical Development of Medicines for Paediatric Use. Guideline [Internet]. 2013; Disponible en: <https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline->

pharmaceutical-development-medicines-paediatric-use\_en.pdf. [Consultado el 06/05/2023].

## F

Fátima R. Paediatric Medicines: Formulation Considerations. Arch Pharm Pharm Sci. 2017 Jan;1(1):024–7.

FDA (Food and Drug Administration). ANDAs: Pharmaceutical Solid Polymorphism. Chemistry, Manufacturing and Controls Information. 2007. Disponible en: [www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/andaspharmaceutical-solid-polymorphism-chemistry-manufacturing-and-controls-information](http://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/andaspharmaceutical-solid-polymorphism-chemistry-manufacturing-and-controls-information). [consultado el 29/04/2023].

FDA (Food and Drug Administration). Guidance for Industry: Orally Disintegrating Tablets. Cent Drug Eval Res [Internet]. 2008;(December). Available from: [www.fda.gov/media/70877/download](http://www.fda.gov/media/70877/download). [consultado el 07/05/2023].

FDA (Food and Drug Administration). Anticonvulsant Medications: U.S. Food and Drug Administration-Approved Indications and Dosages for Use in Pediatric Patients. 2015. Disponible en: [www.cms.gov/Medicare-Medicaid-Coordination/Fraud-Prevention/Medicaid-Integrity-Education/Pharmacy-Education-Materials/Downloads/ac-pediatric-dosingchart11-14.pdf](http://www.cms.gov/Medicare-Medicaid-Coordination/Fraud-Prevention/Medicaid-Integrity-Education/Pharmacy-Education-Materials/Downloads/ac-pediatric-dosingchart11-14.pdf). [Consultado el 12/05/2023].

Flicker F, Eberle VA, Betz G. Variability in commercial carbamazepine samples – Impact on drug release. Int J Pharm. 2011;410(1):99–106.

Flicker, F.; Betz, G. Effect of crospovidone and hydroxypropyl cellulose on carbamazepine in high-dose tablet formulation. Drug Dev. Ind. Pharm. 2012, 38, 697–705.

Flórez J, Armijo J.A, Mediavilla A. Farmacología Humana, 6a edición. Editorial Elsevier España SL. Barcelona, 2014:476-501.

Fu Y, Yang S, Jeong SH, Kimura S, Park K. Orally Fast Disintegrating Tablets: Developments, Technologies, Taste-Masking and Clinical Studies. *Crit Rev Ther Drug Carrier Syst* [Internet]. 2004;21(6):433–76. Disponible en: <http://www.dl.begellhouse.com/journals/3667c4ae6e8fd136,22884ee43897e9d9,2df0ddfd4bfd0957.html>.

## G

Ghourichay MP, Kiaie SH, Nokhodchi A, Javadzadeh Y. Formulation and Quality Control of Orally Disintegrating Tablets (ODTs): Recent Advances and Perspectives. *Biomed Res Int*. [Internet]. 2021(Article ID6618934):1–12. Available from: <https://www.hindawi.com/journals/bmri/2021/6618934/>.

Grzesiak AL, Lang M, Kim K, Matzger AJ. Comparison of the Four Anhydrous Polymorphs of Carbamazepine and the Crystal Structure of Form I. *J Pharm Sci*. 2003;92(11):2260–71.

Gohel MC, Parikh RK, Brahmabhatt BK, Shah AR. Preparation and assessment of novel coprocessed superdisintegrant consisting of crospovidone and sodium starch glycolate: A technical note. *AAPS PharmSciTech*. 2007;8(1): E1–7.

Garg N, Pandey P, Kaushik D, Dureja H. Development of novel multifunction directly compressible co-processed excipient by melt granulation technique. *Int J Pharm Investig*. 2015;5(4):266.

## I

INCHEM. Carbamazepina API. 1999. Disponible en: [www.inchem.org/documents/pims/pharm/pim100.htm#SectionTitle:3.3%20%20Physical%20properties](http://www.inchem.org/documents/pims/pharm/pim100.htm#SectionTitle:3.3%20%20Physical%20properties). [consultado el 29/04/2023]

International Council on Harmonisation (2003). Stability Testing of new Drug Substances and Products Step. ICH topic Q1A (R2). Disponible en: [www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/ich-q-1-r2-stability-testing-new-drug-substances-products-step-5\\_en.pdf](http://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/ich-q-1-r2-stability-testing-new-drug-substances-products-step-5_en.pdf). [consultado el 16/04/2023].

International Council on Harmonisation (2023). Validation of analytical procedures: Text and methodology. ICH topic Q2A (R1). Disponible en: [www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/ich-q-2-r1-validation-analytical-procedures-text-methodology-step-5\\_en.pdf](http://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/ich-q-2-r1-validation-analytical-procedures-text-methodology-step-5_en.pdf). [consultado el 16/04/2023].

Ishikawa T, Mukai B, Shiraishi S, Utoguchi N, Fujii M, Matsumoto M, et al. Preparation of rapidly disintegrating tablet using new types of microcrystalline cellulose (PH-M series) and low substituted-hydroxypropylcellulose or spherical sugar granules by direct compression method. *Chem Pharm Bull.* 2001;49(2):134–9.

## **J**

Jivraj M, Martini LG, Thomson CM. An overview of the different excipients useful for the direct compression of tablets. *Pharm Sci Technolo Today.* 2000;3(2):58–63.

Joshi B V., Patil VB, Pokharkar VB. Compatibility studies between carbamazepine and tablet excipients using thermal and non-thermal methods. *Drug Dev Ind Pharm.* 2002;28(6):687–94.

## **K**

Kiess W, Schwab M, van den Anker J. Pediatric Pharmacotherapy. In: *Handbook of Experimental Pharmacology* [Internet]. 2019. p. 1–21. Disponible en: [http://link.springer.com/10.1007/164\\_2019\\_305](http://link.springer.com/10.1007/164_2019_305).

Kimura SI, Uchida S, Kanada K, Namiki N. Effect of granule properties on rough mouth feel and palatability of orally disintegrating tablets. *Int J Pharm.* 2015;484(1–2):156–62.

Kobayashi Y, Ito S, Itai S, Yamamoto K. Physicochemical properties and bioavailability of carbamazepine polymorphs and dihydrate. *Int J Pharm.* 2000; 193:137–46.

Kothawade N, Deore P, Gangurde A. Oral disintegrating tablets: a review. *International journal of novel research and development*. 2022;7(5): 1533–46.

Kraemer J, Gajendran J, Guillot A, Schichtel J, Tuereli A. Dissolution testing of orally disintegrating tablets. *J Pharm Pharmacol*. 2012;64(7):911–8.

Krajnc N, Zupancic N, Orazem J. Epilepsy treatment in Rett syndrome. *J Child Neurol*. 2011;26(11):1429–33.

Kumar, A.; Saharan, V.A. A Comparative Study of Different Proportions of Superdisintegrants : Formulation and Evaluation of Orally Disintegrating Tablets of Salbutamol Sulphate. *Turkish J. Pharm. Sci.* 2017, 14, 40–48, doi:10.4274/tjps.74946.

## L

Lang M, Kampf JW, Matzger AJ. Form IV of carbamazepine. *J Pharm Sci*. 2002;91(4):1186–90.

Leane M, Pitt K, Reynolds G, Anwar J, Charlton S, Crean A, et al. A proposal for a drug product Manufacturing Classification System (MCS) for oral solid dosage forms. *Pharm Dev Technol*. 2015. DOI: 10.3109/10837450.2014.954728.

Leane M, Pitt K, Reynolds GK, Dawson N, Ziegler I, Szepes A, et al. Manufacturing classification system in the real world: factors influencing manufacturing process choices for filed commercial oral solid dosage formulations, case studies from industry and considerations for continuous processing. *Pharm Dev Technol*. 2018. DOI: 10.1080/10837450.2018.1534863.

Lee AY, Erdemir D, Myerson AS. Crystal polymorphism in chemical process development. *Annu Rev Chem Biomol Eng*. 2011; 2:259–80.

Lefebvre C, Guyot-Hermann AM, Draguet-Brughmans M, Bouché R, Guyot JC. Polymorphic transitions of carbamazepine during grinding and compression. *Drug Dev Ind Pharm*. 1986;12(11–13):1913–27.

Lisha P, Patel J, Upadhiyay U. Review on Co-Processed Excipients. *Int J Pharm Res Appl.* 2020;5(2):270–83.

Löscher W, Klein P. The Pharmacology and Clinical Efficacy of Antiseizure Medications: From Bromide Salts to Cenobamate and Beyond. *CNS Drugs.* 2021;35(9):935–63.

Lumay G, Boschini F, Traina K, Bontempi S, Remy JC, Cloots R, et al. Measuring the flowing properties of powders and grains. *Powder Technol [Internet].* 2012;224:19–27. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.powtec.2012.02.015>. [Consultado el: 13/05/2022].

## **M**

Main A, Bhairav BA, Saudager RB. Co-processed excipients for tableting: Review article. *Res J Pharm Technol.* 2017;10(7):2427–32.

Majee, S.B.; Das, U.; Biswas, G.R. Mixed order drug release kinetics induced by L-HPC LH-11: A new frontier in improved dissolution behavior of solid dispersion tablets of a BCS class 2 drug. *Res. J. Pharm. Biol. Chem. Sci.* 2014, 5, 1404–1415.

McLaughlin R, Banbury S, Crowley K. Orally Disintegrating Tablets. *Pharm Technol [Internet].* 2009;2009 Suppl(5):S18–25. Available from: <https://www.pharmtech.com/view/orally-disintegrating-tablets-effect-recent-fda-guidance-odt-technologies-and-applications>.

Mennella JA, Beauchamp GK. Optimizing Oral Medications for Children. *Clin Ther.* 2008;30(11):2120–32.

Mohanachandran PS, Sindhumol PG, Kiran TS. Superdisintegrants: An overview. *Int J Pharm Sci Rev Res.* 2011;6(1):105–9.

## N

Nagar P, Singh K, Chauhan I, Verma M, Yasir M, Khan A, et al. Orally disintegrating tablets: formulation, preparation techniques and evaluation. *J Appl Pharm Sci.* 2011;1(4):35–45.

Navarro Martínez A. Desarrollo y validación de un método de ensayo de espectroscopia UV-Visible de comprimidos bucodispersables de carbamazepina (ODT); Universidad de Barcelona (UB), Facultad de Farmacia, Dpto Tecnología Farmacéutica, 2020.

## O

Ohrem HL, Schornick E, Kalivoda A, Ognibene R. Why is mannitol becoming more and more popular as a pharmaceutical excipient in solid dosage forms? *Pharm Dev Technol* [Internet]. 2014 May 26;19(3):257–62. Disponible en: <http://www.tandfonline.com/doi/full/10.3109/10837450.2013.775154> [Consultado el: 22/04/2023].

Orubu ES, Tuleu C. Medicines for children: flexible solid oral formulations. *Bull World Health Organ* [Internet]. 2017 Mar 1;95(3):238–40. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5328105/pdf/BLT.16.171967.pdf/> [consultado el 30/04/2023]

## P

Panda S, Latha V, Pattnaik S, Maharana L, Swain RP. An update on various excipients employed for orodispersible tablets with a special focus on superdisintegrants. *Int J Pharm Clin Res.* 2015;7(6):440–9.

Patil, C.; Das, S. Effect of various superdisintegrants on the drug release profile and disintegration time of Lamotrigine orally disintegrating tablets. *African J. Pharm. Pharmacol.* 2011, 5, 76–82.

Pérez P, Suñé-Negre JM, Miñarro M, Roig M, Fuster R, García-Montoya E, et al. A new expert system (SeDeM Diagram) for control batch powder formulation and preformulation drug products. *Eur J Pharm Biopharm.* 2006;64(3):351–9.

Pintaudi M, Calevo MG, Vignoli A, Baglietto MG, Hayek Y, Traverso M, et al. Antiepileptic drugs in Rett Syndrome. *Eur J Paediatr Neurol.* 2015;19(4):446–52.

Pradhan D, Chakraborty P, Halder S, Bagchi A. An overview on FDA-approved natural super disintegrants efficacy in a fast-dissolving drug delivery system. *J Appl Pharm Res.* 2021;9(3):1–7.

Prohens R, Puigjaner C. Polimorfismo en la industria farmacéutica. *Farmacéutico.* 2007; 373:58–68.

## **R**

Raza K, Kumar P, Ratan S, Malik R, Arora S (2014) Polymorphism: The Phenomenon Affecting the Performance of Drugs. *SOJ Pharm Pharm Sci*, 1(2), 10. DOI: <http://dx.doi.org/10.15226/2374-6866/1/2/00111>. [Consultado el: 13/05/2022].

