



product with a national formulation and process, an excellent quality and security for the treatment of so serious illness. During the development of the investigation were designed a total of nine formulations, all elaborated by the method of humid granulation, the influence in the quality of two agglutinative agents were examined, also of two excipients of direct compression, as well as two solvents and variations in content of glidants and lubricants. The formulation selected as better, used PVP K-40, in alcoholic solution and encompress, besides the other excipients. With the selected formula three lots were elaborated to scale pilot of oblong tablets of blue color, had with a polycoat hidrosoluble YS 1 – 7003 film, they demonstrated they demonstrated excellent physical-mechanical and technological properties

**Key words:** darunavir, antiretrovirals, HIV, tablets

## INTRODUCCIÓN

El virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) es el agente causal del síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA). El virus causante de la enfermedad fue aislado por primera vez en 1983 por Barre-Sinoussi en el laboratorio de Luc Montagnier (1). La infección por VIH se caracteriza por una destrucción masiva del sistema inmunitario siendo su principal diana de infección los linfocitos CD4+.

En la actualidad la infección por el VIH/SIDA es considerada una pandemia (2). El número de personas que viven con el VIH aumenta cada año a pesar del esfuerzo que realizan diferentes organizaciones a nivel internacional y nacional para prevenir la transmisión y controlar la infección. Según cifras expuestas por el Programa Conjunto de las Naciones Unidas sobre el VIH/SIDA (Onusida) y publicadas por la Organización Mundial de la Salud (OMS) en el 2017, se estima que hasta el 2016 existían 36,7 millones de personas infectadas por VIH; 35,0 millones habían fallecidos por esta enfermedad desde 1983 y 20,9 millones de personas tenían acceso a la terapia antirretroviral (TAR) en junio de 2017. En Cuba, hasta diciembre de 2017 se estimó un total de 28 302 casos de VIH y el total de fallecidos 5 019, el sexo masculino es el más afectado y representa el 80% del total de casos de la epidemia (3).

Los fármacos antirretrovirales (ARV) utilizados para tratar la infección por VIH, pueden ralentizar o prevenir el daño al sistema inmunitario. La terapia antirretroviral (TAR) está compuesta por combinaciones de tres o más ARV que logran disminuir la carga viral (CV) a niveles indetectables, aumentar el número de linfocitos T-CD4+ (LT-CD4+), disminuir significativamente la incidencia de enfermedades oportunistas, con un impacto notable en la disminución de la mortalidad y un aumento de la calidad de vida (4, 5).

Darunavir es un fármaco antirretroviral de uso sistémico. Se emplea para el tratamiento de la infección por el Virus de la Inmunodeficiencia Humana de tipo 1 (VIH-1) co-administrado con ritonavir y con otros agentes antirretrovirales (6). Se trata de un inhibidor de la proteasa del virus de inmunodeficiencia humana (VIH-1) (7)(11)(12)

El objetivo del presente trabajo consistió en la elaboración de una fórmula y proceso de elaboración de tabletas de darunavir, 800 mg, proceso complejo por la alta dosis necesaria, escasa solubilidad acuosa y sabor desagradable de este compuesto, por lo que se decidió su elaboración en forma de tabletas oblongas revestidas.

### MATERIALES

Durante la búsqueda de la formulación idónea de los comprimidos de Darunavir 800 mg se emplearon diferentes materias primas como se indican en la tabla I.

**Tabla I. Materias primas utilizadas en el estudio**

<b>Materia primas</b>	<b>Código de muestreo</b>	<b>Proveedor/País</b>
<b>Darunavir Etanolato</b>	MP-201707047	BDR Pharmaceuticals, India
<b>Celulosa Microcristalina pH 101</b>	GI-17160995	Blanver, Brasil
<b>Sodio Almidón Glicolato (Explotab)</b>	MN-22021806025	Blanver, Brasil
<b>Fosfato de Calcio Dibásico Anhidro (Emcompress)</b>	MN-21081706036	Budehein, Alemania
<b>Polivinilpirrolidona PVP K-25</b>	MN-26511710028	Basf, Alemania
<b>Polivinilpirrolidona VA-64</b>	MN-26551804009	Basf, Alemania
<b>Polivinilpirrolidona PVP K-90</b>	MN-26601804008	Basf, Alemania
<b>Alcohol Isopropílico</b>	L-K 37993034750	Merck, Alemania
<b>Dióxido de Silicio Coloidal (Aerosil)</b>	MN-21511710034	Evonik, Alemania
<b>Estearato de Magnesio</b>	GI-60450839	Nikita, India

Junio

<b>Etanol</b>	N/P	CIDEM, Cuba
<b>Agua desionizada</b>	N/P	CIDEM, Cuba
<b>Polycoat YS 1- 7003</b>	L-1205001P4	Asprius, Argentina
<b>Azul # 2 Indigotina Lake (30 – 36 %)</b>	MN-20031708034	Proquimac, España

En la investigación se utilizó como sustancia de referencia química de trabajo Darunavir Etthanolate WS (Hetero Labs Limited, India). Todos los reactivos empleados tenían calidad analítica y se encontraban identificados con sus códigos de muestreo y país de origen.

