

# FORMULACIÓN FARMACÉUTICA PARA LIBERACIÓN PROLONGADA DE BROMHIDRATO DE GALANTAMINA Y SU MÉTODO DE OBTENCIÓN

5

## CAMPO DE LA INVENCIÓN

La presente invención se encuentra relacionada con el campo tecnológico del tratamiento de los síntomas de la enfermedad de Alzheimer (EA), en particular, con el desarrollo de formulaciones farmacéuticas orales a base de bromhidrato de Galantamina.

## ANTECEDENTES DE LA INVENCIÓN

15 La Organización Panamericana de la Salud (OPS) define a la demencia como un síndrome crónico y progresivo, que desencadena el deterioro de la memoria, el pensamiento, el comportamiento e interfieren con la capacidad de la persona que la padece en realizar actividades de su cotidianidad (Organización Panamericana de la Salud, n.d.). La demencia puede ser clasificada como de tipo primario o sin causa conocida (como la enfermedad de Alzheimer o la demencia frontotemporal) y de tipo secundario, en el que la demencia sucede como consecuencia de un trastorno identificado (derivada de una infección, por ejemplo). Las demencias primarias se caracterizan por ser neurodegenerativas, siendo la enfermedad de Alzheimer una de las más prevalentes a nivel mundial entre un 10 y 30 % en personas mayores de 20 65 años, principalmente si son mujeres. Su progreso normal se desarrolla entre los 8 y 10 años, pudiéndose presentar un cuadro preclínico 20 años antes de la manifestación de los síntomas (López-Pousa & Garre-Olmo, 2007).

La enfermedad de Alzheimer se reportó por primera vez en el año 1907 por el neuropsiquiatra alemán Alois Alzheimer, quien realizó seguimiento médico a una 30 mujer con deterioro cognitivo, alucinaciones, delirios y problemas de habla hasta su muerte. Al realizar el estudio cerebral *post-mortem* identificó placas seniles y ovillos neurofibrilares, que en su momento fueron reportados como presencia de depósitos en el exterior y alrededor de las células nerviosas, y de bandas de fibra retorcidas dentro de las células nerviosas, respectivamente. Y estudios posteriores en 35 pacientes que experimentaron un deterioro progresivo de sus capacidades cognitivas, similares a la de la primera paciente reportada, mostraron el mismo comportamiento en el cerebro. Sin embargo, en pacientes que no presentaron deterioro, no se encontraban (Bondi et al., 2017).

40

Funciones vitales como respirar, caminar o responder ante una emergencia es posible gracias a la integración de la información que el cerebro recibe del mundo exterior. De forma coordinada el cerebro a través del sistema nervioso central y periférico procesan las señales y controlan los procesos corporales. Así como, es la

5 fuente principal de los pensamientos, las emociones y los recuerdos. El sistema nervioso central se compone por un conjunto de nervios y neuronas que transmiten señales entre diversas partes del cuerpo y son las principales células afectadas en el desarrollo de la enfermedad de Alzheimer. En su estado normal, las neuronas presentan proteínas transmembranales denominadas proteína precursora

10 amiloidea (APP, por sus siglas en inglés), cuyas funciones son conferir plasticidad a la neurona, permitir el crecimiento de las neuritas y estabilizar el proceso sináptico.

Funciones realizadas principalmente por la liberación del péptido beta amiloide ( $A\beta$ , por sus siglas en inglés), péptido de 36 a 43 aminoácidos que cumple con funciones

15 tales como la activación de quinasas, la protección contra estrés oxidativo, la regulación del transporte de colesterol, entre otras (Calderon-Garcidueñas & Duyckaerts, 2018; Dumery et al., 2001; Knopman et al., 2021; Lewis & Trempe, 2017; Querfurth & LaFerla, 2010).

20 El péptido  $A\beta$  se forma por cortes realizados por las enzimas secretasas  $\alpha$ ,  $\beta$  y  $\gamma$ , principalmente, y es liberado al medio extracelular e intracelular para realizar su acción. Una vez cumple su función es eliminado por macrófagos, astrocitos o microglía por mecanismo de fagocitosis o endocitosis, proceso conocido como vía no amidoligénica.

