




Comprimidos de Quetiapina de liberación inmediata

Quetiapine tablets for immediate release

Comprimidos de Quetiapina para liberação imediata

 <http://dx.doi.org/10.35954/SM2019.38.2.5>

María Noel Martínez Franco  <https://orcid.org/0000-0002-1388-3645>

Laboratorio Farmacéutico, División Abastecimientos, D.N.S.FF.AA.

RESUMEN

La quetiapina es una droga ampliamente usada en distintos tratamientos psiquiátricos; como esquizofrenia, trastorno bipolar y demencia. El presente trabajo expone distintas formulaciones para la fabricación de comprimidos de quetiapinafumarato de liberación inmediata, mediante los métodos de compresión directa como también por granulación por vía húmeda. Las características fisicoquímicas de la quetiapinafumarato (siendo esta la sal usualmente usada) como ser; su solubilidad dependiente del pH y las propiedades del polvo que lo hacen fácilmente segregable, hacen de esta droga un desafío a la hora de lograr buenas formulaciones. Se busca obtener formulaciones robustas que cumplan con buenas propiedades farmacotécnicas a la hora de la fabricación, así como también lograr obtener comprimidos con una buena liberación de la droga.

PALABRAS CLAVE: Comprimidos; Esquizofrenia; Fumarato de Quetiapina; Trastorno Bipolar; Trastorno Depresivo.

ABSTRACT

Quetiapine is a drug widely used in various psychiatric treatments, such as schizophrenia, bipolar disorder, and dementia. The present work exhibits different formulations for the manufacture of tablets of quetiapina fumarate of immediate liberation, by means of the methods of direct compression as also by granulation by humid route; the physicochemical characteristics of the quetiapina fumarate (being this the salt usually used) as being; its solubility dependent on the pH and the properties of the powder that make it easily segregated, do of this drug a challenge at the time of achieving good formulations. The aim is to obtain robust formulations that comply with good pharmacological properties at the time of manufacture, as well as to obtain tablets with a good release of the drug.

KEY WORDS: Tablets; Schizophrenia; Quetiapine Fumarate; Bipolar Disorder; Depressive Disorder.

RESUMO

Quetiapina é uma droga amplamente utilizada em vários tratamentos psiquiátricos, como esquizofrenia, transtorno bipolar e demência. O presente trabalho expõe diferentes formulações para a fabricação de comprimidos de quetiapinafumarato de liberação imediata, por meio dos métodos de compressão direta como também por granulação por via úmida; as características físico-químicas do quetiapinafumarato (sendo este o sal normalmente utilizado) como sendo; sua solubilidade dependente do pH e das pro-

Recibido para evaluación: Abril 2019

Aceptado para publicación: Setiembre 2019

Correspondencia: Av. 8 de Octubre 3020. C.P.11600. Montevideo, Uruguay. Tel.: (+598) 24876666 int.1669.

E-mail de contacto: mnoelmf@gmail.com

priedades do pó que o tornam facilmente segregável, fazem deste fármaco um desafio no momento de alcançar boas formulações. O objectivo é obter formulações robustas que cumpram as boas propriedades farmacológicas no momento do fabrico, bem como obter comprimidos com uma boa libertação do medicamento.

PALAVRAS CHAVE: Comprimidos; Esquizofrenia; Fumarato de Quetiapina; Transtorno Bipolar; Transtorno Depressivo.

INTRODUCCIÓN

La quetiapina es un antipsicótico atípico de segunda generación ampliamente usado en el tratamiento de distintas condiciones psiquiátricas (1).

Su uso está aprobado para el tratamiento de trastornos bipolares, depresión y esquizofrenia; siendo también usada para tratamientos de ansiedad, agitación, demencia, psicosis, delirios, insomnio y desórdenes obsesivos-compulsivos (2-4).

Presenta diversas ventajas frente a otros antipsicóticos comúnmente usados; no requiere monitoreo sanguíneo (al no inducir agranulocitosis) (2), disminuye la incidencia de los efectos extrapiramidales (1,5), presenta baja probabilidad de alterar el intervalo QT (6) y por otra parte la ingestión de alimentos, género, etnia, peso corporal y el ser fumador no tienen efecto en la biodisponibilidad de la droga (7).