#### Equipos

Todos los equipos utilizados fueron declarados aptos para el uso y calibrados por la Oficina Nacional de Normalización (ONN), los cuales se relacionan a continuación: Vibrador de tamices Retsch. Alemania. Balanza analítica Mettler PM100. Suiza. Balanza técnica Sartorius Combies. Alemania. Balanza termogravimétrica Sartorius LP-16. Alemania. Embudo de cristal sin vástago. Soporte universal. Mezclador-Granulador Zanchetta Roto.Jr. Italia. Friabilómetro-Abrasómetro Pharmatest. Alemania. Máquina troqueladora Ronchi. Italia, de 8 estaciones, Micrómetro digital Mitutoyo MDC-25S. Japón. Durómetro Electrolab EH-01P. Alemania. Lecho Fluidizado Glatt. Alemania. Bombo de revestimiento Glatt GMPC-1. Alemania. Disolutor Hanson Research SR8PLUS. Estados Unidos de América. Desintegrador Erweka. Alemania. Baño ultrasónico RETOMED SAKURA-US5E. Cuba. Detector UV KNAUER Smartline. Alemania. Cromatógrafo líquido de alta resolución (HPLC) KNAUER Smartline. Alemania. Medidor de densidad Pharmatest Touch. Alemania.

#### Ensayos preliminares

Se utilizó un método de elaboración mediante granulación por vía húmeda, analizándose la influencia de los agentes aglutinantes y de los solventes empleados para la humectación de la masa de polvo en el tiempo de desintegración y en las propiedades físico - químicas de las tabletas. Igualmente fueron estudiados diferentes rellenos y adyuvantes de la compresión. La composición cualitativa de las variantes ensayadas, se muestra en la tabla II.

**Tabla II. Composición cualitativa de las variantes tecnológicas ensayadas**

Composición	Ensayos								
	1	2	3	4	5	6	7	8	9
<b>Darunavir Etanolato</b>	X	X	X	X	X	X	X	X	X
<b>Celulosa Microcristalina 101</b>	X	X	X	-	-	-	-	-	-
<b>Sodio Almidón Glicolato</b>	X	X	X	X	X	X	X	X	X
<b>Encompress</b>	-	-	-	X	X	X	X	X	X
<b>PVP K-25</b>	X	X	X	X	-	-	-	-	-
<b>PVP K-90</b>	-	-	-	-	X	X	X	X	X
<b>Agua desionizada</b>	X	X	X	X	X	-	-	-	-
<b>Etanol</b>	-	-	-	-		X	X	X	X
<b>Aerosil</b>	X	X	X	X	X	X	X	X	X
<b>Estearato de Magnesio</b>	X	X	X	-	-	-	X	X	X

**Métodos de ensayo**

Se realizaron las siguientes determinaciones a los granulados:

Densidades

***Densidad aparente de vertido***

A través de un método volumétrico, se pesaron 100g del principio farmacéuticamente activo y se vertieron en probetas de 250mL de capacidad. Posteriormente se midió el volumen que ocupó el componente farmacéutico activo por caída libre (13).

El cálculo se realizó sobre la base de tres réplicas utilizando la siguiente expresión:

$$d_{vertido} = \frac{masa}{Volumen}$$



0,785: factor constante asociado al equipo.

d: diámetro del orificio de salida (cm).

t: tiempo que demora en caer el polvo (s).

### **Ángulo de reposo**

En este ensayo se utilizó el mismo dispositivo empleado en la determinación de la velocidad de flujo. Se pesaron 100g del IFA y se colocaron en el embudo, tapando el orificio de salida. Posteriormente se destapó el orificio y se determinó el mayor ángulo que forma la masa de polvo o cono sobre la superficie plana (13).

El cálculo se realizó sobre la base de tres réplicas y se determinó mediante la siguiente expresión:

$$\tan\theta = \frac{\text{cateto opuesto (c.o)}}{\text{cateto adyacente (c.a)}}$$

### Índice de Carr

La relación entre las densidades aparentes (de vertido y por asentamiento) se conoce como el índice de Carr (IC) o de Compresibilidad. Carr manifestó que mientras más se compacte un polvo, más pobre serán sus propiedades de flujo. Para el cálculo se realizaron tres réplicas empleándose la siguiente expresión:

$$IC = [(da - dv)] * 100\% / da$$

Se considera que los polvos con un índice de Carr menor al 18% tienen un buen flujo y los que presentan un IC < 15% tienen un flujo excelente (14).

### Índice de Haussner

La relación densidad del granulado consolidado y la densidad del granulado vertido, conocida como índice de Haussner (IH); está relacionada con la fricción interparticular; mientras más elevado sea este valor, menor será el flujo de los polvos. El criterio de evaluación se muestra en la tabla V.