25 Sin embargo, se pueden presentar mutaciones en las enzimas secretasas, lo que altera el clivaje de la proteína APP y permite que se realicen cortes de los péptidos en sitios que no corresponden, dando origen a péptidos de tamaños más grande e insolubles, siendo los de 40 y 42 aminoácidos los más frecuentes y neurotóxicos, y

30 favoreciendo la acumulación de éstos. Todo esto desencadena un proceso de oligomerización y luego la polimerización de los péptidos hasta la formación de lo que se conoce como placas beta amiloides que al ser insoluble se empieza a acumular en la unión neurosináptica, bloquean los canales iónicos, alteran el funcionamiento normal de los mecanismos de señalización y sinapsis,

35 desencadenando vías de respuesta compensatorias como liberación de sustancias proinflamatorias y por último, la muerte neuronal (Calderon-Garcidueñas & Duyckaerts, 2018; Dumery et al., 2001; Knopman et al., 2021; Lewis & Trempe, 2017; Querfurth & LaFerla, 2010).

40 Ahora bien, dentro de las principales hipótesis que se desarrollan alrededor de esta enfermedad se encuentra la hipótesis colinérgica.

Esta es una de las hipótesis que intentan explicar la enfermedad de Alzheimer que más se ha estudiado y probado en ensayos biomoleculares y clínicos, y los tratamientos farmacológicos actuales se basan en sus hallazgos, en los que se ha encontrado correlación entre el déficit colinérgico (entre otros, disminución del neurotransmisor acetilcolina) y la pérdida de las capacidades cognitivas de los pacientes que padecen esta enfermedad, por lo que, basándose en la estructura y los mecanismos bioquímicos de la sinapsis se han desarrollado estrategias terapéuticas, tales como: precursores de acetilcolina, agonistas nicotínicos, liberadores de neurotransmisores, agonistas muscarínicos M1 o antagonistas muscarínicos M2 e inhibidores de acetilcolinesterasa (Craig et al., 2011; Pinto et al., 2011; Sugimoto, 2008).

Sin embargo, pese a los resultados de éxito de las estrategias de tratamiento empleadas para la enfermedad de Alzheimer también han sido limitadas. Todo esto, debido a que los fármacos utilizados son solo sintomáticos, que contrarrestan el defecto en la concentración de acetilcolina, con inhibidores de la acetilcolinesterasa (Bullock & Dengiz, 2005). Estos inhibidores como neostigmina, rivastigmina, galantamina, donepezil o tacrina entre otros, se asocian con efectos adversos gastrointestinales, como náuseas y vómitos, que generalmente conducen a la interrupción del tratamiento. La tacrina presenta una vida media corta haciendo que el paciente requiera de hasta cuatro administraciones por día, además, de tener que realizarse un análisis periódico de los niveles de enzimas hepáticas en sangre por su hepatotoxicidad (Jann et al., 2002).

En este contexto, los medicamentos de liberación modificada hacen parte de los grandes grupos de formas farmacéuticas más empleadas para la entrega de fármacos. Son sistemas complejos diseñados para controlar la velocidad y/o sitio de liberación del fármaco, alcanzando los perfiles de eficacia y seguridad deseados. Los comprimidos con esta naturaleza son ampliamente utilizados para el tratamiento de diversas enfermedades por su menor reporte de efectos adversos, mayor comodidad para el paciente y mejor rendimiento. Entre los más estudiados se encuentran las tabletas de liberación modificada, acelerada, diferida o retardada, y prolongada (Medicines Agency, 2014). Las formas farmacéuticas de liberación acelerada son aquellas que se disuelven instantáneamente en la cavidad bucal. No requieren de un medio líquido para iniciar su liberación, por lo que presentan una mayor facilidad en su administración.

Los medicamentos de liberación retardada o diferida se caracterizan por liberar el fármaco en un momento distinto a la administración, generalmente en el intestino delgado pasando por el estómago sin degradarse.

Este tipo de sistemas permite administrar medicamentos por vía oral que son inactivados por el pH del estómago o afectan la mucosa digestiva, sin prolongar su efecto terapéutico, entre los que se encuentran, por ejemplo, el diclofenaco, omeprazol y piroxicam.

5

Los sistemas de liberación prolongada liberan el fármaco a una velocidad constante, con el objetivo de reducir los cambios de concentración plasmática durante su administración, lo que conlleva menor incidencia de efectos adversos y mejora en la adherencia, (Ding, 1980; Ogueri & Shamblin, 2022; Patil et al., 2023). Los medicamentos tipo tableta de liberación prolongada pueden ser desarrollados empleando diferentes técnicas de vehiculización del fármaco, entre las más conocidas se destacan los sistemas controlados por membrana, osmóticos, de intercambio iónico, y matriciales.

