



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES ZARAGOZA

FORMULACIÓN DE TABLETAS DE CISAPRIDA DE 10 mg POR COMPRESIÓN DIRECTA CON PERFIL DE DISOLUCIÓN SIMILAR AL INNOVADOR

TESIS
QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE
QUÍMICO FARMACÉUTICO BIÓLOGO
PRESENTA:
HORTENSIA CRUZ HERNÁNDEZ

DIRECTOR DE TESIS:
Q.F.B. OLGA CELIA PÉREZ GARCÍA

MÉXICO D.F.

SEPTIEMBRE 2002



TESIS CON FALLA DE ORIGEN



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.



UNIVERSIDAD NACIONAL
AVENIDA DE
MEXICO

FACULTAD DE ESTUDIOS
SUPERIORES "ZARAGOZA"

JEFATURA DE LA CARRERA DE QUÍMICO
FARMACÉUTICO BIÓLOGO

ASUNTO: ASIGNACIÓN DE SINODALES.

ESTIMADOS MAESTROS :

La Dirección de la Facultad de Estudios Superiores "Zaragoza", ha nombrado a ustedes como Sinodales del Examen Profesional del (la) señor (ita):

CRUZ HERNÁNDEZ HORTENSIA

Para obtener el Título de Químico Farmacéutico Biólogo.

Les agradeceré se sirvan revisar el trabajo escrito intitulado: **Formulación de Tabletas de Cisaprida de 10 mg por Compresión Directa con Perfil de Disolución Similar al innovador.**

Y asistir en la fecha que después se les hará saber al Examen de Recepción Profesional.

PRESIDENTE Q.F.B. Domitila Burgos Jara
VOCAL* Q.F.B. Olga Celia Pérez García
SECRETARIO. Q.F.B. Francisca Robles López
SUPLENTE Q.F.B. María de Lourdes Cervantes Martínez
SUPLENTE Dra. Patricia García López

ATENTAMENTE.
"POR MI RAZA HABLARÁ EL ESPÍRITU"
México, D.F., a 13 de junio de 2002.

Q.F.B. ROBERTO CRUZ GONZÁLEZ-MELÉNDEZ.
JEFE DE LA CARRERA

c.c.p. Departamento de Control de Egresados
c.c.p. Interesado

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

AGRADECIMIENTOS

A mis Padres.

Por todo su amor, cariño y confianza, gracias por todos sus consejos, por que a pesar de todas las adversidades siempre han estado a mi lado apoyándome en todos los momentos de mi vida, ya que de no haber sido por ustedes no hubiese podido llegar a la culminación de este trabajo.

A mis Hermanos.

Por todo su cariño por que a pesar de los momentos difíciles y la distancia siempre hemos estado unidos y esperó que siempre sigamos así. Gracias por todo su apoyo.

A mi hermano Max, por ser un ejemplo, por que siempre me has escuchado, por tus consejos y opiniones para cada uno de nosotros.

A mis sobrinos.

Por que con sus llantos risas y travesuras nos han dado momentos de felicidad. Por que se que cada uno de ustedes llegará a ser un triunfador.

A los laboratorios Protein-apotex

En especial a Olga Celia Pérez García por haberme brindado la oportunidad de realizar este trabajo.

A la Profesora Francis.

Por toda la paciencia y dedicación que me brindó para mejorar este trabajo.

INDICE

INTRODUCCIÓN	1
I. FUNDAMENTACIÓN TEÓRICA	3
1.1 Diseño y Formulación de Tabletas	3
1.2 Estudios de Preformulación	4
1.3 Tabletas	5
1.3.1 Componentes de las tabletas	5
1.3.1.1 Diluentes	5
1.3.1.2 Aglutinantes y Adhesivos	6
1.3.1.3 Desintegrantes	7
1.3.1.4 Lubricantes, Antiadherentes y Deslizantes	8
1.3.1.5 Colores, Sabores y Edulcorantes	9
1.3.2 Tipos y Clases de Tabletas	10
1.3.2.1 Tabletas Comprimidas	10
1.3.2.2 Tabletas Azucaradas	10
1.3.2.3 Tabletas Revestidas de Película	11
1.3.2.4 Tabletas con Cubierta Entérica	11
1.3.2.5 Tabletas Efervescentes	11
1.3.2.6 Tabletas Bucales y Sublinguales	11
1.3.3 Métodos de Fabricación	12
1.3.3.1 Granulación Húmeda	12
1.3.3.2 Granulación Seca	13
1.3.3.3 Compresión Directa	14
1.3.4 Características de las Tabletas	15
1.3.4.1 Diámetro y Forma	15
1.3.4.2 Dureza	15
1.3.4.3 Friabilidad	16
1.3.4.4 Desintegración	16
1.3.4.5 Disolución	17
1.4 Comparación de Perfiles de Disolución	18
1.5 Sistema Gastrointestinal	20