La quetiapina luego de su administración por vía oral, es bien absorbida y extensamente metabolizada y posee una vida media de eliminación corta (de 5 a 7 horas) (6,8).

En el Sistema de Clasificación Biofarmacéutica (SCB) la quetiapina se clasifica como una droga clase II, ya que tiene una baja solubilidad y alta permeabilidad (figura 1).

La solubilidad es pH dependiente, siendo muy soluble en medios ácidos pero la misma comienza a disminuir al aumentar el pH. Debido a su baja solubilidad a lo largo del pH fisiológico intestinal es que se deben buscar distintas alternativas en la formulación de los comprimidos de manera de solventar dicha dificultad (5,9,10).

La quetiapina se encuentra disponible como una sal de fumarato de quetiapina siendo la misma un polvo blanco cristalino (10,11).

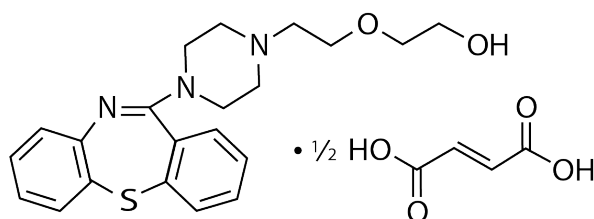


Figura 1. Fumarato de quetiapina.

La quetiapinafumarato es un polvo con una densidad relativamente baja, lo cual lo hace muy susceptible a la segregación. Esta característica, así como la baja compresibilidad del mismo, dificultan las distintas etapas involucradas en el proceso de fabricación y compromete la realización del mismo mediante el método de compresión directa (11). Se presentan distintas formulaciones para comprimidos de liberación inmediata de quetiapina de 100mg ya que dicha dosis es de las más prescritas por el personal médico y cubre una amplia gama de opciones de tratamiento.

DESARROLLO

El objetivo del trabajo es proporcionar distintas opciones de formulaciones de fumarato de quetiapina para comprimidos de liberación inmediata de 100mg (expresado en droga base), tanto por obtención de compresión directa como por granulación por vía húmeda.

Al tratarse de un principio activo con baja solubilidad (la misma es pH dependiente y menor al pH del tracto intestinal) se usarán excipientes que potencien la liberación del activo desde el comprimido al medio. Se priorizará el uso de excipientes hidrosolubles en mayor proporción en la formulación de manera de contrarrestar la baja solubilidad del activo.

La compresión directa siempre es la primera elec-

ción a la hora de elegir un método de compresión, ya que presenta como ventajas el menor coste (al insumir menores tiempos y menos pasos durante la fabricación), menor uso y desgaste de equipos, menor cantidad de excipientes utilizados en la formulación, menor número de etapas en el proceso en general y menor tiempo desde principio a fin del proceso. La principal desventaja de la compresión directa, radica en el hecho que la mezcla de polvos debe contar con buenas propiedades de flujo y compresibilidad y esto no siempre es fácil de lograr.

Teniendo en cuenta que, en este caso, la quetiapina fumarato tiende a segregarse y presenta pobres propiedades de compresibilidad y flujo, las formulaciones por compresión directa presentan un desafío extra.

Como segundo proceso de fabricación se realizarán también formulaciones para realizar la compresión previa granulación por vía húmeda.

Si bien este método presenta la desventaja de mayor número de etapas en el proceso, que involucran etapas de humectación y secado; en este caso puede ofrecer una alternativa interesante para la obtención de gránulos que mejoren así las malas propiedades de flujo y compresibilidad de la quetiapina fumarato.

Adicionalmente, se ha observado que se libera una mayor proporción del activo y de manera más rápida en los comprimidos de quetiapina fumarato obtenidos mediante granulación húmeda versus los obtenidos por compresión directa (11).

Formulaciones de comprimidos de quetiapina fumarato por compresión directa

Para las distintas formulaciones, se utilizarán diluyentes para compresión directa y también co-procesados de compresión directa.