10

15

Los sistemas osmóticos están diseñados para efectuar la liberación del fármaco a través de los principios del proceso de ósmosis, en el que las moléculas del solvente atraviesan una membrana semipermeable por un gradiente de concentración, lo que genera presión hidrodinámica dentro del comprimido y modula la administración del fármaco. Por lo que, la liberación va a estar mediada por la fuerza impulsora generada en la osmosis, independientemente de las propiedades fisicoquímicas del fármaco y demás excipientes (Ogueri & Shamblin, 2022).

20

25

Los sistemas reservorio o controlados por membrana modulan la liberación del fármaco por medio de la difusión de éste a través de una membrana permeable. A este tipo de membranas no les ocurren procesos como hinchazón o erosión para la liberación del activo, generalmente, por hidratación con los fluidos del tracto gastrointestinal, lo que permite el ingreso de solvente al núcleo del comprimido para disolverlo hasta alcanzar la concentración de saturación y por gradiente de concentración, difunde del interior al exterior. Por lo que, propiedades del material de la membrana como espesor y naturaleza afectan la velocidad de liberación (Doménech Berrozpe et al., 2008).

30

35

Los sistemas de intercambio iónico están constituidos, generalmente, por el entrecruzamiento de resinas con un complejo fármaco-contraión (resinato). Por lo que su liberación requiere de iones en solución, siendo las vías subcutánea, intramuscular y oral la de mayor elección. Además, su velocidad estará relacionada con el grado de entrecruzamiento del resinato, su tamaño particular, la afinidad resina-fármaco y las interacciones hidrófobas (Alfonso Zerquera et al., 2000). Ahora bien, existen diferentes sistemas de liberación matricial o monolíticos, entre los más comunes se encuentran los de matriz inerte, lipídica e hidrófilos, que dependen de la naturaleza del polímero que la compone.

40

Los sistemas matriciales hidrofílicos se caracterizan por contener un principio activo soluble y un polímero no digerible que actúa como agente gelificante. Una vez el medicamento entra en contacto con el solvente, el polímero se hidrata e hincha, formando una capa gelificada que aumentará su espesor con el tiempo, mientras el fármaco se difunde progresivamente a través de la barrera gelificada. Generalmente, se emplean polímeros derivados de celulosa como la hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC), polisacáridos de tipo no celulósico como las gomas o polímeros acrílicos (Costa et al., 2004).

La elección del método de manufactura de tabletas es considerada uno de los pasos más importantes en el ciclo de vida de un producto farmacéutico, encontrándose influenciado por diferentes factores, tales como las propiedades del principio activo (solubilidad, fluidez, compresibilidad y estabilidad); de los excipientes (fluidez, capacidad aglutinante y lubricación); además de las características deseadas del producto, relacionadas con su tamaño, forma, dureza, desintegración; la capacidad productiva, los equipos disponibles y el volumen a producir. Una vez identificados estos factores se debe evaluar la pertinencia de elegir un método de fabricación, ya sea granulación vía húmeda, seca o compresión directa, siendo ésta última una de las más prometedoras por su simplicidad, mayor economía y con menores operaciones unitarias (Armstrong, 2013).

En la literatura de patentes se observa, por ejemplo, el documento EP1140105A1 que revela una formulación de liberación controlada que contiene galantamina como ingrediente activo, caracterizada porque comprende partículas que comprenden galantamina o una sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable de la misma, un excipiente farmacéuticamente aceptable soluble en agua y opcionalmente otros excipientes farmacéuticamente aceptables, estando dichas partículas recubiertas por un recubrimiento de membrana que controla la velocidad de liberación.

Actualmente, la FDA “Food and Drug Administration” por sus siglas en inglés, ha aprobado el uso de Donepezil, Rivastigmina y Galantamina para el tratamiento sintomático de la EA. Estos son Principios Activos que actúan como inhibidores de la enzima Acetilcolinesterasa (AChEs), lo que resulta en un aumento en los niveles de Acetilcolina. La rivastigmina y galantamina presentan una vida media de 2 y 7 horas, respectivamente, siendo su administración, generalmente, de dos veces al día. Por otro lado, la administración de memantina ha reportado efectos adversos como mareos, confusión, estreñimiento y vómitos (Raina et al., 2008).