1.5.1 Función	20
1.5.2 Estructura	21
1.5.3 Inervación	22
1.5.4 pH	23
1.5.5 Fármacos Reguladores de la Motilidad Gastrointestinal	23
1.6 Monografía de la Cisaprida	25
1.6.1 Fórmula	25
1.6.1.1 Fórmula Química	25
1.6.1.2 Fórmula Empírica	25
1.6.2 Características Físicas	25
1.6.2.1 Descripción	25
1.6.2.2 Solubilidad	25
1.6.3 Identidad	26
1.6.3.1 Espectro Infrarrojo	26
1.6.3.2 Identificación por Color	26
1.6.4 Pruebas Químicas	26
1.6.4.1 Color de la Solución	26
1.6.4.2 Rotación Específica	26
1.6.4.3 Sustancias Relacionadas	26
1.6.4.4 Metales Pesados	26
1.6.4.5 Agua	27
1.6.4.6 Residuo de Ignición	27
1.6.4.7 Valoración	27
1.6.5 Farmacocinética	27
1.6.6 Metabolismo	28
1.6.7 Farmacodinamia	28
1.6.8 Indicaciones Terapéuticas	28
1.6.9 Contraindicaciones	29
II. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	30
III. OBJETIVOS	32
IV. HIPÓTESIS	33

V. MATERIALES	34
5.1 Reactivos	34
5.2 Material de Vidrio	35
5.3 Excipientes o Aditivos	36
5.4 Equipo	37
VI. METODOLOGÍA	38
6.1 Análisis del Principio Activo	39
6.1.1. Pruebas Físicas	39
6.1.1.1 Descripción	39
6.1.1.2 Solubilidad	39
6.1.2 Identidad	39
6.1.2.1 Espectro Infrarrojo	39
6.1.2.2 identificación por Color	39
6.1.3 Color de la Solución	40
6.1.4 Rotación Específica	40
6.1.5 Sustancias Relacionadas	40
6.1.6 Metales pesados	42
6.1.7 Agua	43
6.1.8 Residuo de Ignición	43
6.1.9 Valoración	43
6.2 Pruebas Reológicas del Principio Activo	45
6.2.1 Densidad Aparente	45
6.2.2 Densidad Compactada	45
6.2.3 Velocidad de Flujo	46
6.2.4 Ángulo de Reposo	46
6.3 Estabilidad Química del Principio Activo	47
6.3.1 Hidrólisis Ácida	47
6.3.2 Hidrólisis Básica	47
6.3.3 Oxidación	47
6.4 Compatibilidad Fármaco-Excipiente	48
6.5 Formulación	49

6.6 Fórmula Propuesta para la Fabricación de Tabletas de Cisaprida de 10 mg por Compresión Directa	50
6.6.1 Proceso de Fabricación para Tabletas de Cisaprida de 10 mg por Compresión Directa	51
6.7 Monografía Propuesta para Tabletas de Cisaprida de 10 mg	52
6.7.1 Pruebas Físicas	52
6.7.1.1 Descripción	52
6.7.1.2 Friabilidad	52
6.7.1.3 Dureza	52
6.7.1.4 Desintegración	52
6.7.1.5 Peso Promedio	53
6.7.1.6 Variación de Peso	53
6.7.1.7 Humedad	53
6.7.2 Pruebas Químicas	53
6.7.2.1 Identidad	53
6.7.2.2 Disolución	53
6.7.2.3 Valoración	55
6.7.2.4 Uniformidad de Dosis	56
6.7.3 Límites Microbianos	56
6.8 Comparación de los Perfiles de Disolución	57
6.9 Validación del Método Analítico	58
6.9.1 Linealidad del sistema	58
6.9.2 Precisión del Sistema	58
6.9.3 Linealidad del Método	58
6.9.4 Exactitud y Repetibilidad al 100%	59
6.9.4 Precisión (Reproducibilidad)	59
6.9.4 Especificidad del Método	59
6.10 Estudio de Estabilidad Acelerada	60
VII. RESULTADOS	61
7.1 Análisis del Principio Activo	61
7.2 Estabilidad Química del Principio Activo	63