**Tabla V. Comportamiento de la fluidez según los valores del índice de Haussner**

Índice de Haussner	Fluidez
Menor de 1,25	Correcta
Mayor de 1,5	Deficiente

El cálculo se realizó sobre la base de tres réplicas mediante la siguiente expresión (14):

$$\text{Índice de Hausner} = da/dv$$

#### Análisis granulométrico

Para este ensayo se pesaron 100g de polvo seco, haciéndolos pasar por un juego de tamices de diferentes diámetros de poro (1,250; 1,000; 0,800; 0,630; 0,500; 0,250; 0,125; 0,063; 0,045 mms) y un colector, colocados en orden decreciente de abertura de malla y previamente tarados. Los tamices fueron colocados en un vibrador Retsch durante 15 minutos a una intensidad del 40% en la escala del equipo. Transcurrido este tiempo, se pesaron los tamices nuevamente para calcular la fracción de polvo retenida en cada uno. El cálculo se realizó sobre la base de tres réplicas y el diámetro medio de partícula utilizando la siguiente expresión (13):

$$d = \sum \frac{d_1 m_1}{N}$$

Donde:

d: diámetro medio de las partículas (mm).

d<sub>1</sub>: diámetro medio entre el tamiz que lo retiene y el inmediato superior (mm).

m<sub>1</sub>: masa retenida en cada tamiz (g).

N: masa total retenida (g).

#### Propiedades Organolépticas

En la evaluación de las propiedades organolépticas se tomó una masa de granulados de forma aleatoria. Mediante una inspección visual se determinó la apariencia de los mismos. Se observó el color determinando la tonalidad y uniformidad de los granulados en toda la masa.

#### Humedad

La determinación se realizó mediante la evaporación del líquido remanente en el granulado y la expresión de la pérdida de peso en por ciento. Se utilizó una balanza termogravimétrica infrarroja, marca Sartorius, modelo LP-16, e

El proceso de compresión de los granulados se efectuó en una máquina compresora rotativa Ronchi de ocho estaciones, utilizando punzones oblongos de 20 x 9.5 mm. La formulación se realizó para obtener una masa de 1100 mg de tabletas, que cumplieran los parámetros que se muestran en la tabla III.

**Tabla III: Parámetros establecidos para la obtención de las tabletas Darunavir 800mg**

Parámetros establecidos	
<b>Altura</b>	9.0 mm ± 0,2 mm
<b>Dureza</b>	14 ± 2 Kgf
<b>Friabilidad</b>	< 1%
<b>Desintegración</b>	No más de 15 minutos en agua

A los núcleos obtenidos se les determinaron Las propiedades físico-mecánicas y tecnológicas siguientes:

**Masa Promedio**

Se pesaron 20 tabletas individualmente, en balanza analítica Mettler modelo P-100, de sensibilidad 0,1 mg. A los valores obtenidos se les determinó la media aritmética y el coeficiente de variación. (13)

**Altura**

Se tomaron 20 tabletas y a cada una, se le midió la altura con un micrómetro digital Mitutoyo, de sensibilidad 0,01 mm. A los resultados obtenidos se les determinó la media aritmética y el coeficiente de variación. (13).

**Resistencia diametral a la fractura (Dureza)**

Determinada mediante de un Durómetro Electrolab modelo EH-01P, se determinó la resistencia a la fractura por compresión diametral (dureza) a 20 tabletas seleccionadas aleatoriamente. Con estos datos se determinó la media aritmética y el coeficiente de variación. (8).

**Friabilidad**

Se tomó un peso equivalente a 6 g de los comprimidos y se colocaron en un friabilómetro de la firma Pharmatest, durante 4 minutos a una velocidad de 25 rpm. Transcurrido este tiempo, se desempolvaron y se pesaron nuevamente. El ensayo se hizo por triplicado. (13)

**Abrasividad**

Las tabletas se colocaron en un abrasómetro, de la firma Pharmatest. Procediéndose igual que en el acápite anterior. (13)



**Tabla IV. Cantidad de solución de recubrimiento para una tableta**

<b>Componentes</b>	<b>Cantidad</b>
<b>Polycoat YS 1-7003</b>	32,5875 mg
<b>Azul # 2 Indigotina Lake (30-36%)</b>	0,4125 mg
<b>Etanol</b>	330,0 µL

**Elaboración de tres lotes a mayor escala.**

Con el fin de medir la reproducibilidad de la formulación y proceso diseñados y de ser positivos los resultados, utilizarlos en un posterior estudio de estabilidad se realizaron tres lotes de 3 Kg cada uno, siguiendo el mismo método de fabricación con el que se realizó el diseño. Las tabletas revestidas fueron envasadas en frascos plásticos de Polietileno de Alta Densidad (PEAD) formato F10 con 30 tabletas.

