



## DISEÑO DE LA DISOLUCIÓN, FORMULACIÓN SIMPLIFICADA Y MANUFACTURA PRODUCTIVA DE UN COMPRIMIDO RECUBIERTO CON UN PRINCIPIO ACTIVO DE BAJA DOSIS, CLASE III.

### AUTORES

Sandoval, Plinio;  
Equipo de Innovación Centrada en el Cliente. Colorcon Colombia, Bogotá, Colombia.

### INSTITUCIÓN / ES

Colorcon Colombia, Bogotá, Colombia.

### INTRODUCCIÓN

El Apixabán es un inhibidor selectivo del factor Xa de la coagulación humana, clasificado como un compuesto BCS clase III (alta solubilidad/baja permeabilidad). Desde el punto de vista de seguridad industrial y seguridad y salud en el trabajo, el Apixabán se considera potente debido a su índice de exposición ocupacional de banda 4 (8,3  $\mu\text{g}/\text{m}^3$ ). Debido a su dosis baja y la necesidad de emplear el activo en estado micronizado para promover la uniformidad de contenido y la disolución, el desarrollo de la formulación y su manufactura son un desafío y requiere técnicas de manufactura complejas.

### DESARROLLO

Se desarrollaron diecisiete formulaciones prototipo (F1-F17) en las etapas de cribado y optimización, utilizando diferentes proporciones de diluyentes y métodos de manufactura:

- Excipientes: lactosa anhidra, celulosa microcristalina 102, almidón de maíz parcialmente pregelatinizado, almidón de compresión directa, croscarmelosa sódica, lauril sulfato de sodio, estearato de magnesio.
- Proporción de diluyentes: (i) etapa cribado: 55:45, (i) etapa optimización: 85:15
- Fabricación: Compresión Directa (DC), Granulación Seca (DG), Granulación Húmeda (WG)
- Método de disolución: HCl 0,01 M, 500 mL, 37°C, paleta USP a 75 rpm.

### RESULTADOS

Etapa de cribado (F1–F9): todos los prototipos mostraron un perfil de disolución más lento comparado con el producto comercial. Todos mostraron un comportamiento de erosión más lento, a pesar de tener una composición similar, los métodos de granulación no mostraron ventajas al compararse con la compresión directa, ni en la disolución ni en la uniformidad de contenido

Etapa de cribado (F10–F17):

- La proporción lactosa: excipiente a base de almidón de 85:15 resultó en un perfil de compresibilidad robusto (resistencia a la tracción  $\geq 2$  MPa).
- F12 (almidón de maíz parcialmente pregelatinizado) y F15 (almidón para compresión directa) demostraron una buena similitud en la disolución con el producto comercializado, con y sin recubrimiento de película.
- Valores de similitud  $f_2$  (estándar FDA 50-100):
  - F12 – recubierto con un sistema de recubrimiento de película a base de PVA totalmente formulado, diseñado para protección contra la humedad en comprimidos farmacéuticos: 77,4
  - F15 – recubierto con un sistema de recubrimiento de película a base de PVA totalmente formulado, diseñado para protección contra la humedad en comprimidos farmacéuticos: 74,6
- Todas las formulaciones cumplieron con la uniformidad de contenido ( $AV < 15,0$ ).
- No fue necesario añadir superdesintegrante en las formulaciones optimizadas finales.

### CONCLUSIÓN

Se desarrolló con éxito una formulación simplificada y robusta de comprimidos recubiertos de Apixabán 5 mg IR utilizando compresión directa con excipientes a base de almidón modificado. Tanto el almidón de maíz parcialmente pregelatinizado como el almidón de compresión directa demostraron un rendimiento eficiente al igualar el perfil de disolución del producto comercializado y garantizar la uniformidad de contenido, los sistemas de recubrimiento de película a base de PVA no tuvieron ningún efecto en la liberación del Apixabán.