Raw AS, Furness MS, Gill DS, Adams RC, Holcombe FO, Y.L. Regulatory considerations of pharmaceutical solid polymorphism in Abbreviated New Drug Applications (ANDAs). *Adv Drug Deliv Rev.* 2004, 56, 397–414.

Robin E.P, Gangadhara R, Leeder J S. Pathways of Carbamazepine Bioactivation in Vitro I. Characterization of Human Cytochromes P450 Responsible for the Formation of 2- and 3-Hydroxylated Metabolites. *Drug Metabolism and Disposition.* 2002,30(11):1170-1179.

Rojas J, Buckner I, Kumar V. Co-processed excipients with enhanced direct compression functionality for improved tableting performance. *Drug Dev Ind Pharm.* 2012;38(10):1159–70.

Rosati A, De Masi S, Guerrini R. Antiepileptic Drug Treatment in Children with Epilepsy. *CNS Drugs.* 2015;29(10):847–63.

Rouaz K, Chiclana-Rodríguez B, Nardi-Ricart A, Suñé-Pou M, Mercadé-Frutos D, Suñé-Negre JM, et al. Excipients in the paediatric population: A review. *Pharmaceutics*. 2021;13(3):1–44.

Rowe RC, Sheskey PJ, Quinn ME, editors (2009a). *Handbook of Pharmaceutical Excipients* 6th edition. American Pharmaceutical Association. Pharmaceutical Press. London. pp.364-368.

Rowe RC, Sheskey PJ, Quinn ME, editors (2009b). *Handbook of Pharmaceutical Excipients* 6th edition. American Pharmaceutical Association. Pharmaceutical Press. London. pp.424-428.

Rowe RC, Sheskey PJ, Quinn ME, editors (2009c). *Handbook of Pharmaceutical Excipients* 6th edition. American Pharmaceutical Association. Pharmaceutical Press. London. pp.208-209.

Rowe RC, Sheskey PJ, Quinn ME, editors (2009d). *Handbook of Pharmaceutical Excipients* 6th edition. American Pharmaceutical Association. Pharmaceutical Press. London. pp.218-219.

Rowe RC, Sheskey PJ, Quinn ME, editors (2009e). *Handbook of Pharmaceutical Excipients* 6th edition. American Pharmaceutical Association. Pharmaceutical Press. London. pp.139-140.

Rowe RC, Sheskey PJ, Quinn ME, editors (2009f). *Handbook of Pharmaceutical Excipients* 6th edition. American Pharmaceutical Association. Pharmaceutical Press. London. pp.129-133.

Rowe RC, Sheskey PJ, Quinn ME, editors (2009g). *Handbook of Pharmaceutical Excipients* 6th edition. American Pharmaceutical Association. Pharmaceutical Press. London. pp.663-665.

Rowe RC, Sheskey PJ, Quinn ME, editors (2016a). *Handbook of Pharmaceutical Excipients* 7th edition. American Pharmaceutical Association. Pharmaceutical Press. London. pp.391-394.

Rowe RC, Sheskey PJ, Quinn ME, editors (2016b). Handbook of Pharmaceutical Excipients 7th edition. American Pharmaceutical Association. Pharmaceutical Press. London. pp.368-370.

Rietnales DA Van, Kozarewicz P, Aylward B, Vries R De, Egberts TCG, Rademaker CMA, et al. Paediatric Drug Development and Formulation Design — a European Perspective. AAPS PharmSciTech. 2017;18(2).

## S

Salim I, Olowosulu AK, Abdulsamad A, Gwarzo MS, Khalid GM, Ahmad NT, et al. Application of SeDeM Expert System in the development of novel directly compressible co-processed excipients via co-processing. *Futur J Pharm Sci* [Internet]. 2021 Dec 8;7(135):1–12. Disponible en: <https://fjps.springeropen.com/articles/10.1186/s43094-021-00253-z> [Consultado el 30/04/2023].

Saito J, Akabane M, Komura M, Nakamura H, Ishikawa Y. Age-Appropriate Pediatric Dosage Forms in Japan: Insights into End-User Perceptions From an Observational Cross-Sectional Survey Assessing the Acceptability of Oral Formulation. *Ther Innov Regul Sci*. 2019;53(4):455–71.

Schwarz A, Strakos C, Weihrich R. A Brief Review on Carbamazepine – History, Pharmacological Properties and Environmental Impact. *Insights Chem Biochem*. 2021;1(4):1–4.

Shah, V.P.; Lesko, L.J.; Fan, J.; Fleischer, N.; Handerson, J.; Malinowski, H.; Makary, M.; Ouderkirk, L.; Bay, S.; Sathe, P.; et al. FDA guidance for industry. Dissolution testing of immediate release solid oral dosage forms. FDA 1997, 4, 15–22.

Shangraw, RF. Compressed tablets by direct compression. En: Lieberman HA, Lachman L, editores. *Pharmaceutical dosage forms: Tablets*. Vol I. New York. Marcel Dekker, Inc. 1989: 195-227.

Shihora H, Panda S. Superdisintegrants , Utility in Dosage Forms : A Quick Review. *J Pharm Sci Biosci Res.* 2011;1(3):148–53.

Siewert, M.; Dressman, J.; Brown, C.K.; Shah, V.P.; Aiache, J.M.; Aoyagi, N.; Bashaw, D.; Brown, W.; Burgess, D.; Crison, J.; et al. FIP/AAPS Guidelines to dissolution/in vitro release testing of novel/special dosage forms. *AAPS PharmSciTech* 2003, 4, doi:10.1208/pt040107.

Singhal D, Curatolo W. Drug polymorphism and dosage form design: a practical perspective. *Adv Drug Deliv Rev.* 2004;56(3):335–47.

Sipos E, Oltean AR, Szabó ZI, Rédai EM, Nagy GD. Application of SeDeM expert systems in preformulation studies of pediatric ibuprofen ODT tablets. *Acta Pharm.* 2017;67(2):237–46.

Slavkova M, Breitzkreutz J. Orodispersible drug formulations for children and elderly. *European Journal of Pharmaceutical Sciences.* 2015; 75: 2-9.

Snider DA, Addicks W, Owens W. Polymorphism in generic drug product development. *Adv Drug Deliv Rev.* 2004;56(3):391–5.

Sun Z, Ya N, Adams RC, Fang FS. Particle size specifications for solid oral dosage forms: A regulatory perspective. *Am Pharm Rev.* 2010;13(4):68–73.

Suñé-Negre JM, Roig Carreras M, Fuster García R, Hernández Pérez C, Ruhí Roura R, García Montoya E, et al. Nueva metodología de preformulación galénica para la caracterización de sustancias en relación a su viabilidad para la compresión: Diagrama SeDeM. *Cienc y Tecnol Pharm.* 2005;15(3):125–36.

Suñé JM, Pérez P, Miñarro M, Roig M, Fuster R, Hernández C, et al. Application of the SeDeM Diagram and a new mathematical equation in the design of direct compression tablet formulation. *Eur J Pharm Biopharm.* 2008;69(3):1029–39.

Suñé-Negre, J.M.; Pérez-Lozano, P.; Roig, M.; Fuster, R.; Hernández, C.; Ruhí, R.; García-Montoya, E.; Miñarro, M.; Ticó, J.R. Optimization of parameters of the

SeDeM Diagram Expert System: Hausner index (IH) and relative humidity (%RH). *Eur. J. Pharm. Biopharm.* 2011, 79, 464–472, doi:10.1016/j.ejpb.2011.04.002.

Suñé-Negre JM, Roig M, Fuster R, Hernandez C, Ruhi R, Garcia-Montoya E, et al. New classification of directly compressible (DC) excipients in function of the SeDeM Diagram Expert System. *Int J Pharm.* 2014;470(1–2):15–27.

## T

Tolou-Ghamari Z, Zare M, Habibabadi JM, Najafi MR. A quick review of carbamazepine pharmacokinetics in epilepsy from 1953 to 2012. *J Res Med Sci.* 2013 Mar;18(Suppl 1): S81–5.

The United States Pharmacopoeia (USP-NF). 42nd revision, United States Pharmacopoeial Convention, Inc, Rockville, MD, 20852 (USP monographs: carbamazepine, pag 722). [Consultado el: 13/05/2022].

The United States Pharmacopoeia (USP-NF). 2021. Methods H. Carbamazepine Tablets [Internet]. Disponible en: [online.uspnf.com/uspnf/document/1\\_GUID-AF4B6A10-B758-43FD-9DF8-33ED331BA2DB\\_3\\_en-US](https://online.uspnf.com/uspnf/document/1_GUID-AF4B6A10-B758-43FD-9DF8-33ED331BA2DB_3_en-US) [Consultado el 16 Octubre 2021].

## V

Veras KS, Fachel FNS, Pittol V, Garcia KR, Bassani VL, dos Santos V, et al. Compatibility study of rosmarinic acid with excipients used in pharmaceutical solid dosage forms using thermal and non-thermal techniques. *Saudi Pharm J.* 2019;27(8):1138–45.

## W

Wagner-Hattler L, Kiene K, Bielicki J, Pfister M, Puchkov M, Huwyler J. High acceptability of an orally dispersible tablet formulation by children. *Children.* 2021;8(3):4–10.

Wells JI. Pharmaceutical Preformulation : the Physicochemical Properties of Drug Substances. 2nd ed. (Ed.) IMEA, editor. Edinburgh, Churchill Livingstone, (2005), 2nd, 679; 1988. 210 p.

Wiedey R, Kokott M, Breitzkreutz J. Orodispersible tablets for pediatric drug delivery: current challenges and recent advances. *Expert Opin Drug Deliv.* 2021;00(00):1–18.

World Health Organization (WHO). Carbamazepine In Childhood Epilepsy. The World Health Organization. Report prepared for the World Health Organization. 2006. Disponible en: [http://archives.who.int/eml/expcom/expcom15/applications/paediatrics/formulations/Carbama zepine.pdf](http://archives.who.int/eml/expcom/expcom15/applications/paediatrics/formulations/Carbama%20zepine.pdf). [Consultado el 11/04/2020].

World Health Organization (WHO). Carbamazepine Tablets. WHO Drug Inf [Internet]. 2015;29(3):357–9. Disponible en: <http://apps.who.int/medicinedocs/en/d/Jh1462e/1.html> [Consultado en 15/04/2023].

World Health Organization (WHO). WHO model list of essential medicines - 22nd list, 2021. Tech Doc [Internet]. 2021. Disponible en: <https://www.who.int/publications/i/item/WHO-MHP-HPS-EML-2021.02>. [Consultado el 13/05/2023].

World Health Organization (WHO). Epilepsia. 2023. Disponible en: [www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/epilepsy](http://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/epilepsy). [consultado el 12/05/2023].

## Y

Yang H, Song CL, Lim YXS, Chen W, Heng JYY. Selective crystallisation of carbamazepine polymorphs on surfaces with differing properties. *Cryst Eng Comm.* 2017;19(44):6573–8.

Yochana S, Yu M, Alvi M, Varenya S, Chatterjee P. Pharmaceutical excipients and pediatric formulations. *Chim Oggi/Chemistry Today.* 2012;30(5):56–61.

Yu L, Reutzel SM, Stephenson GA. Physical characterization of polymorphic drugs: an integrated characterization strategy. PSTT [Internet]. 1998;1(3):118–27. DOI: [http://resolver.scholarsportal.info/resolve/14615347/v01i0003/118\\_pcopdaics.xml](http://resolver.scholarsportal.info/resolve/14615347/v01i0003/118_pcopdaics.xml). [Consultado el: 13/05/2022].

Yu LX, Furness MS, Raw A, Woodland Outlaw KP, Nashed NE, Ramos E, et al. Scientific considerations of pharmaceutical solid polymorphism in abbreviated new drug applications. Pharm Res. 2002;20(4):531–6.

Yu LX, Amidon G, Khan MA, Hoag SW, Polli J, Raju GK. Understanding Pharmaceutical Quality by Design. AAPS J. 2014; Vol.16 (4):771–83.