**Análisis microbiológico**

A las tabletas elaboradas en los tres lotes a mayor escala, se les realizó un análisis microbiológico El mismo consistió en sembrar las muestras del producto terminado, tabletas revestidas de Darunavir 800 mg, en los medios de cultivos específicos para la determinación del conteo total de microorganismos aerobios visibles y para la identificación de las especies de microorganismos.

El conteo de hongos se realizó por el método de placa vertida y el conteo de bacterias por el método de tubos múltiples Además, se efectuó el aislamiento e identificación de los microorganismos que aparecen en los límites por técnicas microbiológicas convencionales.

**Criterios de aceptación:**

- Conteo total de Bacterias ≤ 1000 UFC/g.
- Conteo total de Hongos ≤ 100 UFC/g.
- No enterobacterias.
- No Pseudomona aureoginosa.
- No Staphylococcus aureus.
- No Candida Sp (8)

**RESULTADOS**

El Ingrediente Farmacéuticamente Activo (IFA) fue analizado previamente (8), quedando demostrada la buena calidad del IFA utilizado, desde el punto de vista químico.

En las Tablas V y VI, se muestran los resultados de las propiedades físico - químicas y tecnológicas de los granulados obtenidos en los ensayos preliminares.

**Tabla V. Propiedades físico-químicas y tecnológicas de los granulados ensayados.**

Índice	Ensayos					Límites
	1	2	3	4	5	
Propiedades Organolépticas	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple	Granulado de color blanco, libre de partículas extrañas.
Densidad aparente de vertido (g/cm <sup>3</sup> )	0,50 ± 0,00	0,43 ± 0,00	0,43 ± 0,00	0,44 ± 0,01	0,46 ± 0,00	0,40 – 0,70
Densidad aparente de asentamiento (g/cm <sup>3</sup> )	0,58 ± 0,01	0,52 ± 0,00	0,56 ± 0,02	0,53 ± 0,01	0,57 ± 0,00	0,50 – 0,80
Índice de Haussner	1,17 ± 0,02	1,21 ± 0,03	1,30 ± 0,03	1,19 ± 0,05	1,24 ± 0,00	< 1,25
Índice de Carr (%)	14,48 ± 1,32	17,07 ± 2,05	23,02 ± 2,07	16,23 ± 3,31	19,21 ± 1,42	< 18 % - Buen flujo
Velocidad de flujo (g/cm <sup>2</sup> s)	11,22 ± 0,22	10,86 ± 0,31	10,17 ± 0,24	11,45 ± 0,30	10,71 ± 0,43	≥ 7,00
Ángulo de reposo (°)	31,65 ± 0,42	34,51 ± 0,81	31,80 ± 0,61	32,63 ± 0,23	32,9 ± 0,80	≤ 30
Diámetro medio de Partículas (mm)	0,48 ± 0,02	0,41 ± 0,08	0,61 ± 0,05	0,41 ± 0,10	0,63 ± 0,04	0,30 – 0,60
Humedad (%)	0,80 ± 0,22	1,05 ± 0,15	1,20 ± 0,12	1,13 ± 0,07	1,57 ± 0,19	1,00 – 2,00

En las primeras cuatro formulaciones se empleó como aglutinante el PVP K-25. Las dos primeras formulaciones ensayadas resultaron bastante similares en composición, diferenciándose solamente

en un incremento del aerosil en la segunda formulación, en la fase externa y una disminución del almidón glicolato en esta misma fase, los resultados con ambas formulaciones fueron bastante satisfactorios, ya que como se observa en la tabla V, solamente no cumplieron ambas con el límite establecido para el ángulo de reposo, pero de acuerdo a los resultados generales obtenidos, que no concuerdan en ningún caso con los valores alcanzados para la determinación de la Velocidad de Flujo, prueba más exacta que esta y la observación práctica en que se pudo contactar la fluidez de todos los granulados elaborados, se llega a la conclusión que se debía descartar esta prueba para el análisis discriminatorio entre granulados, la variante 1, a su vez presentó una menor humedad residual, lo que evidentemente se debió a que se igualaron los tiempos de secado y la temperatura en el lecho fluidizado, pero las condiciones de humedad relativa ambiental, no fueron las mismas entre los dos días. Se diseñó una tercera formulación incrementando la masa, (1100 mg), mediante el incremento ligero de la cantidad de celulosa microcristalina, reconocido excipiente de compresión directa, pero de pequeño tamaño de partícula y baja fluidez así como la disminución del contenido de Explotab en la fase externa, incrementándose proporcionalmente en la fase interna de la formulación. En la cuarta formulación, se disminuyó en un 1% la cantidad de aglutinante (PVP K-25), incrementándose en el mismo porcentaje el desintegrante en fase interna, incorporándose en la misma proporción Encompress, como excipiente de compresión directa, en fase externa solo se adicionó el Aerosil como deslizante. Las propiedades físico-químicas y tecnológicas de estos granulados fueron adecuadas. La formulación 5 se asemeja a la 4, pero se distingue sustancialmente en que la aglutinación se llevó a cabo utilizando PVP K-90 en la misma proporción que el PVP K- 25, el Explotab se adicionó en ambas fases con un incremento general del 1 %, mientras que el Aerosil se disminuyó en un 1%, este último aspecto se vio reflejado en una ligera disminución de la fluidez. A partir de la formulación 6, se decidió variar la condición de solución acuosa del aglutinante por solución alcohólica, utilizando el propio PVP K-90, esta fue la única diferencia establecida entre las formulaciones 5 y 6, por lo cual existe bastante similitud entre sus propiedades físico-químicas y tecnológicas. En la formulación 7, se disminuye prácticamente a la tercera parte la presencia de Encompress y se completa la lubricación con estearato de magnesio, solo se observa en la tabla VI, un ligero empobrecimiento en lo referente a las propiedades de flujo y compresibilidad. Las formulaciones 8 y 9 son idénticas en composición, realmente fue un mismo granulado, dividido en dos partes para someterlos posteriormente a fuerzas de compresión diferentes, de ahí los resultados tan semejante que aparecen reportados en la Tabla VI. Solamente se diferenciaban de la formulación 7 en un mayor contenido de Encompress. No hubo cambios significativos entre las propiedades físico-químicas y tecnológicas de las últimas tres formulaciones.