• Formulación 1:

Materia prima	% (p/p)
Quetiapina fumarato	28,8
ProsolvEasyTab®	71,2

Proceso de fabricación:

Mezclar quetiapina fumarato y ProsolvableEasyTab® mediante el método de dilución geométrica en mezclador de carcasa móvil como, por ejemplo, doble cono o mezclador en V. Luego comprimir en máquina de comprimir rotativa con punzones de tamaño adecuados.

En la Formulación 1 se escogió el ProsolvableEasyTab®, siendo el mismo un co-procesado de compresión directa de celulosa microcristalina (diluyente), dióxido de silicio coloidal (deslizante), almidón glicolato sódico (desintegrante) y estearil fumarato sódico (lubricante) en proporciones 96,5:2:1:0,5. Este co-procesado fue elegido como una opción interesante ya que su fabricante asegura que ofrece mejores propiedades de compactabilidad y flujo que le confiere mejoras en la uniformidad de peso y contenido del activo al comprimido. Por otra parte, también asevera reducir el pegado y el capping de los comprimidos a la hora de la compresión (12).

Otra ventaja del co-procesado radica en la simplicidad del proceso, ya que sólo implica el paso de mezcla de dos polvos previo la compresión. Se eliminan las etapas de mezclado de los distintos excipientes (diluyente, desintegrante, deslizante y lubricante), con el consecuente ahorro de tiempo y energía que un proceso corto conlleva. Cabe destacar también la elección del lubricante para el co-procesado, el estearil fumarato sódico es un lubricante de características más hidrosolubles que el lubricante típicamente usado (estearato de magnesio) y eso puede significar otro punto a favor en este caso, ya que la solubilidad de la quetiapina fumarato es un punto crítico a tener en cuenta (13).

• Formulación 2:

Materia prima	% (p/p)
Quetiapina fumarato	28,8
ProsolvEasyTab®	69,7
Talco	1,0
Laurilsulfato de sodio	0,5



Proceso de fabricación:

Mezclar en un mezclador de carcasa móvil (doble cono o mezclador en V), la quetiapinafumarato con el laurilsulfato de sodio aplicando el método de dilución geométrica. Luego continuar el mezclado en el mismo equipo, agregando el resto de la quetiapinafumarato y el ProsolvEasyTab®, también mediante dilución geométrica.

En un último paso, agregar el talco a la mezcla generada y mezclar en el mismo equipo durante 1 a 2 minutos. Finalmente comprimir en máquina de comprimir rotativa.

La Formulación 2 presenta el añadido de dos excipientes, el laurilsulfato de sodio y el talco. La idea es subsanar posibles problemas que pudieran enfrentarse en la Formulación 1. El laurilsulfato de sodio es un excipiente que se suele utilizar en comprimidos que ven comprometida la disolución del activo. Actúa como surfactante y se adiciona a formulaciones de comprimidos con el fin de favorecer la disolución del activo (14). Teniendo en cuenta que la quetiapinafumarato tiene una baja solubilidad al pH intestinal, el agregado de laurilsulfato de sodio puede proporcionar una ayuda extra a la disolución de la misma.

El talco actúa como deslizante (15), disminuyendo la fricción partícula-partícula, al contar con la información de que se trata de un activo con malas propiedades de flujo y compresibilidad y como el mismo se encuentra presente en la formulación en una alta proporción, es que se estima que dicho excipiente puede ser de utilidad.

• Formulación 3:

Materia prima	% (p/p)
Quetiapinafumarato	28,80
Lactosa Spray Dried	40,00
Celulosa microcristalina	PH200 11,00
Fosfato dibásico de sodio	10,45
Almidón glicolato sódico	3,25
Talco	3,00
Estearato de magnesio	2,00
Dióxido de silicio coloidal	1,00
Laurilsulfato de sodio	0,50

Proceso de fabricación:

Mezclar en un mezclador de carcasa móvil (doble cono o mezclador en V), primeramente, la quetiapinafumarato con el fosfato dibásico de sodio, mediante el método de dilución geométrica. Añadir a esta mezcla el laurilsulfato de sodio, el almidón glicolato sódico y la celulosa microcristalina PH200 y mezclar nuevamente utilizando el método de dilución geométrica. A continuación, mezclar la lactosa spray dried con la mezcla de polvos anteriormente obtenida. Luego agregar el talco, el dióxido de silicio coloidal y el estearato de magnesio a la mezcla y mezclar durante 1 a 2 minutos. Finalmente comprimir en máquina de comprimir rotativa.