## **ANEXO I**



Contents lists available at ScienceDirect

Saudi Pharmaceutical Journal

journal homepage: [www.sciencedirect.com](http://www.sciencedirect.com)

Original article

## Formulation and development of paediatric orally disintegrating carbamazepine tablets



R Canadell-Heredia<sup>a</sup>, M Suñé-Pou<sup>a,b</sup>, A Nardi-Ricart<sup>a,\*</sup>, P Pérez-Lozano<sup>a,b</sup>, JM Suñé-Negre<sup>a,b</sup>, E García-Montoya<sup>a,b</sup>

<sup>a</sup>Department of Pharmacy and Pharmaceutical Technology and Physical Chemistry, Faculty of Pharmacy and Food Sciences, University of Barcelona, Av. Joan XXIII, 27-31, 08028 Barcelona, Spain

<sup>b</sup>Pharmacotherapy, Pharmacogenetics and Pharmaceutical Technology research group, Bellvitge Biomedical Research Institute (IDIBELL), Av. Granvia de l'Hospitalet, 199-203, 08090 L'Hospitalet de Llobregat, Spain

### ARTICLE INFO

#### Article history:

Received 26 April 2022

Accepted 4 September 2022

Available online 16 September 2022

#### Keywords:

Carbamazepine  
Orodispersible  
SeDeM method  
Direct compression  
Paediatric population  
Superdisintegrants

### ABSTRACT

Carbamazepine is a medicine used to manage epilepsy and partial or tonic-clonic seizures. This study aimed at formulating and obtaining carbamazepine orodispersible tablets for paediatric use at a 50 mg dose, with a diameter not greater than 6 mm and a tablet weight of 80 mg, through a direct compression process. The SeDeM pre-formulation/formulation method was used to define the characteristics of both carbamazepine and the selected excipients for direct compression. This study succeeded in formulating and obtaining the proposed tablets. Following the application of the SeDeM method, the tablets met the mass uniformity test and showed appropriate hardness values for orodispersible tablets. The tablets also met the United States Pharmacopeia (USP) test specifications at  $t = 60$  min. The orodispersible tablets obtained may improve compliance with paediatric treatment with carbamazepine, ensuring the safety and effectiveness of the medicine.

© 2022 The Author(s). Published by Elsevier B.V. on behalf of King Saud University. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

### 1. Introduction

Carbamazepine is listed as an effective and essential medicine for the treatment of paediatric epilepsy in basic healthcare systems. It is also an effective medicine for the treatment of partial or tonic-clonic seizures and other diseases related to epilepsy such as Rett syndrome (World Health Organisation, 2022; Pintaudi et al. 2015).

Carbamazepine is commercially available in different pharmaceutical forms for oral administration. These include sugar-free oral suspension (100 mg/5 mL); chewable tablets (100 mg, 200 mg); immediate-release tablets (100 mg, 200 mg and 400 mg); modified-release tablets (200 mg and 400 mg) and prolonged-release hard capsules (Vidal Vademecum Spain, 2016). These correspond to formulations for the adult population. There-

fore, parents or hospital caregivers are expected to manually adjust the formulations to suit the needs of paediatric patients in terms of age and weight.

An initial dose of 10 to 20 mg/kg/day is usually recommended for oral administration in children under six years of age. These doses may be administered as two to three divided doses (immediate-release tablets); four doses (oral suspension) or one extended-release capsule every twelve hours. The divided doses should be increased at weekly intervals to achieve optimal clinical response. The maximum dose is set at 35 mg/kg/day (Drugs, 2020).

Some studies support the use of liquid pharmaceutical forms for paediatric drug development given their ease of dosing and administration (World Health Organisation, 2011; van Riet-Nales et al. 2016). In the case of carbamazepine, only a 2 % oral suspension is currently available. Therefore, to adjust doses, pharmaceutical services in Spanish hospitals often prepare suspensions using commercially available tablets.

Orodispersible tablets (ODT), also known as orally disintegrating or rapidly disintegrating tablets, are uncoated tablets designed to be placed in the mouth where they disperse rapidly before being swallowed EDQM - European Directorate for the Quality of Medicines & HealthCare, 2016. Accordingly, ODTs can be used by paediatric, geriatric, dysphagic, bedridden, psychiatric or

\* Corresponding author.

E-mail address: [annanardi@ub.edu](mailto:annanardi@ub.edu) (A Nardi-Ricart).

Peer review under responsibility of King Saud University.



Production and hosting by Elsevier

<https://doi.org/10.1016/j.jsps.2022.09.004>

1319-0164/© 2022 The Author(s). Published by Elsevier B.V. on behalf of King Saud University.

This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

neurological patients. Unlike oral liquid dosage forms, ODTs ensure dose accuracy and are more stable (Conceição et al. 2020). However, although some researchers have made some interesting proposals (Kandilli et al 2021), tablets with carbamazepine as unique API is not currently available as an orodispersible tablet so more investigation it is desirable.

Predictive methods such as the SeDeM pre-formulation and formulation method may facilitate the formulation of new paediatric medicines (Orubu and Tuleu, 2017). This method enables the characterisation of medicine formulations in solid pharmaceutical forms, by providing information on the physical and galenic profile of powdered substances (API and excipients) (Suñé-Negre et al., 2008, 2014, 2015). The SeDeM method has been successfully applied (as reported), in various studies (Aguilar-Díaz et al. 2013; Wan et al. 2019; Ahmed et al. 2019).

This study sought to develop orodispersible tablets at a dose of 50 mg to facilitate the preparation of dispersions suitable for the needs of paediatric patients (who may be uncooperative during swallowing). Particularly, the aim was to develop orodispersible tablets that can be dispersed before administration with intestinal absorption that serves as an alternative treatment with high acceptability by the paediatric population (aged 6 to 11 years). This would increase treatment adherence established by healthcare professionals (Mitchell et al., 2000; Alsous et al. 2018; Nazziwa et al. 2014).

More specifically, this study sought to formulate an orodispersible tablet from polymorph III of carbamazepine. The selection of polymorph III was due to its wide clinical use (given its well-known solubility and processability characteristics) (Raw, 2004). The formulation focused on pre-school (2 to 5 years) and school-aged children (6 to 11 years) to obtain small-diameter, low-drug-load tablets.

The SeDeM formulation and pre-formulation method was applied to define the characteristics of both carbamazepine and the selected excipients for direct compression. Direct compression was selected here due to its economic advantage in production and the simplicity of the process.

As a secondary objective, this study sought to obtain a rapid and correct release of the medicine through a synergistic action (Patil and Das, 2009; Kumar and Saharan, 2017) between two disintegrating excipients. This was expected to both reduce the disintegration time and to obtain dissolution values for carbamazepine consistent with those of commercially available medicines, typical of a class II molecule according to the Biopharmaceutical Classification System (BCS) (Bhise et al. 2009).

## 2. Materials and methods

### 2.1. Materials

The active pharmaceutical ingredient (API) used was carbamazepine (batches: 16CT000089 and 16CT000017), obtained from CTX Lifesciences Pvt. Limited, India.

The main excipients used were: L-HPC LH11 [(low-substituted hydroxypropylcellulose) (supplier: SHINETSU, Tokyo, Japan)]; L-HPC NBD022 [(low substituted hydroxypropyl cellulose) (supplier: SHINETSU, Tokyo, Japan)].

The adjuvant excipients used were: VIVASOL GF® [(croscarmellose) (batch: 7111601027, supplier: JRS PHARMA, Rosenberg, Germany)]; VIVAPHARM PVP PXL® [(crospovidone type A) (supplier: JRS PHARMA, Rosenberg, Germany)]; VIVAPHARM PVP PXL10® [(Crospovidone Type B) (supplier: JRS PHARMA, Rosenberg, Germany)]; PEARLITOL 200 SD® [(D-Mannitol) (supplier: ROQUETTE LAISA ESPAÑA, Valencia, Spain)]. The excipients used as lubricants and ligands were: Talc (supplier: Fagron, Barcelona,

Spain); magnesium stearate (supplier: Fagron, Barcelona, Spain) and colloidal silicon dioxide (Aerosil®) (supplier: Fagron, Barcelona, Spain) as a standard lubrication blend. All components were stored at room temperature (20–30 °C).

### 2.2. Methods

#### 2.2.1. Characterisation of carbamazepine, excipients and blends using the SeDeM method

The SeDeM method was used to evaluate the suitability of the active ingredient, blends and excipients to be compressed by direct compression. It is important to note that the SeDeM method defines 12 characterisation parameters that are grouped into five incidence factors based on physical and functional characteristics. The value of the incidence factors is the result of the average of each parameter. These values are the average incidence radius.

The incidence factors are: dimensions, compressibility, flowability/powderflow, lubricity/stability and lubricity/dosage. See appendix three for a description of these incidence factors.

Once the values of the parameters were obtained through SeDeM, they were then converted into a diagram radius applying the equations proposed by Suñé-Negre et al. (2008, 2015). The figure formed indicated the characteristics of the product and each of the parameters determined whether the product was suitable for direct compression.

To determine whether the product was acceptable for direct compression in numerical form, the following indices were calculated:

- Parametric Profile Index (PPI). This index is the average value of all the calculated parameters. The acceptability limit is  $r \geq 5$ .

- Good Compression Index (GCI). This index is calculated from the equation  $GCI = PPI \times f$ , where  $f$  is the reliability factor and is calculated as  $f = \text{area of the polygon/area of the circle}$ . The acceptability must be GCI greater than 5 to enable a direct compression process.

The SeDeM diagrams shown in this work were calculated and printed on a validated Microsoft Excel® sheet developed at the Department of Pharmacy and Pharmaceutical Technology and Physical Chemistry of the Faculty of Pharmacy and Food Sciences of the University of Barcelona.

#### 2.2.2. Blends preparation

The different blends were prepared according to the following procedures. First, the raw materials were weighed individually in polyethylene bags. The raw materials were then sieved through a 0.6 mm sieve, transferred to a suitable container and mixed for 25 min at 20 rpm in the Glatt biconical mixer (Glatt®Labortechnik, Spain). Finally, magnesium stearate was added, and the blend was mixed for 3 min at 20 rpm in the Glatt biconical mixer (Glatt®Labortechnik, Spain).

#### 2.2.3. Tablet preparation

The different mixtures were compressed in a Bonals® eccentric compression machine (Cornellà de Llobregat, Spain). Different sets of round punches with diameters not greater than 6 mm were used to obtain tablets of 50 mg of carbamazepine (API) with a variable weight depending on the percentage of excipient added.

#### 2.2.4. Tablet characterisation

- Weight variation

Twenty tablets of each of the formulations were compressed, weighed and their average weight was calculated. The individual weights were compared with the average weight of the tablets according to the general method of Ph. Eur (Council of Europe, 2022a).

- **Hardness**

To characterise the tablets, 10 tablets of each of the formulations were tested, according to the general method of Ph. Eur (Council of Europe, 2022b), in a calibrated durometer (Dr. Schleuniger, Switzerland). The average hardness value was obtained from 6 determinations.

- **Friability**

The friability of the tablets was tested using a calibrated friabilometer (Dr. Schleuniger, Switzerland) according to general method of Ph. Eur (Council of Europe, 2022c). Friability is the measure of tablet strength and was calculated as a percentage using the following formula:

$$\text{Friability (\%)} = [(W1 - W2)/W1] \times 100.$$

Where W1 and W2 are the weights of the tablets before and after the test.

- **Disintegration time**

The disintegration time was determined according to the general method of Ph. Eur (Council of Europe, 2022d) in a calibrated Schleuniger® Pharmatron DTG3000 apparatus (Sulothurn, Switzerland). The disintegration medium was 500 mL deionised water at 37° C +/- 2° C. The tablets were placed in each disintegration basket with a disk. The disintegration time was recorded when all the disintegrated fractions of the tablet passed through the mesh of the disintegration basket.

- **In vitro dissolution studies**

The dissolution test was performed according to the USP carbamazepine tablet method (Alvarez-Lorenzo et al. 2000). The dissolution test was carried out in a calibrated dissolution apparatus using the paddle method (Apparatus II, Erweka DT700, Germany).

The speed of the blades was 75 rpm, at a temperature of 37 °C. The volume of the dissolution medium was 900 mL (1 % SLS). Sampling was carried out using six vessels at the indicated intervals (5,10, 15, 20, 30, 45 and 60 min). A filtered sample of 10 mL was taken from each of the vessels. Vessels were not refilled. The samples obtained were diluted with the dissolution medium and filtered through 0.45 µm PTFE membranes (VWR International, USA). The samples were then analysed in a UV spectrophotometer (Thermo Spectronic Helyos Alfa & Beta, UK) at 288 nm for the quantification of carbamazepine.

- **Compatibility studies**

The differential scanning calorimetry (DSC) study were done considering binary mixtures (1:1p/p) between the excipients and carbamazepine in a Mettler Toledo DSC-822e equipment. Dry nitrogen was used as purge gas with a flow of 50 mL/min. The sample was placed in a 40 µL aluminium melting pot. The heating rate was 10 °C/min, between 30 and 300 °C.