Todo esto, sólo por un mejoramiento temporal de la función cognitiva y alivio sintomático transitorio, pero sin retrasar el progreso a largo plazo del deterioro cognitivo característico de la enfermedad.

En consecuencia, existe una necesidad urgente de implementar soluciones tecnológicas que permitan el desarrollo de formulaciones farmacéuticas orales para el tratamiento de los síntomas del alzhéimer, a partir de la liberación prolongada en el tiempo de la galantamina mediante sistemas matriciales hidrofílicos.

**BREVE DESCRIPCIÓN DE LA INVENCION**

En un primer objeto, la presente invención enseña una formulación farmacéutica de tableta de liberación prolongada de Galantamina para el tratamiento de los síntomas de la Enfermedad de Alzheimer. La Galantamina se obtiene mediante síntesis química y fue comprada a Aurobindo Pharma Limited., Telangana, India. En un segundo objeto, la presente invención enseña el método de manufactura por compresión directa para la obtención de tabletas de liberación prolongada de Galantamina para el tratamiento de los síntomas de la Enfermedad de Alzheimer.

Los objetos anteriormente descritos, al igual que los objetos adicionales a que hubiere lugar, serán expuestos al detalle y con la suficiencia necesaria en el capítulo descriptivo que se divulga a continuación, el cual constituirá el fundamento del capítulo reivindicatorio.

**BREVE DESCRIPCIÓN DE LAS FIGURAS**

**Figura 1.** Perfil de disolución de las tabletas de galantamina.

**Figura 2.** Estructura química del Bromhidrato de Galantamina.

**DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION**

En un primer objeto, la presente invención enseña una formulación farmacéutica tipo tableta que involucra al Bromhidrato de Galantamina como principio activo (API, por sus siglas en inglés), obtenido por medio de síntesis química, adquirido a Aurobindo Pharma Limited., Telangana, India.

Según la denominada hipótesis colinérgica (“Cholinergic Hypothesis” por su denominación en inglés), la enfermedad de Alzheimer se presenta por un déficit en

los niveles de Acetilcolina (ACh) en el cerebro, un neurotransmisor el cual es el responsable de funciones como la memoria (Hasselmo & Bower, 1993). Se argumenta que este déficit se ve influenciado por la enzima Acetilcolinesterasa (AChE), una enzima con alta selectividad la cual es la encargada de mantener unos niveles balanceados de ACh mediante la rápida hidrólisis del neurotransmisor en cuestión (Dvir et al., 2010).

La Galantamina se caracteriza y diferencia de los otros inhibidores de la enzima Acetilcolinesterasa AChEs ya que presenta una acción dual, pues posee la capacidad de modular los receptores de acetilcolina de tipo nicotínico, nAChRs, además de inhibir la Acetilcolinesterasa (AChE).

Para demostrar la liberación prolongada de Galantamina contenida en la formulación farmacéutica tipo tableta objeto de la invención, se siguió el procedimiento experimental descrito en el Capítulo 711 – Disolución de la Farmacopea Americana (USP, por sus siglas en inglés). Se empleó un disolutor Vission G2 Classic 6 (Hanson Equipment Co., Lockhart, Texas, EE.UU.), en el que las tabletas giraban a una velocidad de 50 rpm con dispositivo de sumersión, se utilizaron 900 mL de solución amortiguadora pH 6.5 (50 mM) a  $37 \pm 0.1$  °C.

Las muestras se recogieron a los tiempos de 1, 4 y 12 h y con el objetivo de preservar las condiciones del sumidero, al mismo tiempo, se agregó un volumen igual de nuevo medio de disolución.

En la Figura 1 se exhibe la liberación de las tabletas de las Formulaciones A, B y C, en la que se demuestra la liberación prolongada del principio activo en el tiempo. Teniendo en cuenta los rangos de liberación reportados en la Monografía de Cápsulas de Liberación Extendida de la USP, como referente de formulación farmacéutica más cercana a la invención, y que se muestran en la Tabla 1, las Formulaciones A y B cumplen con las cantidades liberadas especificadas, la Formulación C libera el principio activo después de 1 h en solución, por lo que no puede ser considerada una tableta de liberación prolongada.

| Tiempo de Muestreo (i) | Tiempo (h) | Cantidad Disuelta (%) |
|------------------------|------------|-----------------------|
| 1                      | 1          | 20–40                 |
| 2                      | 4          | 40–65                 |
| 3                      | 12         | No menos de 75        |

**Tabla 1.** Valores de aceptación para los tiempos especificados de la Monografía USP Galantamina, Capsulas de Liberación Prolongada.