**Tabla VI. Propiedades físico-químicas y tecnológicas de los granulados ensayados (Continuación).**

Índice	Ensayos				Límites
	6	7	8	9	
Propiedades Organolépticas	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple	Granulado de color blanco, libre de partículas extrañas.
Densidad aparente de vertido (g/cm <sup>3</sup> )	0,45 ± 0,05	0,46 ± 0,03	0,42 ± 0,01	0,44 ± 0,06	0,40 - 0,70
Densidad aparente de asentamiento (g/cm <sup>3</sup> )	0,58 ± 0,04	0,59 ± 0,05	0,57 ± 0,02	0,56 ± 0,01	0,50 – 0,80
Índice de Haussner	1,25 ± 0,00	1,29 ± 0,00	1,29 ± 0,01	1,28 ± 0,00	< 1,25
Índice de Carr (%)	19,96 ± 0,15	22,29 ± 0,18	22,77 ± 0,37	22,54 ± 0,12	< 18 % - Buen flujo
Velocidad de flujo (g/cm <sup>2</sup> s)	10,11± 0,20	9,33 ± 0,41	10,01 ± 0,08	10,07 ± 0,11	≥ 7,00
Ángulo de reposo (°)	42,43 ± 1,16	42,05 ± 0,91	41,12 ± 1,15	40,82 ± 0,73	≤ 30
Diámetro medio de Partículas (mm)	0,59 ± 0,12	0,50 ± 0,14	0,48 ± 0,16	0,51± 0,02	0,30 – 0,60
Humedad (%)	1,91± 0,21	1,41 ± 0,24	1,73 ± 0,19	1,70 ± 0,23	1,00 – 2,00

**Parámetros físico - mecánicos y tecnológicos medidos a los núcleos obtenidos**

Una vez concluido el análisis de los granulados obtenidos, se procedió a la compresión de los mismos en una máquina Ronchii rotativa de 8 estaciones, utilizando punzones oblongos de 20 x 9,5 mm, fijando la presión de compresión y la velocidad de rotación para que estas dos variables no influyeran en el análisis de las propiedades físico – mecánicas y tecnológicas de los núcleos que se obtendrían.

En las Tablas VII y VIII, se reportan los valores de las propiedades mencionadas para cada una de las variantes de formulación ensayadas

Las cuatro primeras variantes resultaron totalmente inadecuadas, ya que en la primera el granulado no fluyó y en las otras tres las tabletas laminaron. Estas variantes tenían como fundamental factor común, la utilización del PVP K – 25 como aglutinante, que demostró no ser adecuado, para este medicamento, por lo que a partir de la formulación 5 se sustituyó este por PVP K-90.

Los núcleos obtenidos a partir de la formulación 5, presentaron mejores propiedades, aunque aún no las deseadas, obsérvese que la dureza de la formulación 5, quedó muy por debajo de la deseada, para una tableta que va a someterse a un proceso de alto compromiso para su resistencia mecánica como lo es el revestimiento, por lo que el resto de las propiedades no se determinaron, al no cumplir de partida con la dureza.