En la Formulación 3 se utiliza una mezcla de tres diluyentes autocompresibles que al aportar cada uno distintas propiedades a la mezcla de polvos, pueden contribuir en diferentes aspectos a la formulación en sí. La celulosa microcristalina PH200 es una celulosa modificada, de mayor tamaño de partícula (mejora el flujo de las mismas) y con una gran capacidad de deformación plástica (lo que le confiere buenas propiedades de aglutinación) (16). La lactosa spray dried, se diferencia de la monohidrato en que al ser sometida al proceso de secado por spray sus partículas son esferas huecas que mejoran la fluidez y compactabilidad del lecho de polvo. A su vez, al ser la lactosa un excipiente muy hidrosoluble; favorece la disolución del activo al formar canales en el comprimido a medida que este entra en contacto con el medio biológico. De esta forma la quetiapinafumarato es liberada más rápidamente del comprimido al medio (17). Esta última característica es la responsable de que la lactosa se encuentre en mayor proporción en la mezcla. Ya que tanto la celulosa microcristalina PH200 y el fosfato dibásico de sodio son ambos insolubles en medio acuoso y esto se compensa con el uso de un excipiente muy hidrosoluble en la formulación como es el caso de la lactosa.

El fosfato dibásico de sodio mejora notoriamente el flujo de mezclas de polvos (sobre todo en casos de principios activos con pobres propiedades de flujo), ya que posee una alta densidad aireada. La compactación del mismo se da principalmente por deformación, por fragmentación y presenta un bajo comportamiento elástico. Al usar el fosfato dibásico de sodio conjuntamente con la celulosa microcristalina PH200 se logran compresiones altamente robustas, ya que se sinergizan la alta fluidez aportada por el primero y la alta compactabilidad del segundo (18,19).

Como desintegrante se optó por el almidón glicolato sódico, el cual exhibe un potente poder de desintegración en los comprimidos (20), el lauril sulfato de sodio y el talco están presentes en la formulación por los mismos motivos expuestos en la Formulación 2.

Se incluyen dos excipientes más, el estearato de magnesio y el dióxido de silicio coloidal, cuyas funciones son de lubricante y deslizante respectivamente.

El estearato de magnesio es generalmente el lubricante de elección por excelencia en las formulaciones de comprimidos, ya que posee también características de antiadherente y deslizante. En este caso concreto, puede considerarse otra alternativa en la elección del lubricante si se constataran problemas con la disolución. Como es sabido el estearato de magnesio es hidrofóbico y esto puede representar un problema con los comprimidos de quetiapinafumarato (21). Una opción interesante es suplantarlos por el estearilfumarato sódico ya que el mismo es un lubricante de características hidrosolubles. Su poder lubricante per se no es tan eficiente como el del estearato de magnesio, pero es una opción a no desestimar para casos en los que su característica hidrosoluble pueda marcar la diferencia (13).

El dióxido de silicio coloidal, se utiliza como un deslizante para optimizar el flujo de polvos. Las pequeñas partículas del dióxido de silicio coloidal, reducen las fuerzas de atracción de Van der

Waals al introducirse entre las distintas partículas de la mezcla de polvos. También puede absorber la humedad que está presente en la superficie de polvos higroscópicos, minimizando así el apelmazamiento del polvo y la formación de grumos. Estos dos efectos ayudan a prevenir la formación de puentes de polvo y agujeros de rata en la tolva (22).

Formulaciones de comprimidos de quetiapinafumarato por granulación vía húmeda

Para las formulaciones, se utilizarán diluyentes no modificados como ser celulosa microcristalina PH101 y lactosa monohidrato, ya que no son necesarias características autocompresibles al granular.