Es así como la identificación de los parámetros farmacocinéticos y fisicoquímicos de la molécula de Galantamina permitirán describir las propiedades del compuesto y su comportamiento en el cuerpo humano.

5    Khatavkar et al., en su artículo “Development and in vivo evaluation of novel monolithic controlled release compositions of galantamine hydrobromide as against reservoir technology” brindan información de los parámetros fisicoquímicos del Bromhidrato de Galantamina (Khatavkar et al., 2013), los cuales se presentan en la Tabla 2:

10

| Parámetro                     | Valor                                                |
|-------------------------------|------------------------------------------------------|
| No. CAS                       | 195-04-4                                             |
| Peso molecular (g/mol)        | 368.27                                               |
| Fórmula molecular             | C <sub>17</sub> H <sub>21</sub> NO <sub>3</sub> ·HBr |
| Punto de fusión (°C)          | 246 – 247                                            |
| Constante de ionización (pKa) | 8.2                                                  |
| Solubilidad (mg/mL) pH 6.5    | 61                                                   |

**Tabla 2.** Parámetros fisicoquímicos del Bromhidrato de Galantamina.

15    En el estado de la técnica existen tres principales procesos para la manufactura de tabletas a escala industrial y de laboratorio: granulación vía húmeda, granulación vía seca y compresión directa. En este contexto, las operaciones unitarias en los procesos de granulación por vías húmeda y seca se presentan en mayor número con respecto a la compresión directa. Esto, supone una ventaja para este último

20    proceso en ámbitos económicos, de reducción en la manipulación de variables de proceso y en el tiempo de proceso. También, la compresión directa, al omitir la operación unitaria de humectación y secado, reduce el riesgo de deterioro del principio activo ya sea por contacto con el solvente o por efectos no deseados dada la alta temperatura a la que se somete el granulado en el proceso de secado

25    (Armstrong, 2013).

Sin embargo, este proceso presenta una principal desventaja con respecto a los procesos de granulación, ya que existe una limitante al incrementar la dosis de principio activo, pues esto implica una dosis alta de diluyente, con lo cual, el tamaño

30    de la tableta se ve directamente comprometido, resultando así, en tabletas más grandes de lo normal. A su vez, configura un proceso altamente dependiente de las propiedades físicas como fluidez y compresibilidad de sus excipientes (Armstrong, 2013).

35    Las formulaciones A, B y C se diferencian por la naturaleza del polímero encargado de la liberación prolongada, siendo hidroxipropilmetilcelulosa para A, oxido de

polietileno de larga cadena para B, y etilcelulosa para C. Adicionalmente, las tres formulaciones está constituida por el Bromhidrato de Galantamina como principio activo y los otros excipientes descritos en la Tabla 3. Esto se realizó para una concentración de Bromhidrato de Galantamina equivalente a 8 mg por tableta distribuidos en una tableta de 200 mg

| Componentes                          | Formulación A | Formulación B | Formulación C | Función                             |
|--------------------------------------|---------------|---------------|---------------|-------------------------------------|
|                                      | % p/p         | % p/p         | % p/p         |                                     |
| Bromhidrato de Galantamina           | 4.44          | 4.44          | 4.44          | Principio activo                    |
| Almidón pregelatinizado              | 31.52         | 31.52         | 31.52         | Diluyente                           |
| Lactosa monohidratada                | 31.52         | 31.52         | 31.52         | Diluyente                           |
| Hidroxipropilmetilcelulosa           | 31.52         | -             | -             | Polímero modificado r de liberación |
| Oxido de polietileno de larga cadena | -             | 31.52         | -             | Polímero modificado r de liberación |
| Etilcelulosa                         | -             | -             | 31.52         | Polímero modificado r de liberación |
| Dióxido de silicio coloidal          | 0.5           | 0.5           | 0.5           | Deslizante                          |
| Estearato de magnesio                | 0.5           | 0.5           | 0.5           | Lubricante                          |

**Tabla 3.** Formulación cuali-cuantitativa A de tableta de galantamina de liberación prolongada.

En la modalidad preferida de la invención, el almidón pregelatinizado es almidón de maíz (Starch 1500 – Colorcon).