**Tabla VII: Resultados de la evaluación de los núcleos de las formulaciones ensayadas.**

Índice	Ensayos					Límites
	1	2	3	4	5	
Masa promedio (mg)	-----	1007 ± 5,42	1108 ± 10,48	1121 ± 14,,28	1106 ± 19,48	1045 – 1155
Altura (cm)	No se realizó	No se realizó	No se realizó	No se realizó	No se realizó	
Dureza (kgF)	No se realizó	8 ± 0,42	8 ± 0,09	8 ± 0,22	5 ± 0,32	8.0 ± 1
Friabilidad (%)	No se realizó	No se realizó	No se realizó	No se realizó	No se realizó	
Abrasividad (%)	No se realizó	No se realizó	No se realizó	No se realizó	No se realizó	
Tiempo de Desintegración (min)	El granulado no fluyó	Laminaron las tabletas	No cumplió	No cumplió	6,2 min	≤15
Observaciones	El granulado no fluyó	Laminaron las tabletas	Laminaron las tabletas	Laminaron las tabletas	-	

En la Tabla VIII, se presentan los valores de las propiedades físico-mecánicas y tecnológicas de los núcleos compactados a partir de las formulaciones 6, 7, 8 y 9.

-----

Se puede observar que los núcleos comprimidos a partir de las variantes 6, 7 y 8 presentaron durezas muy semejantes, pero por debajo de los límites deseados, quedando a su vez las tabletas con defectos de estructura como se reporta en las observaciones por lo que no se les determinaron las propiedades de altura y porcentos de pérdida en peso por friabilidad y abrasividad. Ya los valores de las propiedades físico-mecánicas y tecnológicas de los núcleos comprimidos con la variante 8, resultaron bastante satisfactorios, no obstante, en búsqueda de una mayor resistencia mecánica en la variante 9 se incrementó la presión de compresión, lográndose alcanzar excelentes valores de dureza y muy bajas pérdidas de peso por friabilidad y abrasividad, sin que se incumpla con el límite establecido para el tiempo de desintegración.

**Tabla VIII: Resultados de la evaluación de los núcleos de las formulaciones ensayadas.**

Índice	Ensayos				Límites
	6	7	8	9	
Masa promedio (mg)	1100 ± 16,08	1121 ± 12,34	1101± 18,29	1115 ± 17,03	1045 - 1155
Altura (cm)	No se realizó	No se realizó	9,03	8,82	8,8 -9,2
Dureza	10,7	10,5	10,5	14,2	12,0 ± 16,0
Friabilidad (%)	No se realizó	No se realizó	0,42	0,12	<1
Abrasividad (%)	No se realizó	No se realizó	0,16	0,03	<1
Tiempo de Desintegración (min)	7,6 min	3 min	7,5	13,0	≤15
Observaciones	Tabletas con rayaduras y bordes dañados.	Algunas tabletas con bordes dañados	-	-	-

El estudio de las diferentes variantes de formulación, se complementó con la evaluación química de los núcleos elaborados, cuyos resultados se muestran en la Tabla IX, donde se reportan solo los datos correspondientes a las variantes 7, 8 y 9, que habían resultado las mejores.

**Tabla IX. Evaluación química de los núcleos comprimidos con las formulaciones 7, 8 y 9**

Parámetros	Ensayos			Límites
	7	8	9	
<b>Valoración (%)</b>	109.01	101.79	101.79	Debe encontrarse entre un 95,0 a un 105,0 % de Darunavir en las tabletas.
<b>Disolución (%)</b>	<b>Cumple</b>	<b>Cumple</b>	<b>Cumple</b>	La cantidad disuelta de Darunavir, en cada tableta (Q) no debe ser menos del 75 %, en el tiempo de duración del ensayo de disolución.
<b>Uniformidad de contenido (%)</b>	109.01 DSR = 3,6	100.97 DSR = 2,9	100.97 DSR = 2,8	85,0 – 115,0% DSR ≤ 6,0

Como se puede observar en la tabla IX, todos los resultados se encontraban dentro de los límites deseados y establecidos en la USP 40 de los Estados Unidos de América, demostrando que químicamente las tres variantes cumplían, no obstante, el análisis integral de las formulaciones elaboradas, brindaba un resultado favorable a la selección y escalado de la variante 9 para continuar los estudios correspondientes, y por tanto fue la seleccionada. De la misma se elaboraron 3 lotes pilotos, cada uno por 3 kg de masa total, designados como 19001, 19002 y 19003. A esos lotes pilotos igualmente se les evaluaron sus propiedades físico-mecánicas y tecnológicas, cuyos resultados se reportan en la Tabla X.

Un análisis de los datos alcanzados, permitió fácilmente observar que se alcanzaron excelentes resultados para todos los parámetros estudiados. A su vez, existió una alta coincidencia de los resultados entre los lotes elaborados, manifestándose la elevada reproducibilidad que se obtenía en los mismos.

### **Propiedades físico-mecánicas y tecnológicas de las tabletas revestidas**

La evaluación de la calidad tecnológica alcanzada en estas tabletas, puede ser analizada a través de los resultados que se reportan en la tabla XI.