• Formulación 4:

Materia prima	% (p/p)
Quetiapinafumarato	28,8
Lactosa monohidrato	42,0
Celulosa microcristalina	PH10116,2
Fosfato dibásico de sodio	7,0
Almidón glicolato sódico	4,0
Estearato de magnesio	2,0

Proceso de fabricación:

Mezclar en un mezclador de carcasa móvil (doble cono o mezclador en V), primeramente, la quetiapinafumarato con el almidón glicolato sódico y el fosfato dibásico de sodio mediante el método de dilución geométrica. A dicha mezcla agregar la celulosa microcristalina PH101 y la lactosa monohidrato también aplicando el mismo concepto. Preparar una solución aglutinante etanol: agua purificada (50:50), luego humectar la mezcla de polvos previamente preparada en un mezclador carcasa fija como puede ser un mezclador planetario. Granular utilizando por ejemplo un granulador oscilante, secar el granulado en estufa y finalmente regularizar el gránulo seco. Los tamices utilizados para la granulación y regularización deben diferir en su tamaño de abertura, a saber; la abertura del tamiz utilizado en la granulación debe ser mayor a la del



tamiz de la regularización. A continuación, se mezcla el gránulo obtenido con el estearato de magnesio durante no más de 1 a 2 minutos en un mezclador carcasa móvil, como un doble cono. Finalmente se comprime en máquina de comprimir rotativa. Para el caso de la Formulación 4 se desestima el uso de algunos excipientes, ya que al granular se aumenta el tamaño de partícula del lecho (al formar gránulos). Los gránulos son de forma esférica y la dispersión de tamaño de partícula se ve disminuida al regularizarse al final del proceso de granulación. Todo lo anteriormente expuesto hace que se obtengan lechos con muy buenos flujos y compresibilidades. Teniendo en consideración lo anteriormente expuesto es que el uso de deslizantes puede obviarse, no así el uso del lubricante que siempre debe estar presente al utilizar máquinas de comprimir.

Para este caso se usa una solución aglutinante etanol-agua purificada, al no emplear un aglutinante per se los gránulos formados no serán tan resistentes, pero esto puede significar una ventaja a la hora de la posterior disolución del comprimido ya que se desintegrarán más fácilmente.

• Formulación 5:

Materia prima	% (p/p)
Quetiapinafumarato	28,8
Lactosa monohidrato	42,0
Celulosa microcristalina	PH10116,2
Fosfato dibásico de sodio	4,0
Almidón glicolato sódico	4,0
Polivinilpirrolidona	3,0
Estearato de magnesio	2,0

Proceso de fabricación:

Mezclar en un mezclador de carcasa móvil (doble cono o mezclador en V), en primera instancia la quetiapinafumarato con la mitad del almidón glicolato sódico y el fosfato dibásico de sodio mediante el método de dilución geométrica. A dicha mezcla agregar la celulosa microcristalina PH101 y la lactosa monohidrato también utilizando el mismo

concepto. Preparar la solución aglutinante dispersando la polivinilpirrolidona en agua purificada (utilizando un agitador mecánico), en el mínimo volumen posible. Luego humectar (utilizando la totalidad de la solución aglutinante) la mezcla de polvos en un mezclador carcasa fija, como puede ser un mezclador planetario. Si al utilizar toda la solución aglutinante se constata que la mezcla no está aún lo suficientemente húmeda, continuar la humectación simplemente agregando más agua purificada hasta obtener la correcta humectación. Granular utilizando por ejemplo un granulador oscilante, secar el granulado y finalmente regularizarlo. Los tamices utilizados para la granulación y regularización deben diferir en su tamaño de abertura tal como se explica en el proceso de fabricación de la Formulación 4. A continuación se mezcla el gránulo obtenido con la mitad restante de almidón glicolato sódico y el estearato de magnesio durante no más de 1 a 2 minutos en un mezclador carcasa móvil, como un doble cono. Posteriormente se comprime en máquina de comprimir rotativa. Para la Formulación 5 se utiliza un aglutinante propiamente dicho, siendo el elegido la polivinilpirrolidona. La misma actúa aglutinando y uniendo las distintas partículas de polvo de manera de generar gránulos más resistentes que los obtenidos mediante granulación con solvente (23). La ventaja de obtener gránulos más robustos es que los mismos resisten más los distintos desgastes a los que son sometidos, como ser el mezclado final con el lubricante y la compresión propiamente dicha, evitándose así la generación de más finos que van en contra del propósito de la granulación. Como desventaja, de generarse gránulos demasiado duros, la desintegración posterior del comprimido será más lenta y en consecuencia su disolución también, lo que en el caso particular de la quetiapinafumarato puede llegar a ser crítico dada su ya baja solubilidad. Con el fin de disminuir este efecto potencialmente negativo, se adiciona durante la fabricación el desintegrante de forma mixta. En una primera instancia se adiciona la mitad del