- **Stability studies**

An accelerated stability study, according to international conference on Harmonization guidelines (reference) for zones I and II was performed for 2 batches of carbamazepine orodispersible tablets (Stab01 and Stab02). The tested tablets were packed in an aluminium / aluminium strip. The strips were stored at 40 ± 2 °C / 75 ± 5 % RH during a test time of six months in a qualified stability chamber.

### 3. Results and discussions

#### 3.1. Characterisation of components

##### 3.1.1. Characterisation of carbamazepine

The first step taken in this study was to characterise carbamazepine (API), to establish the determining factor to be compensated. The characterisation of carbamazepine was carried out using the SeDeM method, determining the average incidence values for each of the factors in two batches. The results indicated in Table A1 (Appendix 1) correspond to the three measurements carried out per batch. The active principle showed a good initial capacity for compression in both batches, with an average IGC index value of 5.68 for batch 16CT000089 and 5.72 for batch 16CT000017. The factors that presented a value higher than 5.0 (established as a minimum value by the SeDeM method) were: the dimension factor, with a mean value of 6.65 and 6.44; and the flowability/powder flow factor with an average value of 7.01 and 7.28. Both the dimension and the flowability/powder flow factors showed adequate values for a direct compression process. However, the incidence factors for compressibility (average value: 3.19 and 2.92) and lubricity/dosage of the tablets (average value: 4.44 and 4.53) were below the target value of 5.0. The compressibility factor presented an average value lower than 5 and was selected, as it was considered a determining factor in the direct compression process.

The results obtained in the characterisation of carbamazepine corresponded with the results obtained by other authors, thus confirming the deficiencies observed in the active principle (Campañez, Casas and Caraballo, 2016). To compensate for the compressibility factor, the excipients that showed a compensatory value equal to or greater than 5.0 were selected.

##### 3.1.2. Characterisation of excipients

The characterisation of carbamazepine was followed by the selection and characterisation of excipients, which compensated for the deficiencies presented by this active principle.

The excipients L-HPC LH11 and L-HPC NBD022 were used to compensate for the compressibility factor of carbamazepine. Both are superdisintegrants that provide porous structures and are commonly used in formulations using direct compression. These excipients act both as capping protectants and as disintegrators due to tablet swelling (Al-khattawi and Mohammed, 2013). Their use in high concentration could improve the disintegration of tablets and decrease the dissolution time of the medicine (Alvarez-Lorenzo et al. 2000).

The SeDeM characterisation of L-HPC LH11 and L-HPC NBD022 confirmed the suitability of these compensatory excipients. It is important to note that although the IGCs were lower than 5.0, the compressibility factor values were 6.0 for L-HPC NBD022 and 5.90 for L-HPC LH11, as can be seen in Table A2, (Appendix 1). Although the compressibility values were higher than 5, the flowability values obtained were lower than 5. This led to a decrease in the flowability of carbamazepine as an isolated component.

To improve the disintegration characteristics, Vivasol GF®, Viva-pharm PVP XL®, Vivapharm PVP XL10® and Pearlitol 200D® were used. According to some studies, the selected non-cellulosic adjuvant excipients (croscarmellose and mannitol) could improve dissolution times in the case of croscarmellose, as it is a superdisintegrant with capillary action (Flicker and Betz, 2011; Babu et al. 2014). Finally, it has been suggested that the addition of crospovidone to the formulation of carbamazepine tablets could prevent its passage to the dihydrate form (insoluble form) and contribute to the rapid disintegration of the tablets (Flicker and Betz, 2011). The incidence values of these excipients in terms of com-

pressibility were higher than 5.0 except for Vivapharm PVP PXL. These adjuvant excipients compensated for the deficiencies exhibited by the main excipients. These adjuvant excipients prevented a decrease in compressibility capacity. In fact, the most favourable case was that shown by Pearlitol 200 SD. Both the value of the compressibility and flow factors were higher than 5.0 for this excipient. Table A2 (in Appendix 1) presents the SeDeM results for compensatory and adjuvant excipients.

### 3.2. Formulation

Following the results of the selected excipients, this study proceeded to carry out formulation studies.

The quantitative composition was established using the mathematical model described by the SeDeM method, according to the equation Eq1. The application of this model establishes that the compensatory excipient should be in a proportion that complies with an average incidence radius value equal to 5 (Suñe-Negre et al. 2008, 2014, 2015; Aguilar-Díaz, 2013).

$$CP = 100 - [((RE - R)/(RE - RP))100] \quad (1)$$

Where:

CP = % of excipient to be added.

RE = average value of the radius of incidence of the excipient for compressibility.

R = average value of the incidence radius to be obtained in the mixture.

RP = API average incidence radius value for compressibility.

Finally, the compression effectiveness of the main excipient was verified to optimise its concentration without losing its compensatory capacity. To verify such effectiveness, the incidence radius values were selected for the blend in a range between 5.0 and 3.5 (in the Eq1 R value). A radius specification smaller than the SeDeM standard was selected to obtain tablets with less excipient content.

However, for the RE variable, the value of 6.0 (value obtained from the compressibility factor of l-HPC NBD022) and an RP value of 2.92 (value obtained from the compressibility factor of carbamazepine batch 16CT000017) were selected (see tables A1 and A2, Appendix 1). The resulting formulations are shown in Table 1.

The results obtained indicated that both excipients (l-HPC LH11 and l-HPC NBD022) preserved their compensatory compressibility properties for radius values equal to 3.5. The hardness values obtained occurred between 62.5 N and 24.8 N, respectively. The hardness values obtained indicated good cohesion between particles. They were considered suitable for ODT formulations, as these are expected to be low as shown in Table A4 (Appendix 1). To obtain these hardness results, a maximum compression force allowed by the blend was applied. Additionally, the diameter of the tablet was modified to preserve the 50 mg dose of carbamazepine. The value of R = 3.8 (middle value of the range 4.0 to 3.5) was set as the new specification incidence radius value for the proposed development. This means that direct compression

could be obtained from blends obtained with compensatory radius values of less than five. This highlighted the potential for the SeDeM method to be further enhanced (Suñe-Negre et al. 2015) as it allows for the percentage of excipients to be optimised.

The compensatory excipient result was a value of 28.80 % after applying Eq. (1). Table A5 shows the different formulations resulting from the binary blends of the main and adjuvant excipients.

In summary, the use of the SeDeM method and the resulting mathematical equation were key steps to obtain the compensatory excipient percentage of 28.80. The percentage also enabled the application of the direct compression technology and reduced the number of experiments to be carried out in this study.

### 3.3. Characterisation of blends and tablets

Experiments were subsequently carried out with the eight formulas obtained. It is important to note that the binary combination of the selected excipients sought to produce an innovative paediatric formulation (EMA, 2013; Younes et al. 2018; Freeman et al. 2003; Nunn and Williams, 2005).

In particular, as previously stated, this study aimed at obtaining a rapid and better release of the medicine through a synergistic action (Patil and Das, 2009; Kumar and Saharan, 2017) between both excipients. Furthermore, a decrease in the disintegration time was expected to improve the degree of dissolution of carbamazepine as a class II molecule (Bhise et al. 2009).

Using the SeDeM method, the different carbamazepine blends were prepared and characterised, according to the composition indicated in Table 2. The SeDeM diagrams of the different formulations (F1 to F8) are shown in Fig. B1 (Appendix 2).

The carbamazepine formulation with the proposed binary blends were considered adequate since the results obtained (Table A4 and A5, Appendix 1) indicated that most of the formulas presented values of good compression index (IGC) higher than 5.0. It is important to note that direct compression following the SeDeM guidelines, can only be carried out when IGC values are greater than 5. Accordingly, the binary Vivasol GF® blends, F1 and F5, were discarded due to their IGC being lower than 5.0.

The rest of the formulas presented values higher than 5.0 in all the factors, except in the dosage/lubricity factor. This factor presented values lower or equal to 2.2 for the l-HPC LH11 binary combinations, and lower or equal to 1.9 for those of NBD022. The inadequacy of these values might have prevented the homogeneity of the filling of the punches.

This study proceeded to compress all blends through a direct compression technology. A galenic characterisation process was subsequently carried out on the tablets obtained. The galenic characterisation process specified the disintegration speed of the tablets. Formulations F2 (with its binary combination l-HPC LH11/Vivapharm PVP PXL) and F6 (with its binary combination NBD022/Vivapharm PVP PXL) obtained the best disintegration time (Table 3 and Fig. 1). Despite the inadequate results obtained

**Table 1**  
Blend composition for compression study.

Formulation composition (%)	R = 5.0 (%)	R = 4.5 (%)	R = 4.0 (%)	R = 3.5 (%)
Carbamazepine	26.70	43.48	60.26	77.04
l-HPC LH11	69.80	53.02	36.24	19.46
Talc	2.36	2.36	2.36	2.36
Colloidal silicon(Aerosil®)	0.14	0.14	0.14	0.14
Magnesium stearate	1.00	1.00	1.00	1.00
Carbamazepine	28.97	45.20	61.44	77.67
l-HPC NBD022	67.53	51.30	35.06	18.83
Talc	2.36	2.36	2.36	2.36
Colloidal silicon(Aerosil®)	0.14	0.14	0.14	0.14
Magnesium stearate	1.00	1.00	1.00	1.00

**Table 2**  
Blends composition.

Formulation composition (%)	F1	F2	F3	F4	F5	F6	F7	F8
Carbamazepine	62.5	62.5	62.5	62.5	62.5	62.5	62.5	62.5
l-HPC LH11	28.80	28.80	28.80	28.80	-	-	-	-
l-HPC NBD022	-	-	-	-	28.80	28.80	28.80	28.80
Vivasol® GF	5.00	-	-	-	5.00	-	-	-
Vivapharm®PVP XL	-	5.00	-	-	-	5.00	-	-
Vivapharm®PVP XL10	-	-	5.00	-	-	-	5.00	-
Pearlitol® 200 SD	-	-	-	5.00	-	-	-	5.00
Talc	2.36	2.36	2.36	2.36	2.36	2.36	2.36	2.36
Colloidal silicon dioxide (Aerosil®)	0.14	0.14	0.14	0.14	0.14	0.14	0.14	0.14
Magnesium stearate	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00
Sucralose	0.20	0.20	0.20	0.20	0.20	0.20	0.20	0.20

**Table 3**  
Disintegration time for the formulations.

Components	Disintegration time (s)
F1 CBZ + LH11 + VIVASOL® GF	21
F2 CBZ + LH11 + VIVAPHARM® PVPPXL	10
F3 CBZ + LH11 + VIVAPHARM® PVPPXL10	24
F4 CBZ + LH11 + Pearlitol® 200 SD	55
F5 CBZ + NBD022 + VIVASOL® GF	12
F6 CBZ + NBD022 + VIVAPHARM® PVPPXL	12
F7 CBZ + NBD022 + VIVAPHARM® PVPPXL10	32
F8 CBZ + NBD022 + Pearlitol® 200 SD	31

for the dosage/lubricity factor, formulas F2 and F6 were selected due to their adequate flowability values, 7.1 and 6.3 respectively (fundamental parameter for direct compression). These formulations (F2/F6) additionally complied with the mass uniformity test according to European Pharmacopeia guidelines and presented suitable hardness values for orodispersible tablets to be obtained (Table A6 – Appendix 1).

3.4. Selection of the final formulation

Having selected F2 and F6, this study proceeded to determine the definitive formulation. A dissolution profile of both formula-

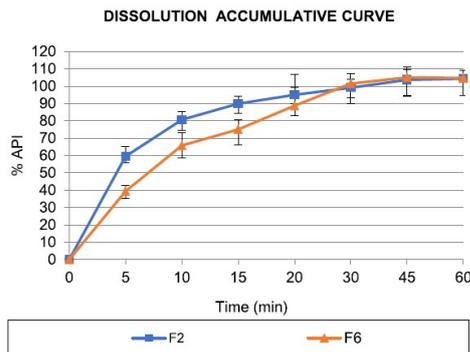


Fig. 2. Dissolution accumulative curve for F2 and F6 formulations.

tions was carried out using the USP-NF method (United States Pharmacopeia, 2022; Siewert et al. 2003; Shah et al. 1997). The dissolution results obtained are shown in Fig. 2.