**Tabla X: Determinación de las propiedades físico-mecánicas, tecnológicas y químicas de los núcleos de los ensayos a mayor escala.**

Parámetros	Lotes			Límites
	19001	19002	19003	
<b>Masa Promedio (mg)</b>	1093,5 ± 25,5	1092,8 ± 28,8	1110,4 ± 13,4	1045,0 – 1155,0
<b>Altura (mm)</b>	8,74± 0,06	8,75 ± 0,09	8,89 ± 0,09	8,80 – 9,20
<b>Dureza (kgf)</b>	12,67 ± 0,33	12,60 ± 1,40	12,10 ± 1,90	12,00 – 16,00
<b>Friabilidad (%)</b>	0	0,06	0,05	< 1
<b>Abrasividad (%)</b>	0,03	0,03	0,05	< 1
<b>Desintegración (min)</b>	14	14	13	< 30

<b>Características Organolépticas</b>	Responde	Responde	Responde	Tabletas oblongas de color blanco
<b>Identificación</b>	Responde	Responde	Responde	El tiempo de retención de la muestras debe coincidir con el de la sustancia de referencia química
<b>Disolución (%)</b>	83 81 82 96 85 91	87 86 88 94 88 91	92 90 97 98 94 96	La cantidad disuelta de Darunavir, en cada tableta (Q) no debe ser menos del 75 %, en el tiempo de duración del ensayo de disolución
<b>Uniformidad de contenido (%)</b>	X = 103,5 DSR = 1,2	X = 99,8 DSR = 0,9	X = 101,1 DSR = 1,2	85,0 – 115,0 % DSR ≤ 6,0
<b>Valoración (%)</b>	100,6	99,8	101,1	Debe encontrarse entre un 95,0 a un 105,0 % de Darunavir en las tabletas

**Tabla XI: Evaluación de las propiedades físico-mecánicas y tecnológicas de las tabletas revestidas**

Parámetros	Lotes			Límites
	19001	19002	19003	
<b>Masa Promedio (mg)</b>	1124,40 ± 23,60	1132,00 ± 29,00	1148,80 ± 25,81	
<b>Altura (cm)</b>	8,92 ± 0,13	8,93 ± 0,05	9,07 ± 0,05	
<b>Dureza (kgf)</b>	15,9 ± 1,9	15,9 ± 2,1	15,0 ± 2,5	
<b>Friabilidad (%)</b>	0	0	0	< 1
<b>Abrasividad (%)</b>	0	0	0	< 1
<b>Desintegración (min)</b>	15,30	16,25	15,00	< 30

En todos los lotes la resistencia mecánica de las tabletas fue superior a la de los núcleos, como era de esperarse después de llevarse a cabo un proceso de revestimiento, esto se pone de manifiesto con una mayor dureza y una prácticamente nula pérdida de peso por friabilidad y abrasividad, menor a la ya sumamente pequeña ostentada por los núcleos.

El tiempo de desintegración se incrementó algo, pero aún cumplía ampliamente con el límite establecido para esta prueba, por lo que se puede concluir que la cubierta hidrosoluble aplicada, no incidió negativamente sobre la biodisponibilidad del IFA en el sistema.

La evaluación de la calidad tecnológica de las tabletas ya revestidas fue completada mediante los análisis correspondientes de las mismas en los diferentes lotes elaborados. En la tabla XII se reportan los resultados alcanzados.

**Tabla XII. Resultados de la evaluación química, tecnológica y microbiológica de las tabletas revestidas.**

Parámetros	LOTES			Límites
	19001	19002	19003	
<b>Características Organolépticas</b>	Responde	Responde	Responde	Tabletas oblonga de color azul
<b>Identificación</b>	Responde	Responde	Responde	El tiempo de retención de la muestras debe coincidir con el de la sustancia de referencia química
<b>Disolución (%)</b>	88 92 88 85 84 86	85 83 89 81 82 84	97 83 94 82 80 94	La cantidad disuelta de Darunavir, en cada tableta (Q) no debe ser menos del 75 %, en el tiempo de duración del ensayo de disolución
<b>Uniformidad de contenido (%)</b>	X = 101,6 DSR = 1,0	X = 101,7 DSR = 1,2	X = 101,2 DSR = 1,1	85,0 – 115,0 % DSR ≤ 6,0
<b>Valoración (%)</b>	101,6	101,7	101,2	Debe encontrarse entre un 95,0 a un 105,0 % de Darunavir en las tabletas
<b>Conteo microbiológico</b>	Cumple	Cumple	Cumple	1000 bacterias por gramo, 100 hongos por gramo, no enterobacterias, no <i>Pseudomona aureoginosa</i> , no <i>Staphylococcus aureus</i> , no <i>Candida Sp.</i>

Se observa que las características organolépticas de las tabletas se correspondían totalmente con el diseño establecido, ya que se lograron elaborar tabletas oblongas de las dimensiones, masa y altura deseadas, de color azul, buena textura y acabado.