desintegrante al mezclar antes de granular y posteriormente se agrega la mitad restante del mismo a los gránulos junto con el lubricante antes de la compresión. De esta manera se logra que la polivinilpirrolidona actúe desintegrando el comprimido en sus gránulos y luego también desintegre los gránulos en las partículas de polvo iniciales.

CONCLUSIONES

Se plantearon cinco formulaciones para la obtención de comprimidos de quetiapinafumarato de liberación inmediata, tanto por compresión directa como por granulación por vía húmeda; cada una de ellas presenta sus desventajas y ventajas desde el punto de vista teórico, siendo todas de fácil instrumentación y fabricación. Es necesario realizar en primera instancia las pruebas piloto y luego la transposición industrial correspondiente, para constatar en la práctica con cual de todas las formulaciones se obtienen los mejores comprimidos; tanto desde el punto de vista de la liberación de la quetiapinafumarato, así como también desde el punto de vista farmacotécnico.

DECLARACIÓN DE CONFLICTOS DE INTERESES:

La autora no reporta ningún conflicto de interés. El estudio se realizó con recursos propios de la autora y/o la institución a la que representa.

REFERENCIAS

- (1) Devlin JW, Roberts RJ, Fong JJ, Skrobik Y, Riker RR, Hill NS, et al. Efficacy and safety of quetiapine in critically ill patients with delirium: A prospective, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled pilot study. *Crit Care Med* 2010; 38(2):419-27. doi: 10.1097/CCM.0b013e3181b9e302
- (2) Allemann SS, Bormand D, Hug B, Hersberger KE, Arnet I. Issues around the Prescription of Half Tablets in Northern Switzerland: The Irrational Case of Quetiapine. *BioMed Res Int* (en línea) 2015: 5-6, 8 páginas. <https://doi.org/10.1155/2015/602021>. Available from: https://www.researchgate.net/publication/280314617_Issues_around_the_Prescription_of_Half_Tablets_in_Northern_Switzerland_The_Irrational_Case_of_Quetiapine [Consulta 20/08/2019].
- (3) Brett J. Concerns about quetiapine. *Aust Prescr* 2015; 38:95-97. doi: 10.18773/austprescr.2015.032
- (4) Coe HV, Hong IS. Safety of Low Doses of Quetiapine When Used for Insomnia. *Ann Pharmacother* 2012; 46(5):718-22. doi: 10.1345/aph.1Q697
- (5) Huang X, Zhang S, Ma Y, Yang H, He C, Tian R, et al. Bioequivalence of two quetiapine extended release tablets in Chinese healthy volunteers under fasting and fed conditions and effects of food on pharmacokinetic profiles. *Drug Des Devel Ther* 2019;13 255-264. doi: 10.2147/DDDT.S182965
- (6) Gjestad C, Haslemo T, Andreassen OA, Molden E. 4 β -Hydroxycholesterol level significantly correlates with steady-state serum concentration of the CYP3A4 substrate quetiapine in psychiatric patients. *Br J Clin Pharmacol* 2017; 83(11):2398-2405. doi: 10.1111/bcp.13341