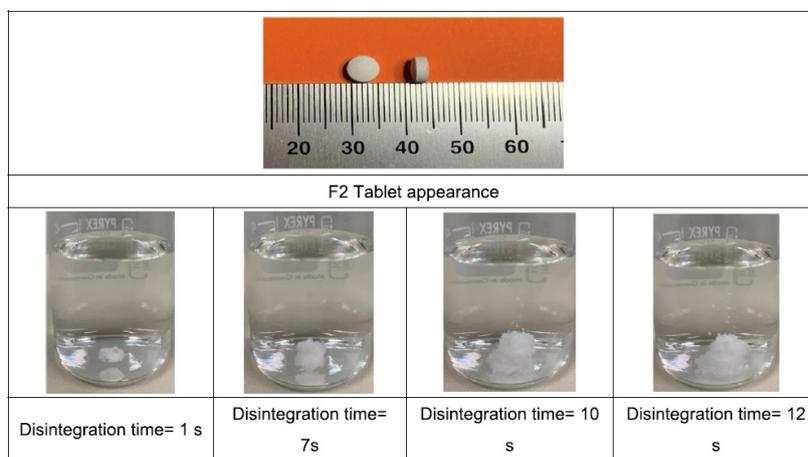


Fig. 1. F2 Tablet appearance (units in cm) and photos showing tablet disintegration on distilled water medium.

As can be seen in Fig. 2, the curve of both formulas showed a rapid initial dissolution of carbamazepine, exceeding the range established for carbamazepine in USP at  $t = 15$  min (45 – 75 %). The addition of L-HPC (Low hydroxypropyl cellulose) combined with Vivapharm PVP XL® (crospovidone) in both formulations, resulted in 100 % carbamazepine release at 60 min, meeting the USP requirement (United States Pharmacopeia, 2022).

Having obtained a favourable percentage of dissolved carbamazepine in both formulations (F2 / F6), this study proceeded to compare the dissolution values at  $t = 15$  min and  $t = 60$  min for F2 and F6. The USP monograph guidelines for carbamazepine was used to carry out this comparison (United States Pharmacopeia, 2022). Formulation F2 obtained a dissolution value of carbamazepine at  $t = 60$  min of 104 % and at  $t = 15$  min of 90 %. In contrast, whilst formulation F6 obtained a value of 105 % at  $t = 60$  min, at  $t = 15$  min it only obtained a value of 75 % and was therefore discarded.

In order to demonstrate the compatibility of the formula F2 components, a differential scanning calorimetry (DSC) study was performed considering binary mixtures (1:1p/p) between the excipients and carbamazepine. The results obtained are shown in Table A7-Appendix 1 and the thermograms in Fig. B2-Appendix 2. The thermogram corresponding to polymorph III, the polymorph form considered in this formulation, shows two thermal transitions, one at 175.57 °C (melting of polymorph III) and another one at 192.25 °C (melting of polymorph I). These endothermic peaks were present in the thermograms of the binary mixtures of the different excipients without showing the production of new peaks, thus concluding their compatibility with carbamazepine.

However, the thermograms corresponding to the carbamazepine-talc and carbamazepine-magnesium stearate blends showed an anticipation in the Tonset values of the endothermic peaks. Both anticipations were associated with physical adsorption of carbamazepine on talc surface or a reduction in the crystalline state of carbamazepine due to the formation of a solid dispersion of the active ingredient in the melted magnesium stearate. Such anticipations were not considered an incompatibility of carbamazepine with either talc or magnesium stearate.

Additionally, a stability study for tablets from two batches (Stab01 and Stab02) of formula F2 was performed according to the ICH guidelines at  $40 \pm 2$  °C/ 75  $\pm$  5 % RH for 6 months. The samples were stored in a qualified stability chamber. The tablets did not show appreciable changes in physical characteristics (appearance and colour). For hardness, disintegration time, dissolution test and drug content (assay) the values observed did not show appreciable variation keeping inside of the study specifications, as indicated on Table A8-Appendix 1. In conclusion, the final formulation F2 was considered stable.

#### 4. Conclusion

With a paediatric focus, this study sought to formulate and obtain carbamazepine orodispersible tablets at a dose of 50 mg, a diameter of 6 mm and a weight of 80 mg, by means of a direct compression process.

The tablets obtained by direct compression for formulations F2 and F6 showed the best disintegration values. Additionally, both tablets complied with the galenic requirements (mass uniformity and hardness test). However, the results obtained for formulation F2 in the dissolution profiles showed better dissolution results (according to USP monograph). Accordingly, F2 was selected as the most suitable formulation.

The SeDeM method enabled the development of a formulation suitable for direct compression, using paediatric-appropriate excipients (at a very low percentage with respect to that of the API).

This percentage reduction of the excipient was enabled by the experimental study, which reduced the value of the incidence factor. Although SeDeM method recommends an incidence factor value of 5, this study found that suitable tablets can indeed be obtained with even lower values. Note that the values of 5, 4.5, 4 and 3.5 were experimented with to verify the interval (3.5–5). The value of 3.8 was then selected.

In particular, the dimensions and doses of the orodispersible tablets obtained were deemed suitable for paediatric patients. The proposed prototype could be used to adjust paediatric doses, complementing the use of suspensions prepared with tablets in hospital pharmaceutical services.

#### CRediT authorship contribution statement

**R Canadell-Heredia:** Conceptualization, Investigation, Writing – original draft. **M Suñé-Pou:** Formal analysis. **A Nardi-Ricart:** Validation, Writing – review & editing. **P Pérez-Lozano:** Validation, Visualization. **JM Suñé-Negre:** Methodology, Resources. **E García-Montoya:** Conceptualization, Validation, Supervision.

#### Declaration of Competing Interest

The authors declare that they have no known competing financial interests or personal relationships that could have appeared to influence the work reported in this paper.

#### Appendix 1

(See Table A1–A8).

**Table A1**  
Results of the SeDeM method for three replicates of carbamazepine (lot: 16CT000089 and 16CT000017).

BATCH 16CT000089									
Parameter	SeDeM 1	(r)	SeDeM 2	(r)	SeDeM 3	(r)	(r) Average	Incidence	Average Incidence
Bulk density	0.57	5.71	0.59	5.89	0.58	5.83	5.81	Dimensions	6.65
Tapped density	0.76	7.53	0.74	7.44	0.75	7.74	7.57	Compressibility	3.19
Inter-particleporosity	0.42	3.53	0.35	2.95	0.38	3.14	3.21		
Carrindex	24.17	4.83	20.53	4.17	21.95	4.39	4.46	Flowability/powder flow	7.01
Cohesionindex	37.60	1.88	33.50	1.66	41.80	2.09	1.88		
Hausner index	1.32	8.41	1.26	8.89	1.28	8.80	8.70	Lubricity/Stability	9.47
Angle of repose	29.55	4.09	28.27	4.35	31.25	3.75	4.06		
Powder flow	4.00	8.00	3.66	8.17	2.00	9.00	8.39	Lubricity/Dosage	4.44
Loss on Drying	1.44	8.56	0.07	9.93	0.05	9.95	9.48		
Hygroscopicity	1.07	9.46	1.07	9.46	1.07	9.46	9.46	Mean value	5.68
Particles < 50 µm	11.95	7.61	14.27	7.15	14.85	7.03	7.26		
Homogeneity index	0.00	1.90	0.00	1.25	0.00	1.70	1.62		
ICC		5.67		5.64		5.74			

**BATCH 16CT000017**

Parameter	SeDeM 1	(r)	SeDeM 2	(r)	SeDeM 3	(r)	(r) Average	Incidence	Average Incidence
Bulk density	0.60	6.01	0.57	5.71	0.58	5.81	5.84	Dimensions	6.44
Tapped density	0.73	7.26	0.69	6.88	0.69	6.93	7.02	Compressibility	2.92
Inter-particle porosity	0.29	2.38	0.30	2.48	0.28	2.32	2.39		
Carrindex	17.22	3.44	17.01	3.40	16.16	3.23	3.36		
Cohesion index	46.20	2.31	63.20	3.16	70.80	3.54	3.00	Flowability/powder flow	7.28
Hausner index	1.21	8.96	1.21	8.98	1.19	9.04	8.99		
Angle of repose	28.80	4.38	26.72	4.66	24.86	5.03	4.69		
Powder flow	4.00	8.00	4.00	8.00	3.00	8.50	8.17	Lubricity/Stability	9.81
Loss on Drying	0.44	9.56	0.36	9.64	0.20	9.80	9.67		
Hygroscopicity	0.11	9.95	0.10	9.95	0.09	9.96	9.95		
Particles < 50 µm	13.21	7.36	8.28	8.34	11.43	7.71	7.80	Lubricity/Dosage	4.53
Homogeneity index	0.00	1.10	0.00	1.40	0.00	1.25	1.25	Mean value	5.72
IGC		5.61		5.76		5.80			

**Table A2**  
SeDeM results for excipients.

Incidence factor	Parameter	Symbol	Units	LH11		NBD022		Vivasol GF®		Vivapharm PVP PXL		Vivapharm PVP PXL10		Pearlitol 200 SD	
				Radius Value	Incid	Radius Value	Incid	Radius Value	Incid	Radius Value	Incid	Radius Value	Incid	Radius Value	Incid
Dimensions	Bulk density	Da	g/mL	3.84	4.68	3.52	4.52	4.94	5.60	2.53	2.87	2.06	2.54	0.47	5.11
Compressibility	Tapped density	Dc	g/mL	5.52		5.51		6.26		3.21		3.01		0.55	
	Inter-particle porosity	Ic	–	6.61	<b>5.90</b>	8.55	<b>6.00</b>	3.56	<b>5.93</b>	6.98	<b>3.83</b>	10.00	<b>5.52</b>	0.30	<b>5.12</b>
Flowability/ Powderflow	Carr Index	IC	%	6.09		7.22		4.22		4.24		6.31		14.24	
	Cohesion Index	Icd	N	4.99		2.22		10.00		0.27		0.26		2.00	
	Hausner Index	IH	–	7.81	<b>3.00</b>	7.18	<b>3.42</b>	8.67	<b>4.91</b>	8.66	<b>6.96</b>	7.70	<b>4.27</b>	1.17	<b>6.77</b>
Lubricity/ Stability	Angle of repose	(α)	°	1.19		3.10		6.07		5.22		5.12		20.52	
	Powder flow	t	s	0.00		0.00		0.00		7.00		0.00		9.50	
Lubricity/ Dosage	Loss on Drying	%HR	%	3.10	4.93	6.02	4.95	1.24	2.15	5.43	2.72	4.49	2.24	0.34	9.75
	Hygroscopicity	%H	%	4.77		3.89		3.05		0.00		0.00		0.32	
Good compression index (IGC)	Particles < 50 µm	%Pf	µ	0.00	3.00	0.00	3.83	0.00	5.00	0.00	3.10	0.00	5.00	0.80	7.40
	Homogeneity Index	(Iθ)	–	6.00		7.65		10.00		6.20		10.00		0.01	

**Table A3**  
Compression results for different R value.

R value / Quality parameter	Carbamazepine + L-HPC LH11	Carbamazepine + L-HPC NBD022
5.0	Tablet aspect Mean Weight (mg) Hardness (N)	Correct shape and surface without adherings 187.6 147.7
4.5	Tablet aspect Mean Weight (mg) Hardness (N)	Correct shape and surface without adherings 160.9 121.9
4.0	Tablet aspect Mean Weight (mg) Hardness (N)	Correct shape and surface without adherings 83.0 77.0
3.5	Tablet aspect Mean Weight (mg) Hardness (N)	Correct shape and surface without adherings 67.0 62.5

**Table A4**  
SeDeM diagram results for the blends described in Table 5.

Incidence factor	Parameter	Symbol	Units	F1		F2		F3		F4	
				Radius Value	Incidence						
Dimensions	Bulk density	Da	g/mL	0.49	5.71	0.47	5.36	0.49	5.62	0.49	5.72
Compressibility	Tapped density	Dc	g/mL	0.65		0.60		0.63		0.65	
	Inter-particle porosity	Ic	–	0.48	5.63	0.45	5.40	0.45	6.08	0.49	5.93
Flowability/ Powderflow	Carr index	IC	%	23.92		21.33		22.31		24.15	
	Cohesion index	Icd	N	161.00		163.60		202.80		177.40	
	Hausner index	IH	–	1.31	3.93	1.27	7.08	1.29	6.84	1.32	6.63
Lubricity/ Stability	Angle of repose	(α)	°	33.26		29.50		31.00		32.52	
	Powder flow	T	s	24.00		3.00		3.67		4.00	
Lubricity/ Dosage	Loss on Drying	%HR	%	2.80	7.84	2.31	7.94	2.52	7.78	1.61	8.28
	Hygroscopicity	%H	%	3.02		3.62		3.85		3.65	
Good compression index (IGC)	Particles < 50 µm	%Pf	µ	37.19	2.18	33.60	2.22	39.62	1.94	32.90	2.18
	Homogeneity index	(Iθ)	–	0.00		0.00		0.00		0.00	