La lactosa monohidratada, el dióxido de silicio y el estearato de magnesio son excipientes ampliamente utilizados en la industria farmacéutica para la fabricación de tabletas. Su elección se realizó de acuerdo con sus características fisicoquímicas y farmacotécnicas para el desarrollo y fabricación de tabletas de liberación modificada, dentro de los cuales se tuvo en cuenta la baja solubilidad en agua de los excipientes, asegurando así, un menor volumen interespacial y porosidad en la matriz lo que conlleva a una menor tasa de difusión del principio activo. Los valores de concentración de cada excipiente se establecieron de acuerdo con la información reportada en el *Handbook of Pharmaceutical Excipients*.

En un segundo objeto, la presente invención divulga el método de fabricación de las tabletas mediante el proceso de compresión directa. El método comprende las etapas que se describen a continuación:

a) MEZCLA SECA 1: Una etapa de premezclado de las siguientes materias primas:

| Componente                  | Cantidad (g) |
|-----------------------------|--------------|
| Bromhidrato de Galantamina  | 8.88         |
| Dióxido de silicio coloidal | 1.00         |
| Almidón Pregelatinizado     | 63.04        |

En la modalidad preferida de realización la premezcla se realiza durante aproximadamente 3 minutos en un mezclador semi-V a una velocidad de 20 r.p.m. a 25 r.p.m.

5

b) Tamizar por malla #30 y mezclar por aproximadamente 5 minutos, preferiblemente en un mezclador semi-V, a una velocidad de 20 r.p.m. a 25 r.p.m.

c) Tamizar por malla #20 las siguientes materias primas:

10

| Componente                                                                                        | Cantidad (g) |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------|
| Polímero de elección: hidroxipropilmetilcelulosa, óxido de etileno de cadena larga o etilcelulosa | 31.52        |
| Lactosa monohidratada                                                                             | 63.04        |

d) Adicionar las materias primas al mezclador y mezclar por aproximadamente 5 minutos a una velocidad de 20 r.p.m. – 25 r.p.m.

15

e) Tamizar por malla #60 la siguiente materia prima:

| Componente            | Cantidad (g) |
|-----------------------|--------------|
| Estearato de magnesio | 1.00         |

f) Adicionar a la premezcla y mezclar a una velocidad de 20 r.p.m. a 25 r.p.m. durante aproximadamente 3 minutos.

20

g) COMPRESIÓN. Realizar la compresión del polvo, preferiblemente en una tableteadora rotativa de acuerdo con los siguientes parámetros:

| Parámetro       | Resultado                       |
|-----------------|---------------------------------|
| Punzón superior | circular, semiconcavo, 8 mm.    |
| Punzón inferior | circular, semiconcavo, 8 mm.    |
| Peso tableta    | 200 mg                          |
| Dureza          | 10 N (Tolerancia: 9.5 – 10.5 N) |
| Friabilidad     | Máximo del 1 %                  |

25

Caracterización física

Se determinó el peso promedio de las tabletas, la fuerza de ruptura, la friabilidad y la desintegración. Las tabletas se pesaron con una balanza analítica PRACTUM22418 (Sartorius Lab Instruments, Gottingen, Gottingen, Alemania). Se utilizó un probador de fuerza de ruptura HDT-400 (Logan Instruments Corp., Somerset, Nueva Jersey, EE. UU.) para medir el diámetro y las fuerzas de ruptura de las tabletas. Las pruebas de friabilidad se realizaron de acuerdo con USP con un FAB-2S (Logan Instruments Corp., Somerset, Nueva Jersey, EE. UU.). Se realizó una prueba de desintegración en seis tabletas con un aparato USP DST-3 (Logan Instruments Corp., Somerset, Nueva Jersey, EE. UU.) siguiendo la prueba USP. En la Tabla 3 se reportan los resultados obtenidos.

| Formulación | Peso (mg)     | Dureza (Kp)  | Friabilidad (%) | Tiempo de desintegración (h) |
|-------------|---------------|--------------|-----------------|------------------------------|
| A           | 201.27 ± 2.72 | 10.79 ± 0.29 | 0.4 ± 0.3       | 0.45                         |
| B           | 200.62 ± 1.85 | 5.88 ± 0.36  | 0.1 ± 0.1       | > 4                          |
| C           | 176.03 ± 4.50 | 11.65 ± 0.44 | 0.1 ± 0.0       | No ocurre                    |

Tabla 3. Caracterización física de las tabletas de galantamina.