7.2.1 Resultados de <i>Rf</i> durante la Hidrólisis Básica del Principio Activo	63
7.2.2 Resultados de <i>Rf</i> durante la Hidrólisis Ácida del Principio Activo	63
7.2.3 Resultados de <i>Rf</i> durante la Oxidación del Principio Activo	64
7.3 Pruebas Reológicas del Principio Activo Cisaprida	65
7.3.1 Densidad Aparente	65
7.3.2 Densidad Compactada	65
7.3.3 Velocidad de Flujo	65
7.3.4 Ángulo de Reposo	65
7.4 Compatibilidad Fármaco-Excipiente	66
7.5 Formulaciones	67
7.6 Perfiles de Disolución	68
7.7 Validación del Método Analítico	74
7.8 Estabilidad Acelerada	75
VIII. ANÁLISIS DE RESULTADOS	78
IX. CONCLUSIONES	81
X. SUGERENCIAS	82
XI. ANEXO	83
XII. BIBLIOGRAFÍA	93

INTRODUCCIÓN

El proceso de absorción de un fármaco contenido en una forma farmacéutica sólida, después de la administración oral depende, entre otros aspectos, de la liberación del principio activo del producto y de su disolución o solubilización en las condiciones fisiológicas. Debido a la naturaleza de estos factores, la evaluación de la velocidad de disolución *in vitro* puede ser una predicción del comportamiento *in vivo*, siempre y cuando el paso limitante para la absorción sea la disolución.¹

Las pruebas de disolución son usadas para diferentes propósitos en la industria farmacéutica: En el desarrollo de nuevos productos, como control de calidad y como ayuda en la determinación de bioequivalencia.

La prueba de disolución *in vitro* proporciona información útil a varias etapas de los procesos de desarrollo de nuevos fármacos.

Los formuladores la utilizan para evaluar las propiedades de disolución del fármaco por sí mismo.²

Se ha conseguido establecer correlaciones entre los ensayos de velocidad de disolución *in vitro* y los resultados obtenidos en la especie humana para determinados medicamentos. Sin embargo los ensayos de velocidad de disolución *in vitro*, por sí solos, no proporcionan información alguna en relación con lo que puede ocurrir en el hombre.³

Las pruebas de disolución farmacopeicas únicamente evalúan la cantidad de principio activo disuelto en un tiempo determinado y el criterio de aceptación es útil para el control de calidad del medicamento, pero no proporcionan información de la velocidad a la cual el fármaco se disuelve.

Mientras que un perfil de disolución considera diversos tiempos de muestreo, lo que permite establecer la velocidad de disolución. Un gran número de estudios reportados en la literatura, han demostrado que si una prueba comparativa de los perfiles de disolución entre el medicamento de referencia y el de prueba, se diseña y se lleva a cabo con un procedimiento establecido, equivalentes farmacéuticos que muestran comportamiento semejante en relación con sus características de velocidad de disolución, probablemente tendrán una biodisponibilidad comparable.¹

Para comparar los perfiles de disolución se utiliza el factor de similitud f_2 que es un valor puntual que proviene de un modelo matemático y permite relacionar a través de una transformación logarítmica la semejanza entre los perfiles de disolución de los medicamentos de referencia y de prueba.

Con la publicación de la NOM-177-S.S.A1-1998 " Que establece las pruebas y procedimientos para demostrar que un medicamento es intercambiable. Requisitos a que deben sujetarse los terceros autorizados que realicen las pruebas", se cuenta con un documento que indica los pasos a seguir para evaluar el comportamiento *in vitro* de los medicamentos sólidos orales tales como cápsulas y tabletas mediante la comparación de los perfiles de disolución.

Por lo antes mencionado se realizará la comparación de los perfiles de disolución de un medicamento de prueba y uno de referencia en el Laboratorio Protein-Apotex. Utilizando como medicamento de prueba tabletas de Cisaprida de 10 mg fabricadas por Protein-Apotex.

Como medicamento de referencia se utilizaran tabletas de Cisaprida de 10 mg del producto innovador, esto con el fin de demostrar que ambos productos tienen perfiles de disolución similares y por lo tanto contar con un producto que cumpla con uno de los requisitos que marca la NOM-177-S.S.A1-1998 para la demostrar que un medicamento es intercambiable.

I. FUNDAMENTACIÓN TEÓRICA

1.1 Diseño y Formulación de Tabletas.

La formulación de formas farmacéuticas sólidas orales, en particular de tabletas, ha tenido un rápido cambio y desarrollo en las últimas décadas, con la introducción de sistemas automatizados de control de peso y la disponibilidad de nuevos materiales para compresión directa. Algunos de los nuevos procesos de tabletas tienen relación con sistemas que son operados por una computadora. Los procesos de tableteo que son controlados por computadora únicamente requieren un operador para organizar el proceso.