## DISCUSIÓN

El análisis de las 9 variantes de formulación elaboradas, demostró que los mejores resultados los presentaban las variantes 8 y 9, idénticas en composición. No se alcanzaron buenos resultados al emplearse el PVP- K25 en solución acuosa, como agente aglutinante, resultados que resultaron muy superiores con la sustitución de este por PVP K-90, es de resaltar que ya con este segundo aglutinante resultó mejor utilizar con disolvente etanol en vez de agua, lo que consideramos pueda deberse a la escasa solubilidad del Darunavir en agua y la menor polaridad del Etanol. No obstante, la mejor variante fue utilizar la formulación 9, pero comprimida con una presión superior a la que se comprimó la variante 8, ya que se elevó sustancialmente la resistencia mecánica de las tabletas, sin afectarse los resultados de los ensayos de desintegración y de disolución. Los tres lotes elaborados de esta variante a una escala superior, cumplieron con todos los requisitos de calidad exigidos para los núcleos, por lo que fueron sometidos a un proceso de revestimiento con una formulación hidrosoluble, del cual se obtuvo un producto que demostró buena reproducibilidad y calidad, para ser sometidos a los estudios de estabilidad necesarios para completar su posterior Registro de Medicamento,

## LITERATURA CITADA

1. Grandal, M. Características clínicas, virológicas e inmunológicas de los nuevos diagnósticos de infección por VIH en el área sanitaria de A Coruña en los últimos 10 años. Evolución clínica y respuesta al tratamiento antiretroviral (Tesis de Maestría en Asistencia e Investigación Sanitaria. A Coruña: Universidad de Da Coruña. 2014.
2. Delgado R. Características virológicas del VIH. Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica (Internet), 2011, 29 (1): 58-65. Disponible en <https://www.elsevier.es/es-revista-enfermedades-infecciosas-microbiologia-clinica-28-articulo-caracteristicas-virológicas-del-vih--S0213005X10004040> (consultado 5 de febrero del 2019).
3. [Unaids.org. \(Internet\) ONUSIDA. Hoja informativa. Últimas estadísticas sobre el estado de la epidemia de sida \(consultado 5 de febrero del 2019\) Disponible en: https://www.unaids.org/es/resources/tact-sheet](https://www.unaids.org/es/resources/tact-sheet)
4. [MINSAP](http://www.minsap.gov.cu). Dirección de registros médicos y estadísticas de salud. Anuario Estadístico de Salud 2028. La Habana, 2018.



5. [MINSAP](#). Dirección de registros médicos y estadísticas de salud. Anuario Estadístico de Salud 2029. La Habana, 2019.
6. Rubio, R; Rodríguez, V.; Llenas, J.; Fiorante, S.; Matarranz, M. Tratamiento de la infección por el VIH. Fármacos antiretrovirales. *Medicine*. (Internet) 2010, 10 (59) 4048-60. Disponible en <https://medicineonline.es/es-tratamiento-infección-por-el-vih-artículo> S0304541219701608 (consultado el 5 de febrero del 2019).
7. Lizano, F.; Domingo, P. Tratamiento ARV de la infección por VIH. *Medicinaonline Canadá*. (consultado el 7 de febrero del 2019) Disponible en <https://www.medicinasonlinecanada.com/druginfo:asp?drug=Prezista>.
8. [The United State Pharmacopeia. Convention 12601. United State Pharmacopeia. USP-35, NF-40. Ed. 2017](#)
9. [Moyle, G. Mechanism of HIV and nucleoside reverse Transcriptase Inhibidor injury to mitochondriae. Antivir Ther. \(Internet\). 2005, 10, 2, 47-52. Disponible en http://ncbi.nlm.nih.gov/m/pubmed/16152705. \(Consultado el 6 de febrero del 2019\)](#)
10. [Madruca, JV; Berger, D. ; McMurchie, M et al. Efficacy and safety of drunavir-ritonavir at 48 weeks in treatment- experienced., HIV infected patients in TITAN a randomised controlled phase III trial. Lancet 2017, 370 49-58.](#)
11. [Ortiz, R.; De Jesús, E.; Khiamiaou, H.; Veronin, E.; Van Lunzen, J. ; Andrade- Villanueva, J. et al. Efficacy and safety of darunavir-ritonavir versus iopinavir-ritonavir in treatment- native HIV-1 infected patients at week 48. AIDS. 2008, 22, 1389-97.](#)
12. [Augsburger, L.; Hoag, S.; Editors. Pharmaceutical Dosage Forms- Tablets. Manufactured and Process Control \(Vol. 3\) 3<sup>rd</sup> Ed. London CRC. Boca Ratón, Fla. 2009.](#)
13. Iraizoz, A.; Bilbao, O.; Barrios, M.A. Conferencias de Tecnología Farmacéutica II. Ed MES, 267 p. (1990)
14. [Vila Jato, J. Tecnología Farmacéutica. Formas Farmacéuticas. Vol.2. Síntesis, Madrid. 2001. Pag. 91-102](#)