Como se observa en la Tabla 3, las Formulaciones A y B alcanzan el peso esperado en el proceso de compresión, la Formulación C presenta un peso menor, lo que puede deberse a la alta porosidad y voluminosidad de sus componentes en la mezcla. Adicionalmente, la Formulación B presentó una dureza menor a lo establecido, lo que podría ocasionar problemas en el almacenamiento, transporte y administración del medicamento. Para la prueba de friabilidad, todas las formulaciones cumplieron con el valor definido. Caso contrario al tiempo de desintegración en el que las Formulaciones B y C presentan un tiempo de desintegración de 4 h o no se desintegran, respectivamente lo que puede influir en la disolución del principio activo y, por ende, en su entrega. Teniendo en cuenta lo anterior, la Formulación A cumple con los estándares de funcionalidad y calidad definidos, por lo que configura la modalidad preferida de realización de la invención.

Aunque la presente invención ha quedado descrita con las realizaciones preferentes mostradas, queda entendido que las modificaciones y variaciones que conserven el espíritu y el alcance de esta invención se entienden dentro del alcance de las reivindicaciones adjuntas.

## 5 REFERENCIAS

- Alfonso Zerquera, H. M., Pérez Ramos, G., Díaz Alfonso, I., Alba Delgado, S., de Armas Leyva, R., & Franco, J. R. (2000). Resinas de intercambio iónico para prolongar la liberación de los fármacos. *Revista Cubana de Farmacia*, 34(3), 196–206. [http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0034-75152000000300007&lng=es&nrm=iso&tlng=es](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-75152000000300007&lng=es&nrm=iso&tlng=es)
- Armstrong, N. A. (2013). Tablet Manufacture by Direct Compression. In *Encyclopedia of Pharmaceutical Science and Technology, Fourth Edition* (pp. 3539–3549). CRC Press. <https://doi.org/10.1081/E-EPT4-120003785>
- Bondi, M. W., Edmonds, E. C., & Salmon, D. P. (2017). Alzheimer's Disease: Past, Present, and Future. *Journal of the International Neuropsychological Society: JINS*, 23(9–10), 818–831. <https://doi.org/10.1017/S135561771700100X>
- Bullock, R., & Dengiz, A. (2005). Cognitive performance in patients with Alzheimer's disease receiving cholinesterase inhibitors for up to 5 years. *International Journal of Clinical Practice*, 59(7), 817–822. <https://doi.org/10.1111/J.1368-5031.2005.00562.X>
- Calderon-Garcidueñas, A. L., & Duyckaerts, C. (2018). Alzheimer disease. *Handbook of Clinical Neurology*, 145, 325–337. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-802395-2.00023-7>
- Costa, E., Arancibia, A., & Aiache, J.-M. (2004). Sistemas Matriciales. *Acta Farm. Bonaerense*.
- Craig, L. A., Hong, N. S., & McDonald, R. J. (2011). Revisiting the cholinergic hypothesis in the development of Alzheimer's disease. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 35(6), 1397–1409. <https://doi.org/10.1016/J.NEUBIOREV.2011.03.001>
- Ding, H. (1980). Modified-Release Drug Products and Drug Devices . In *Applied Biopharmaceutics & Pharmacokinetics* (7a ed.). McGraw Hill. <https://accesspharmacy.mhmedical.com/content.aspx?bookid=1592&sectionid=100674031>
- Doménech Berrozpe, J., Martínez Lanao, J., & Plá Delfina, J. M. (2008). *Biofarmacia y Farmacocinética* (M. del V. Bermejo Sanz, A. Boix Montañéz, & A. C. Calpena Campmany, Eds.).
- Dumery, L., Bourdel, F., Soussan, Y., Fialkowsky, A., Viale, S., Nicolas, P., & Reboud-Ravaux, M. (2001).  $\beta$ -Amyloid protein aggregation: its implication in the physiopathology of Alzheimer's disease. *Pathologie Biologie*, 49(1), 72–85. [https://doi.org/10.1016/S0369-8114\(00\)00009-2](https://doi.org/10.1016/S0369-8114(00)00009-2)
- Dvir, H., Silman, I., Harel, M., Rosenberry, T. L., & Sussman, J. L. (2010). Acetylcholinesterase: From 3D structure to function. *Chemico-Biological Interactions*, 187(1–3), 10–22. <https://doi.org/10.1016/j.cbi.2010.01.042>
- Hasselmo, M. E., & Bower, J. M. (1993). Acetylcholine and memory. *Trends in Neurosciences*, 16(6), 218–222. [https://doi.org/10.1016/0166-2236\(93\)90159-J](https://doi.org/10.1016/0166-2236(93)90159-J)
- Jann, M. W., Shirley, K. L., & Small, G. W. (2002). Clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics of cholinesterase inhibitors. *Clinical Pharmacokinetics*, 41(10), 719–739. <https://doi.org/10.2165/00003088-200241100-00003>
- Khatavkar, U. N., Shimpi, S. L., Kumar, K. J., & Deo, K. D. (2013). Development and *in vivo* evaluation of novel monolithic controlled release compositions of galantamine hydrobromide as against reservoir technology. *Pharmaceutical Development and Technology*, 18(5), 1148–1158. <https://doi.org/10.3109/10837450.2011.595799>
- Knopman, D. S., Amieva, H., Petersen, R. C., Chételat, G., Holtzman, D. M., Hyman, B. T., Nixon, R. A., & Jones, D. T. (2021). Alzheimer disease. *Nature Reviews Disease Primers*, 7(1), 1–21. <https://doi.org/10.1038/s41572-021-00269-y>