Recientemente, nuevos conceptos y regulaciones federales relacionados con la biodisponibilidad y bioequivalencia así como la validación están impactando la formulación, diseño y manufactura de tabletas.

El diseño de una tableta usualmente involucra una serie de compromisos en la parte del formulador, desde producir las propiedades deseadas como: resistencia a la abrasión mecánica o friabilidad, rápida desintegración y disolución. La correcta selección y balance de los excipientes o aditivos para cada principio activo o fármaco combinación de fármacos en una formulación de tabletas pueden lograr la respuesta deseada como la producción de un producto seguro, efectivo y estable, esto en la práctica no es tan simple de llevarse a cabo.

Agregando a esto la necesidad para desarrollar formulaciones con procesos validados, la complejidad del diseño de productos esta aumentando en el desarrollo farmacéutico contemporáneo. Esto incrementa la competencia entre fabricantes (marca contra genérico, genérico contra genérico y marca contra marca) los cuales necesitan que los productos sean costeables y efectivos.

La formulación y diseño de tabletas puede ser descrito como el proceso por el cual el formulador asegura que la cantidad correcta de fármaco es liberado a un tiempo y velocidad apropiados y en el sitio adecuado para ejercer el efecto terapéutico.

La forma en la cual el fármaco es absorbido puede afectar su actividad. La mayoría de los fármacos administrados por vía oral, de liberación inmediata, son normalmente absorbidos en solución por el intestino. Los procesos de absorción son rápidos. La velocidad de solubilización del fármaco puede ser el paso limitante para alcanzar los niveles en sangre y ejercer su actividad terapéutica.

Por lo anterior es de suma importancia evaluar el comportamiento y la influencia de los componentes activos y no activos, juntos y por separado, para medir su impacto en el diseño y formulación de tabletas.⁴

1.2 Estudios de Preformulación.

El primer paso en cualquier diseño o formulación de tabletas es considerar los datos de preformulación. Es importante que el formulador tenga un perfil fisicoquímico completo de la actividad de los ingredientes activos, para iniciar el desarrollo de una formulación. La recopilación de esta información es conocida como preformulación. Esto es responsabilidad del área de investigación química-farmacéutica para proporcionar la siguiente información acerca de los principios activos.

1. Estabilidad (en estado sólido): luz, humedad, temperatura.
2. Estabilidad (en solución): estabilidad fármaco-excipiente (análisis térmico diferencial u otros métodos acelerados)
3. Propiedades Fisicomecánicas: Tamaño de partícula, densidad aparente y compactada, forma cristalina, compresibilidad, punto de fusión, sabor, color, apariencia, olor.

4. Propiedades Físicoquímicas. Solubilidad y perfiles de pH de la solución, dispersión (en agua u otros solventes)
5. Disolución *in vitro*: del fármaco puro y en la forma farmacéutica, efecto de los excipientes y surfactantes. ⁴

El propósito básico de la preformulación está en proporcionar las bases para el aprovechamiento de la formulación, optimización del producto, calidad y desarrollo.

Para la formulación de tabletas la información más importante de los estudios de preformulación es el estudio de estabilidad fármaco-excipiente, así como la reología y caracterización del principio activo; esto para seleccionar los excipientes que pueden ser química y físicoquímicamente compatibles con el fármaco. ⁴

1.3 Tabletás.

Son preparados sólidos que se obtienen por compresión o moldeado, que contienen él o los principios activos y aditivos, generalmente de forma discoide, plana, ranurada y de tamaño variado y que cuando sea necesario pueden ser cubiertas por una película que no modifica la forma original. Existen variedades de tabletas tales como: efervescentes, sublinguales, de acción y liberación prolongada, vaginales multicapa y masticables. Para uso oral, sublingual y vaginal. ¹

1.3.1 Componentes de las tabletas

1.3.1.1 Diluentes.

Son denominados rellenos para dar volumen a la tableta, cuando el principio activo se encuentra en una cantidad muy pequeña es decir cuando el principio activo por sí mismo es inadecuado para producir este volumen y no posee

un tamaño práctico para la compresión. La dosis de algunos activos es suficientemente alta que no requieren este diluyente o relleno.

Los diluyentes más comúnmente usados son lactosa, celulosas, fosfato dicálcico, sulfato de calcio, manitol, almidón seco y azúcar en polvo.