- (7) Akhlaq M, Maryam F, Elaissari A, Ullah H, Adeel M, Hussain A, et al. Pharmacokinetic evaluation of quetiapinefumarate controlled release hybrid hydrogel: a healthier treatment of schizophrenia. *Drug Deliv* 2018; 25(1):916-927.
doi: 10.1080/10717544.2018.1458922
- (8) Krishnaraj K, Chandrasekar MJN, Nanjan MJ, Muralidharan S, Manikandan D. Development of sustained release antipsychotic tablets using novel polysaccharide isolated from *Delonix regia* seeds and its pharmacokinetic studies. *Saudi Pharm J* 2012; 20(3):239-48.
doi: 10.1016/j.jsps.2011.12.003
- (9) Khan ZA, Tripathi R, Mishra B. Design and evaluation of enteric coated microporous osmotic pump tablet (Ecmopt) of quetiapinefumarate for the treatment of psychosis. *Acta Pol Pharm* 2012; 69(6):1125-1136.
- (10) Garbacz G, Kandzi A, Koziolok M, Mazgalski J, Weitschies W. Release Characteristics of Quetiapine Fumarate Extended Release Tablets Under Biorelevant Stress Test Conditions. *AAPS Pharm Sci Tech* 2014; 15(1):230-6.
doi: 10.1208/s12249-013-0050-2
- (11) Korinde Annemarie J, Beuningen NL, inventors. Synthon BV, assignee. Pharmaceutical composition of quetiapinefumarate. US patent 7.959,948 B2. 2011 Jun14.
- (12) Aljaberi¹ A, Ardakani A, Khda¹ A, Abdel-Rahim SA, Meqdadi E, Ayyash M, et al. Tableting functionality evaluation of Proso^lv Easy tabin comparison to physical mixtures of its individual components. *J Drug Del Sci Tech* 2013; 23(5):499-504.
- (13) Sodium stearyl fumarate. En: Rome RC, Sheskey PJ, Quinn ME. *Handbook of Pharmaceutical Excipients*. Sixth ed. Somerset: Pharmaceutical Press, 2009. p. 667-669.
- (14) Sodium lauryl sulfate. En: Rome RC, Sheskey PJ, Quinn ME. *Handbook of Pharmaceutical Excipients*. Sixth ed. Somerset: Pharmaceutical Press, 2009. p. 651-653.
- (15) Talc. En: Rome RC, Sheskey PJ, Quinn ME. *Handbook of Pharmaceutical Excipients*. Sixth ed. Somerset: Pharmaceutical Press, 2009. p. 728-730.
- (16) Cellulose microcrystalline. En: Rome RC, Sheskey PJ, Quinn ME. *Handbook of Pharmaceutical Excipients*. Sixth ed. Somerset: Pharmaceutical Press, 2009. p. 129-133.
- (17) Lactose spray dried. En: Rome RC, Sheskey PJ, Quinn ME. *Handbook of Pharmaceutical Excipients*. Sixth ed. Somerset: Pharmaceutical Press, 2009. p. 376-378.
- (18) Arida AI, Al-Tabakha MM, Dababneh BF, Al-Jawad FH, Khanfar MS. Identification of the Consolidation Mechanisms of Emcompress[®]. *J J P S* 2008; 1(2):111-125.
- (19) EMCOMPRESS[®] Calcium Hydrogen Phosphate, Ph.Eur., E 341(ii) Dibasic Calcium Phosphate, USP/NF, FCC. JRS Pharma JRS Family. Available from: <https://www.jrspharma.com/pharma-wAssets/docs/brochures/emcompress-gb-1911.pdf> [Consulta 14/05/2019].
- (20) Sodium starch glycolate. En: Rome RC, Sheskey PJ, Quinn ME. *Handbook of Pharmaceutical Excipients*. Sixth ed. Somerset: Pharmaceutical Press, 2009. p. 663-666.
- (21) Magnesium stearate. En: Rome RC, Sheskey PJ, Quinn ME. *Handbook of Pharmaceutical Excipients*. Sixth ed. Somerset: Pharmaceutical Press, 2009. p. 404-406.
- (22) Colloidal silicon dioxide. En: Rome RC, Sheskey PJ, Quinn ME. *Handbook of Pharmaceutical Excipients*. Sixth ed. Somerset: Pharmaceutical Press, 2009. p. 185-188.
- (23) Povidone. En: Rome RC, Sheskey PJ, Quinn ME. *Handbook of Pharmaceutical Excipients*. Sixth ed. Somerset: Pharmaceutical Press, 2009. p. 581-585.