**Table A5**  
SeDeM diagram results for the blends described in Table 5.

Incidence factor	Parameter	Symbol	Units	F5		F6		F7		F8	
				Radius Value	Incidence						
<b>Dimensions</b>	Bulk density	Da	g/mL	0.50	5.68	0.47	5.35	0.47	5.39	0.50	5.80
	Tapped density	Dc	g/mL	0.64		0.60		0.61		0.66	
<b>Compressibility</b>	Inter-particle porosity	lc	–	0.43	4.45	0.47	5.28	0.50	6.27	0.48	5.30
	Carr index	IC	%	21.66		21.83		23.28		23.98	
	Cohesion index	lcd	N	108.00		151.60		212.80		142.20	
<b>Flowability/Powderflow</b>	Hausner index	IH	–	1.28	4.02	1.28	6.30	1.30	6.46	1.31	6.31
	Angle of repose	( $\alpha$ )	°	32.74		30.12		24.73		29.20	
	Powderflow	t	s	23.00		7.33		8.33		7.33	
<b>Lubricity/Stability</b>	Loss on Drying	%HR	%	3.22	7.65	2.05	8.04	2.52	7.83	3.00	7.64
	Hygroscopicity	%H	%	2.96		3.72		3.63		3.44	
<b>Lubricity/Dosage</b>	Particles < 50 $\mu$ m	%Pf	$\mu$	42.76	1.57	39.62	1.86	45.45	1.35	39.10	1.64
	Homogeneity index	(I $\theta$ )	–	0.00		0.00		0.00		0.00	
<b>Good compression index (IGC)</b>				–	4.38	5.18		5.34		5.15	

**Table A6**  
Results for tablets of formulas F2 and F6.

Tablet number	CBZ + LH11 + Vivapharm PVPPXL (F2)				CBZ + NBD022 + Vivapharm PVPPXL (F6)			
	Tablet aspect	Weight (mg)	Thickness (mm)	Disintegration time (s)	Tablet aspect	Weight (mg)	Thickness (mm)	Disintegration time (s)
1	Correct	83.9	3.12	10	Correct	83.8	3.13	12
2	Correct	81.8	3.13	10	Correct	85.7	3.16	12
3	Correct	77.3	3.08	10	Correct	85.5	3.15	12
4	Correct	82.7	3.12	10	Correct	84.4	3.15	12
5	Correct	82.5	3.11	10	Correct	84.9	3.13	12
6	Correct	81.5	3.09	10	Correct	82.0	3.12	12
<b>Formula</b>				<b>Mass Uniformity</b>	<b>Hardness (N)</b>			<b>Tablet diameter (mm)</b>
CBZ+LH11+Vivapharm PVPPXL (F2)				Correct (CV:3.5 %)	57			6
CBZ+NBD022+Vivapharm PVPPXL (F6)				Correct (CV:1.8 %)	51			6

(\*) Limit for tablet weight: 80 mg  $\pm$  4.0 mg.**Table A7**  
DSC results for the different binary mixtures.

	DSC		Entalpia J/g Fusion / Crystallization
	Tonset °C Fusion / Crystallization	Tpeak °C Fusion / Crystallization	
Carbamazepine (API)	175.57 / 190.45	176.21 / 192.25	–23.45 / 114.76
excipient - carbamazepine (binary mixtures)			
LH11	175.62 / 190.61	177.39 / 192.70	–25.72 / –42.66
Vivapharm PVPPXL	175.57 / 190.96	178.04 / 192.63	–37.42 / –3.41
Talc	172.93 / 190.30	176.32 / 193.05	–5.57 / –47.07
Aerosil	174.87 / 190.02	177.85 / 192.60	–46.06 / –7.43
Magnesium Stearate	170.88 / 185.05	173.69 / 190.62	–8.01 / –42.55

**Table A8**  
Results for stability study.

Test	Specification	Batch Stab01		Batch Stab02	
		t = 0	t = 6 months	t = 0	t = 6 months
Appearance	Round biconvex tablet without score	Conform to specification	Conform to specification	Conform to specification	Conform to specification
Colour	White	Conform to specification	Conform to specification	Conform to specification	Conform to specification
Hardness	20 – 40 N	22	23	30	33
Disintegration time	NMT 30 s	21	16	18	17
Dissolution	NLT 75 % (Q) 60 min	105.3	107.8	109.0	107.5
Assay	95 – 105 %	97.2	100.9	101.9	104.1

Appendix 2

(See Figs. B1-B2).

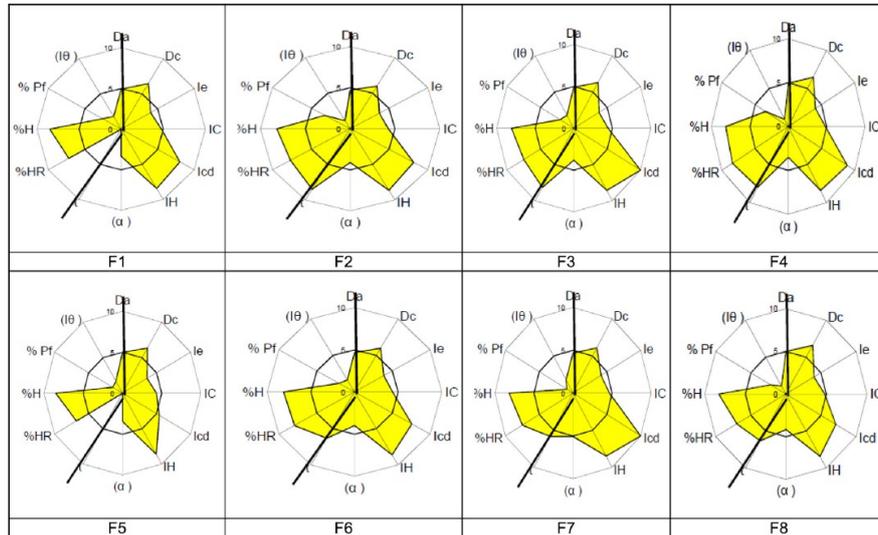


Fig. B1. SeDeM Graphical representations: carbamazepine + 2 excipients combination.

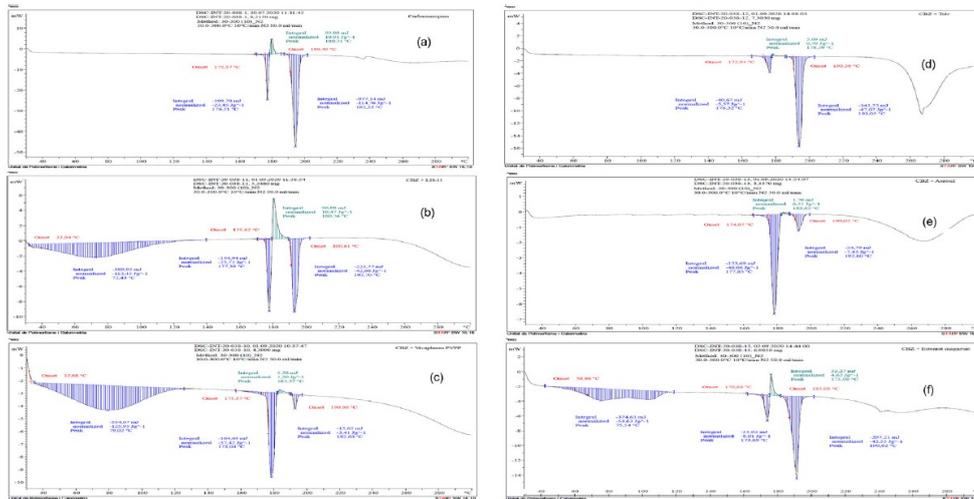


Fig. B2. DSC curve of: (a) CBZ, (b) CBZ + LHPC-H11, (c) CBZ + Vivapharm PVPXL®, (d) CBZ + talc, (e) CBZ + Colloidal silicon dioxide (Aerosil®), (f) CBZ + Magnesium stearate.

### Appendix 3

- Dimensional incidence factor.

This incidence factor affects the size of the tablet and its compressibility. The associated parameters are:

- Bulk density (Da): The method used is described in section 2.9.34 of the European Pharmacopoeia (Council of Europe, 2022e).
- Tapped density (Dc): The method used is described in section 2.9.34 of the European Pharmacopoeia (Council of Europe, 2022e). The resulting volume is the value obtained after 2500 S using a decanter with a graduated cylinder (volume meter).

- Compressibility incidence factor.

This incidence factor affects the compressibility of the powder. The associated parameters are:

- Inter-particle porosity (Ie): The inter-particle porosity of the powder is calculated from the following equation:  $Ie = Dc - Da / Dc \times Da$ .
- Carr's index (IC): This parameter is calculated from Da and Dc as:  $IC = (Dc - Da / Dc) \times 100$ .
- Cohesion index (Icd): This index is determined by compressing the powder, preferably in an eccentric compressing machine. To compress the powder, 3.5 % (w/w) of the following blend was added: talc 2.36 % (w/w), Aerosil® 200 0.14 % (w/w) and magnesium stearate 1.00 % (w/w). This parameter indicates the maximum hardness of the tablets.

- Flowability/Powder Flow incidence factor.

This incidence factor influences the flowability of the powdered substance when compressed. The associated parameters are:

- Hausner ratio (IH): The method is described in section 2.9.34 of the European Pharmacopoeia (Council of Europe, 2022e). It is calculated from Da and Dc as:  $IH = Dc / Da$ .
- Angle of repose ( $\alpha$ ): The method is described in section 2.9.36 of the European Pharmacopoeia (Council of Europe, 2022f).
- Powder flow ( $t''$ ): The method is described in section 2.9.16 of the European Pharmacopoeia (Council of Europe, 2022g). It is expressed in seconds and tenths of a second per 100 g of sample, with an average value of three measurements.

- Lubricity/Stability incidence factor.

This incidence factor affects the lubricity and future stability of the tablets. The associated parameters are:

- Loss on drying (% RH): It is measured by the method described in section 2.2.32 of the European Pharmacopoeia (Council of Europe, 2022h). The sample is dried in an oven at  $105^\circ\text{C} \pm 2^\circ\text{C}$ , until a constant weight is obtained.
- Hygroscopicity (% H): Determination of the percentage of increase in the weight of the sample after remaining in a humidifier at a relative humidity of 76 % ( $\pm 2\%$ ) and a temperature of  $22^\circ\text{C} \pm 2^\circ\text{C}$  for 24 h.

- Lubricity/Dosage incidence factor.

This incidence factor influences the lubricity and dosage of the tablets. The associated parameters are:

- Particle size < 50  $\mu\text{m}$  (% PF): The particle size is determined by the sieve test following the general method 2.9.12 of the European Pharmacopoeia (Council of Europe, 2022i). The returned value is the % of particles that pass through a 0.05 mm sieve when vibrating for 10 min at speed 10 (CISA® vibrator).

- Homogeneity index (I<sub>0</sub>): It is calculated according to the general method 2.9.12 of the European Pharmacopoeia (Council of Europe, 2022i).