- Lewis, T. J., & Trempe, C. L. (2017). Alzheimer's: Beyond the Brain. *The End of Alzheimer's*, 242–273. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-812112-2.00008-2>
- López-Pousa, S., & Garre-Olmo, J. (2007). Demencia. Concepto. Clasificación. Epidemiología. Aspectos socioeconómicos. *Medicine - Programa de Formación Médica Continuada Acreditado*, 9(77), 4921–4927. [https://doi.org/10.1016/S0211-3449\(07\)75473-5](https://doi.org/10.1016/S0211-3449(07)75473-5)
- Medicines Agency, E. (2014). *Guideline on the pharmacokinetic and clinical evaluation of modified release dosage forms*. [www.ema.europa.eu/contact](http://www.ema.europa.eu/contact)
- Ogueri, K. S., & Shamblin, S. L. (2022). Osmotic-controlled release oral tablets: technology and functional insights. *Trends in Biotechnology*, 40(5), 606–619. <https://doi.org/10.1016/J.TIBTECH.2021.10.001>
- Organización Panamericana de la Salud. (n.d.). *Demencia*. Sitio Web de La Organización Panamericana de La Salud. Retrieved November 29, 2022, from <https://www.paho.org/es/temas/demencia>
- Patil, K., Dali, P., Mangal, N., & Kathpalia, H. (2023). An update on advancements in tablet tooling technology. *Journal of Drug Delivery Science and Technology*, 80, 104191. <https://doi.org/10.1016/J.JDDST.2023.104191>
- Pinto, T., Lanctôt, K. L., & Herrmann, N. (2011). Revisiting the cholinergic hypothesis of behavioral and psychological symptoms in dementia of the Alzheimer's type. *Ageing Research Reviews*, 10(4), 404–412. <https://doi.org/10.1016/J.ARR.2011.01.003>
- Querfurth, H. W., & LaFerla, F. M. (2010). Mechanisms of disease Alzheimer's Disease. *The New England Journal of Medicine*, 362, 329–344. <https://doi.org/10.1055/s-2005-858669>
- Raina, P., Santaguida, P., Ismaila, A., Patterson, C., Cowan, D., Levine, M., Booker, L., & Oremus, M. (2008). Effectiveness of cholinesterase inhibitors and memantine for treating dementia: evidence review for a clinical practice guideline. *Annals of Internal Medicine*, 148(5), 379–397. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-148-5-200803040-00009>
- Sugimoto, H. (2008). The new approach in development of anti-Alzheimer's disease drugs via the cholinergic hypothesis. *Chemico-Biological Interactions*, 175(1–3), 204–208. <https://doi.org/10.1016/J.CBI.2008.05.031>