### References

- Aguilar-Díaz, J., García-Montoya, E., Pérez-Lozano, P., Suñé-Negre, J., Miñarro, M., Ticó, J., 2013. SeDeM expert system a new innovator tool to develop pharmaceutical forms. *Drug Dev. Ind. Pharm.* 40 (2), 222–236. <https://doi.org/10.3109/03639045.2012.756007>.
- Ahmed, F. R., Shoib, M. H., Yousuf, R. I., Ali, T., Geckeler, K.E., Siddiqui, F., Ahmed, K. and Qazi, F., 2019. Clay nanotubes as a novel multifunctional excipient for the development of directly compressible diclofenac potassium tablets in a SeDeM driven QbD environment. *Eur. J. Pharm. Sci.*, 133, 214–227. <https://doi.org/10.1016/j.ejps.2019.03.028>.
- Al-khattawi, A., Mohammed, A., 2013. Compressed orally disintegrating tablets: excipients evolution and formulation strategies. *Expert. Opin. Drug Deliv.* 10 (5), 651–663. <https://doi.org/10.1517/17425247.2013.768955>.
- Alsous, M., Hamdan, I., Saleh, M., McElhany, J., Horne, R. and Masri, A., 2018. Predictors of nonadherence in children and adolescents with epilepsy: A multimethod assessment approach. *Epilepsy Behav.* 85, 205–211. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2018.06.022>.
- Alvarez-Lorenzo, C., Gómez-Amoza, J., Martínez-Pacheco, R., Souto, C. and Concheiro, A., 2000. Evaluation of low-substituted hydroxypropylcelluloses (L-HPCs) as filler-binders for direct compression. *Int. J. Ph.*, 197(1–2), 107–116. [https://doi.org/10.1016/s0378-5173\(99\)00456-1](https://doi.org/10.1016/s0378-5173(99)00456-1).
- Babu, G.S., Kumar, N.Y.D., Veeram, J., Malathy, P.S., Sandeepthi, B., 2014. Formulation and evaluation of fast dissolving tablets of carbamazepine by direct compression using superdisintegrants. *Int. J. Ph. Sci. Lett.* 4 (5), 432–436.
- Bhise, S., Chaulang, G., Patel, P., Patel, B., Bhosale, A., Hardikar, S., 2009. Superdisintegrants as solubilizing agent. *Res. J. Pharm. Tech* 2 (2), 387–391.
- Campíñez, M.D., Casas, M. and Caraballo, L., 2016. Characterisation of the ability of carbamazepine for processing it through direct compression applying the new expert system SeDeM. *Int. J. Clin. Pharmacol. Pharmacother.* 1: 105. <https://doi.org/10.15344/2456-3501/2016/105>.
- Conceição, J., Adeoye, O., Cabral-Marques, H., Concheiro, A., Alvarez-Lorenzo, C. and Sousa Lobo, J., 2020. Orodispersible Carbamazepine/Hydroxypropyl- $\beta$ -Cyclodextrin tablets obtained by direct compression with five-in-one co-processed excipients. *AAPS PharmSciTech*, 21(2). <https://doi.org/10.1208/s12249-019-1579-5>.
- Council of Europe (2022a). European Pharmacopoeia: supplement 10.6. 10th ed. Strasbourg: Council of Europe. 2.9.5 Uniformity of mass of single-dose preparations.
- Council of Europe (2022b). European Pharmacopoeia: supplement 10.6. 10th ed. Strasbourg: Council of Europe. 2.9.8 Resistance To Crushing of Tablets.
- Council of Europe (2022c). European Pharmacopoeia: supplement 10.6. 10th ed. Strasbourg: Council of Europe. 2.9.7 Friability of uncoated tablets.
- Council of Europe (2022d). European Pharmacopoeia: supplement 10.6. 10th ed. Strasbourg: Council of Europe. 2.9.1 Disintegration of Tablets.
- Council of Europe (2022e). European Pharmacopoeia: supplement 10.6. 10th ed. Strasbourg: Council of Europe. 2.9.34 Bulk Density.
- Council of Europe (2022f). European Pharmacopoeia: supplement 10.6. 10th ed. Strasbourg: Council of Europe. 2.9.36. Powder flow.
- Council of Europe (2022g). European Pharmacopoeia: supplement 10.6. 10th ed. Strasbourg: Council of Europe. 2.9.16. Flowability.
- Council of Europe (2022h). European Pharmacopoeia: supplement 10.6. 10th ed. Strasbourg: Council of Europe. 2.2.32. Loss on Drying.
- Council of Europe (2022i). European Pharmacopoeia: supplement 10.6. 10th ed. Strasbourg: Council of Europe. 2.9.12. Sieve Test.
- Drugs. (2020). Carbamazepine dosage. Available at: <https://www.drugs.com/dosage/carbamazepine.html> (Accessed 7 April 2022).
- EDQM - European Directorate for the Quality of Medicines & HealthCare (2016). European Pharmacopoeia, 9th ed. Available at: <https://www.edqm.eu/en/-/shutdown-of-european-pharmacopoeia-9th-edition> (Accessed 8 April 2022).
- EMA - European Medicines Agency (2013) Guideline on pharmaceutical development of medicines for paediatric use. Available from: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-pharmaceutical-development-medicines-paediatric-use\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-pharmaceutical-development-medicines-paediatric-use_en.pdf) (Accessed 8 April 2022).
- Flicker, F., Betz, G., 2011. Effect of crospovidone and hydroxypropyl cellulose on carbamazepine in high-dose tablet formulation. *Drug Dev. Ind. Pharm.* 38 (6), 697–705. <https://doi.org/10.3109/03639045.2011.623166>.
- Freeman, C., Weiner, M., Kotkoskie, L., Borzelleca, J., Butt, M., 2003. Subchronic and developmental toxicity studies in rats with Ac-Di-Sol Croscarmellose Sodium. *Int. J. Toxicol.* 22 (3), 149–157. <https://doi.org/10.1080/10915810305108>.
- Kandilli, B., Kaplan, A., Cetin, M., Taspinar, N., Genc, S., Yeni, Y., Sait Ertugrul, M., Cagri Aydin, I. and Hacimuftuglu, A., 2021. Orally disintegrating tablet containing carbamazepine and levetiracetam: formulation and in vitro and in vivo characterization. *Drug Dev. Ind. Pharm.*, 47:7, 1153–1165. <https://doi.org/10.1080/03639045.2021.1988094>.

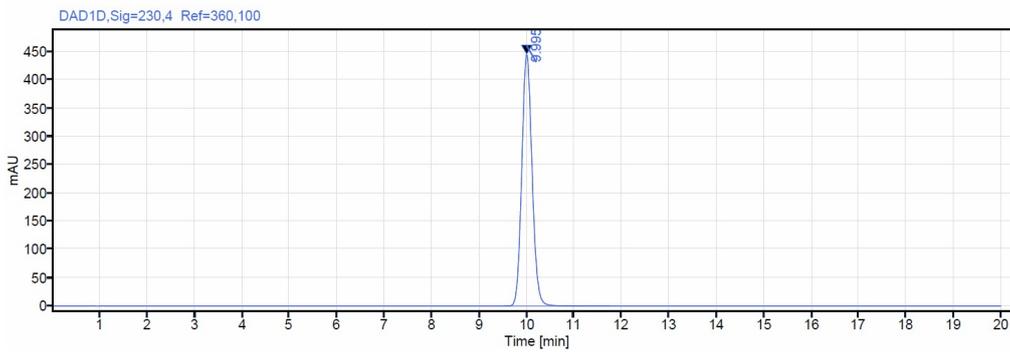
- Kumar, A., Saharan, V., 2017. A comparative study of different proportions of superdisintegrants: formulation and evaluation of orally disintegrating tablets of salbutamol sulphate. *Turk. J Pharm Sci* 14 (1), 40–48. <https://doi.org/10.4274/tjps.74946>.
- Mitchell, W., Scheier, L., Baker, S., 2000. Adherence to treatment in children with epilepsy: who follows "doctor's orders"? *Epilepsia* 41 (12), 1616–1625. <https://doi.org/10.1111/j.1499-1654.2000.001616.x>.
- Nazziwa, R., Mwesige, A., Obua, C., Ssenkusu, J., Mworozzi, E., 2014. Adherence to antiepileptic drugs among children attending a tertiary health unit in a low resource setting. *Pan. Afr. Med. J.* 17. <https://doi.org/10.11604/pamj.2014.17.44.3399>.
- Nunn, T., Williams, J., 2005. Formulation of medicines for children. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 59 (6), 674–676. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2125.2005.02410.x>.
- Orubu, E., Tuleu, C., 2017. Medicines for children: flexible solid oral formulations. *Bull. World Health Organ.* 95 (3), 238–240. <https://doi.org/10.2471/BLT.16.171967>.
- Patil, C., Das, S., 2009. Effect of various superdisintegrants on the drug release profile and disintegration time of Lamotrigine orally disintegrating tablets. *Afr. J. Pharm. Pharmacol.* 5 (1), 76–82. <https://doi.org/10.5897/AJPP10.279>.
- Pintaudi, M., Calevo, M., Vignoli, A., Baglietto, M., Hayek, Y., Traverso, M., Giacomini, T., Giordano, L., Renieri, A., Russo, S., Canevini, M., Veneselli, E., 2015. Antiepileptic drugs in Rett Syndrome. *Eur. J. Paediatr. Neurol.* 19 (4), 446–452. <https://doi.org/10.1016/j.ejpn.2015.02.007>.
- Raw, A., 2004. Regulatory considerations of pharmaceutical solid polymorphism in abbreviated new drug applications (ANDAs). *Adv. Drug Delivery Rev.* 56 (3), 397–414. <https://doi.org/10.1016/j.addr.2003.10.011>.
- Shah, V., Lesko, L., Fan, J., Fleischer, N., Handerson, J., Malinowski, H., Makary, M., Ouderirk, L., Roy, S., Sathe, P., Singh, G., Tillman, L., Tsong, Y., and Williams, R., 1997. FDA guidance for industry. Dissolution testing of immediate release solid oral dosage forms. *Dissolution Technol.* 4(4), 15–22. <https://doi.org/10.14227/dtt040497p15>.
- Siewert, M., Dressman, J., Brown, C., Shah, V., Aiache, J., Aoyagi, N., and Williams, R. (2003). FIP/AAPS guidelines to dissolution/in vitro release testing of novel/special dosage forms. *AAPS PharmSciTech*, 4(1), pp.43–52. <https://doi.org/10.1208/ptd040107>.
- Suñé-Negre, J.M., Pérez-Lozano, P., Miñarro, M., Roig, M., Fuster, R., Hernández, C., Ruhí, R., García-Montoya, E., Tico, J., 2008. Application of the SeDeM Diagram and a new mathematical equation in the design of direct compression tablet formulation. *Eur. J. Pharm. Biopharm.* 69 (3), 1029–1039. <https://doi.org/10.1016/j.ejpb.2008.01.020>.
- Suñé-Negre, J.M., Roig, M., Fuster, R., Hernández, C., Ruhí, R., García-Montoya, E., Pérez-Lozano, P., Miñarro, M., Tico, J., 2014. New classification of directly compressible (DC) excipients in function of the SeDeM diagram expert system. *Int. J. Pharm.* 470 (1–2), 15–27. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2014.04.068>.
- Suñé-Negre, J.M., Roig Carreras, M., Fuster García, R., Hernández Pérez, C., Ruhí Roura, R., García Montoya, E., Miñarro Carmona, M., Pérez Lozano, P., Tico Grau, J.R., 2015. Nueva metodología de preformulación galénica para la caracterización de sustancias en relación a su viabilidad para la compresión: Diagrama SeDeM. *Cienc. y Tecnol. Pharm.* 15, 125–136.
- United States Pharmacopeia (2022). *USP Monographs, Carbamazepine Tablets*. USP-NF. Rockville, MD: United States Pharmacopeia.
- Van Riet-Nales, D., Schobben, A., Vromans, H., Egberts, T. and Rademaker, C., 2016. Safe and effective pharmacotherapy in infants and preschool children: importance of formulation aspects. *Arch Dis Child.* 101(7), 662–669. <https://doi.org/10.1136/archdischild-2015-308227>.
- Vidal Vademecum Spain. 2016. Tegretol tablete 200 mg. Available from: [https://www.vademecum.es/equivalencia-lista-tegretol+tablete+200mg-austria-n03af01-10004262-at\\_1](https://www.vademecum.es/equivalencia-lista-tegretol+tablete+200mg-austria-n03af01-10004262-at_1) (accessed 4.7.22).
- Wan, S., Yang, R., Zhang, H., Li, X., Gu, M., Guan, T., Ren, J., Sun, H. and Dai, C., 2019. Application of the SeDeM Expert System in studies for direct compression suitability on mixture of rhodiola extract and an excipient. *AAPS Pharm Sci Tech*, 20(3):105. <https://doi.org/10.1208/s12249-019-1320-4>.
- World Health Organisation. (2011) Development of paediatric medicines: points to consider in formulation. Available at: <https://www.who.int/publications/m/item/trs970-annex-5-development-of-paediatric-medicines-points-to-consider-in-formulation> (Accessed 7 April 2022).
- World Health Organisation. (2022) Model lists of essential medicines for children 8th List, 2021. 1–43. Available from: <https://www.who.int/medicines/publications/essentialmedicines/en/> (Accessed 7 April 2022).
- Younes, M., Aggett, P., Aguilar, F., Crebelli, R., Dusemund, B., Filipič, M., and Gott, D., 2018. Safety of low-substituted hydroxypropyl cellulose (L-HPC) to be used as a food additive in food supplements in tablet form. *EFSA J.* 16(1). <https://doi.org/10.2903/j.efsa.2018.5062>.

## **ANEXO II**

# Single Injection Report



**Data file:** 2021-09-17 17-42-23+01-00-06-r006.dx  
**Sequence Name:** CA20210917\_CQ87CQ872021-09-17 13-31-57+01-00  
**Project Name:** CARBAMAZEPINA  
**Sample name:** Idoneitat API  
**Operator:** SYSTEM  
**Instrument:** CQ87  
**Injection date:** 2021-09-17 17:43:08+01:00  
**Inj. volume:** 5.000  
**Location:** P1-A4  
**Acq. method:** CARBAMAZ.amx  
**Type:** Sample  
**Processing method:** \*GC\_LC Area Percent\_DefaultMethod.pmx  
**Sample amount:** 0.00  
**Manually modified:** None



Signal: DAD1D, Sig=230,4 Ref=360,100

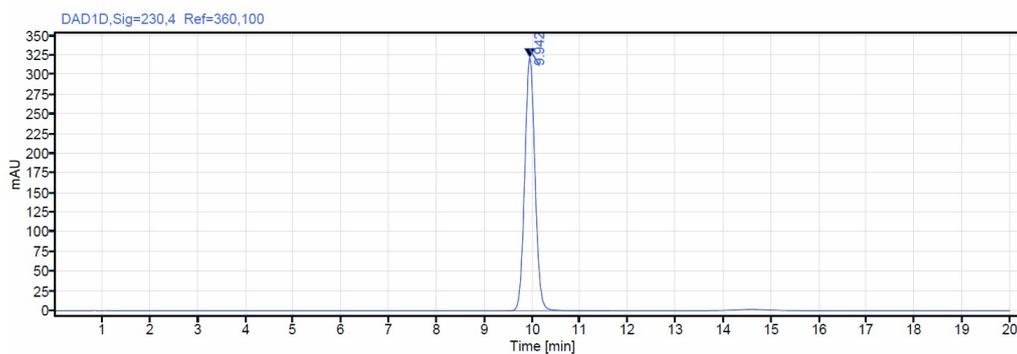
RT [min]	Type	Width [min]	Area	Height	Area%	Name
9.995	BB	2.25	6749.71	445.88	100.00	
		Sum	6749.71			

Figura Anexo II.1. Muestra cromatograma ensayo idoneidad de la carbamazepina (tiempo de retención RT=9,995)

# Single Injection Report



**Data file:** 2021-09-19 09-20-58+01-00-56-r001.dx  
**Sequence Name:** CA20210917\_CQ87CQ872021-09-17 13-31-57+01-00  
**Project Name:** CARBAMAZEPINA  
**Sample name:** Exactitit 70% II  
**Operator:** SYSTEM  
**Instrument:** CQ87  
**Injection date:** 2021-09-19 09:21:47+01:00  
**Inj. volume:** 5.000  
**Location:** P1-F2  
**Acq. method:** CARBAMAZ.amx  
**Type:** Sample  
**Processing method:** \*GC\_LC Area Percent\_DefaultMethod.pmx  
**Sample amount:** 0.00  
**Manually modified:** None



Signal: DAD1D, Sig=230,4 Ref=360,100

RT [min]	Type	Width [min]	Area	Height	Area%	Name
9.942	BB	2.18	4811.81	321.78	100.00	
		Sum	4811.81			

Figura Anexo II.2. Muestra cromatograma ensayo exactitud (concentración al 70 %)

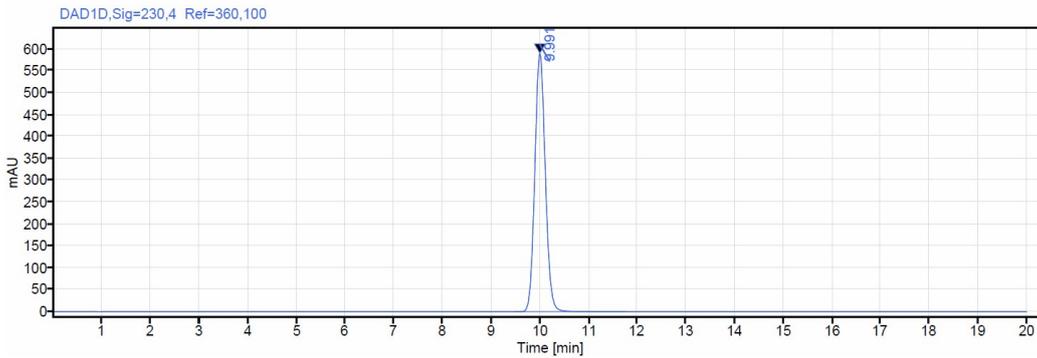
## Single Injection Report



Agilent Technologies

**Data file:** 2021-09-18 04-28-57+01-00-10-r010.dx  
**Sequence Name:** CA20210917\_CQ87CQ872021-09-17 13-31-57+01-00  
**Sample name:** PI SI 130%  
**Instrument:** CQ87  
**Inj. volume:** 5.000  
**Acq. method:** CARBAMAZ.amx  
**Processing method:** \*GC\_LC Area Percent\_DefaultMethod.pmx  
**Manually modified:** None

**Project Name:** CARBAMAZEPINA  
**Operator:** SYSTEM  
**Injection date:** 2021-09-18 04:29:42+01:00  
**Location:** P1-B3  
**Type:** Sample  
**Sample amount:** 0.00



Signal: DAD1D,Sig=230,4 Ref=360,100

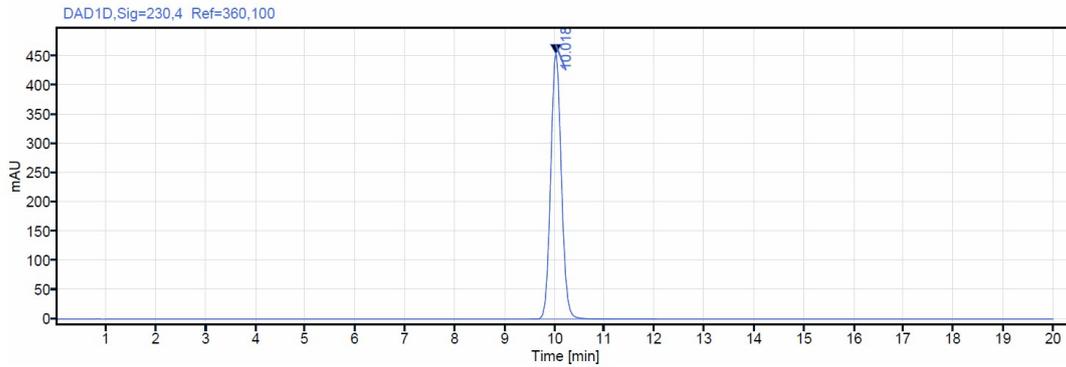
RT [min]	Type	Width [min]	Area	Height	Area%	Name
9.991	BB	2.27	8852.57	589.84	100.00	
		Sum	8852.57			

Figura Anexo II.3. Muestra cromatograma ensayo precisión del sistema instrumental (concentración al 130 %)

# Single Injection Report



**Data file:** 2021-09-18 05-31-31+01-00-12-r001.dx  
**Sequence Name:** CA20210917\_CQ87CQ872021-09-17 13-31-57+01-00  
**Project Name:** CARBAMAZEPINA  
**Sample name:** PI Metode API 100% 1  
**Operator:** SYSTEM  
**Instrument:** CQ87  
**Injection date:** 2021-09-18 05:32:17+01:00  
**Inj. volume:** 5.000  
**Location:** P1-B2  
**Acq. method:** CARBAMAZ.amx  
**Type:** Sample  
**Processing method:** \*GC\_LC Area Percent\_DefaultMethod.pmx  
**Sample amount:** 0.00  
**Manually modified:** None



Signal: DAD1D,Sig=230,4 Ref=360,100

RT [min]	Type	Width [min]	Area	Height	Area%	Name
10.018	BB	2.51	6768.17	453.12	100.00	
	Sum		6768.17			

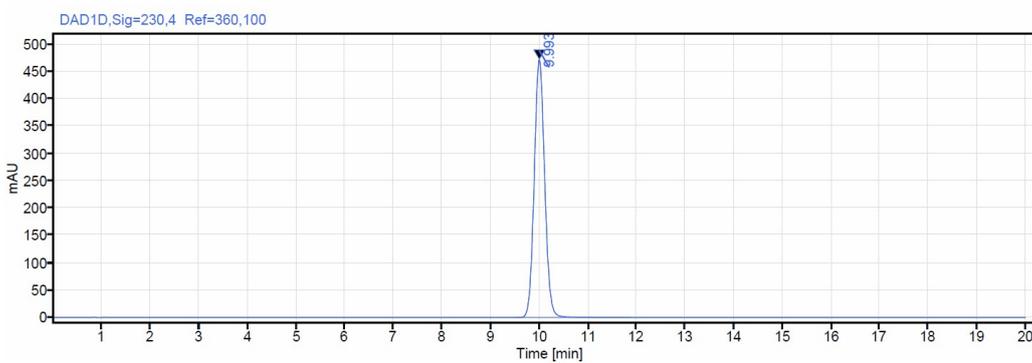
Figura Anexo II.4. Muestra cromatograma ensayo precisión del método para la solución patrón (concentración al 100 %)

## Single Injection Report



Agilent Technologies

**Data file:** 2021-09-18 16-18-07+01-00-29-r002.dx  
**Sequence Name:** CA20210917\_CQ87CQ872021-09-17 13-31-57+01-00  
**Project Name:** CARBAMAZEPINA  
**Sample name:** P Metode PA 4  
**Operator:** SYSTEM  
**Instrument:** CQ87  
**Injection date:** 2021-09-18 16:18:55+01:00  
**Inj. volume:** 5.000  
**Location:** P1-C4  
**Acq. method:** CARBAMAZ.amx  
**Type:** Sample  
**Processing method:** \*GC\_LC Area Percent\_DefaultMethod.pmx  
**Sample amount:** 0.00  
**Manually modified:** None



Signal: DAD1D,Sig=230,4 Ref=360,100

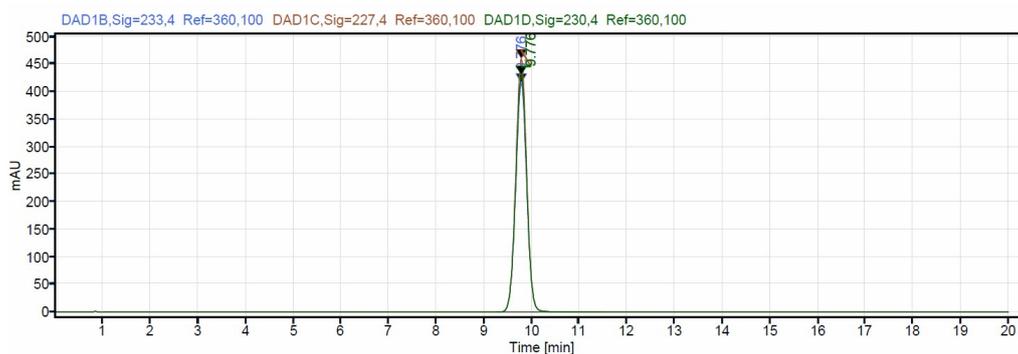
RT [min]	Type	Width [min]	Area	Height	Area%	Name
9.993	BB	2.37	7069.52	472.70	100.00	
		Sum	7069.52			

Figura Anexo II.5. Muestra cromatograma ensayo precisión del método para la solución problema (concentración al 100 %)

# Single Injection Report



**Data file:** 2021-09-22 23-26-19+01-00-80-r001.dx  
**Sequence Name:** CA20210920\_CQ87CQ872021-09-20 09-51-59+01-00  
**Project Name:** CARBAMAZEPINA  
**Sample name:** Mostra Rob 1 - Ona  
**Operator:** SYSTEM  
**Instrument:** CQ87  
**Injection date:** 2021-09-22 23:27:05+01:00  
**Inj. volume:** 5.000  
**Location:** P2-A4  
**Acq. method:** CARBAMA1.amx  
**Type:** Sample  
**Processing method:** GC\_LC Area Percent\_DefaultMethod.pmx  
**Sample amount:** 0.00  
**Manually modified:** None



Signal: DAD1B,Sig=233,4 Ref=360,100

RT [min]	Type	Width [min]	Area	Height	Area%	Name
9.776	BB	2.18	6696.88	415.88	100.00	
		Sum	6696.88			

Signal: DAD1C,Sig=227,4 Ref=360,100

RT [min]	Type	Width [min]	Area	Height	Area%	Name
9.776	BB	2.25	7414.59	459.99	100.00	
		Sum	7414.59			

Signal: DAD1D,Sig=230,4 Ref=360,100

RT [min]	Type	Width [min]	Area	Height	Area%	Name
9.776	BB	2.18	6926.15	430.09	100.00	
		Sum	6926.15			

Figura Anexo II.6. Muestra cromatograma ensayo robustez para la modificación de la longitud de onda (concentración al 100 %)