La lactosa es el diluyente más ampliamente usado en la formulación de tabletas, es un excipiente que no presenta reacción con la mayoría de los fármacos es usado en forma anhidra o hidratada, en ciertos casos la forma hidratada puede llevar a la descomposición y decoloración con ciertos fármacos. La forma anhidra sin embargo absorbe humedad cuando se expone en ambientes con humedad alta; las tabletas tienen que ser cuidadosamente empacadas para prevenir la exposición a la humedad. En los procesos de granulación húmeda generalmente se utiliza la lactosa hidratada.

La celulosa microcristalina, frecuentemente conocida con el nombre comercial de Avicel, es un excipiente que se utiliza para las formulaciones de compresión directa, tiene una doble función ya que actúa como agente desintegrante y diluyente.^{5,6}

1.3.1.2 Aglutinantes y Adhesivos.

Estos materiales son adicionados secos o en forma líquida durante la granulación húmeda para formar gránulos o para promover la compactación de tabletas durante los procesos de compresión directa.

Acacia y tragacanto son gomas naturales que se emplean en soluciones en una concentración del 10 al 25% solas o en combinación, son más efectivos cuando se adicionan en soluciones en la preparación de granulaciones que cuando son adicionados en seco a las formulaciones por compresión directa. Las gomas de origen natural tienen la desventaja de variar en su composición y son fáciles de sufrir

contaminación por bacterias. La pasta de almidón es uno de los agentes aglutinantes más comúnmente usados en granulación.

Los polímeros modificados de origen natural, como los alginatos y los derivados de las celulosas (metilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa) son comúnmente aglutinantes y adhesivos. Usados en seco para compresión directa tienen la capacidad de aglutinante, aunque en soluciones acuosas tienen propiedades adhesivas. Hidroxipropilmetilcelulosa también puede ser usada en una solución de alcohol para proporcionar un adhesivo anhidro. PVP (Polivinilpirrolidona) es un polímero sintético que puede ser usado como un adhesivo en solución acuosa o alcohol, también tiene capacidad como aglutinante en seco.⁵

1.3.1.3 Desintegrantes.

El propósito de un desintegrante es facilitar la desintegración o separación de la tableta cuando ésta entra en el tracto gastrointestinal después de la administración oral.

Los desintegrantes pueden funcionar por la atracción de agua dentro de la tableta, hinchamiento, y explosión de la tableta. Así la fragmentación de la tableta puede ser crítica para la subsecuente disolución del fármaco y la realización de una biodisponibilidad satisfactoria del principio activo.

Los desintegrantes pueden adicionarse antes de la granulación o durante la lubricación antes de la compresión o en ambas etapas del proceso. La efectividad de algunos desintegrantes es afectada por su posición dentro de la tableta. Existen diferentes tipos como: almidones, celulosas, alginatos, arcillas y gomas. Los almidones y derivados de los almidones son los agentes desintegrantes más comúnmente usados, presentan bajo costo y se utilizan en concentraciones del 5 al

20%. Dentro de las celulosas se encuentran las celulosas purificadas, metilcelulosas y carboximetilcelulosas, el Ac-Di-Sol es clasificado como un superdesintegrante es muy efectivo en concentraciones bajas. ^{4,5}

1.3.1.4 Lubricantes, Antiadherentes y Deslizantes.

Estas tres clases de materiales se describen juntos porque coinciden en algunas funciones. Un material que principalmente se describe como un antiadherente es también un lubricante, con algunas propiedades de deslizante. La diferenciación entre estos términos es la siguiente:

Lubricantes: Reducen la fricción entre las paredes de la tableta y las paredes de la cavidad en la cual se forma la tableta, durante la expulsión de la misma.

Antiadherentes: Tienen la función de reducir el pegado o adhesión de los polvos o granulados a las caras o paredes de los punzones.

Deslizantes: Promueven el flujo de los polvos o granulados para reducir la fricción entre las partículas.

Los lubricantes son generalmente adicionados en seco cuando los otros componentes de la mezcla se encuentran en estado homogéneo. El lubricante es adicionado y mezclado por un periodo de 2 a 5 minutos únicamente. El sobremezclado puede llegar a disminuir las características de desintegración-disolución y pérdida de unión en la matriz de la tableta.

Los lubricantes más ampliamente usados son el ácido esteárico, varias sales de ácido esteárico y sus derivados. Los estearatos de calcio y magnesio son las sales más comúnmente empleadas (en concentraciones del 0.5 al 1.0% y del 0.5 al 2.0% respectivamente). El ácido esteárico es un lubricante menos efectivo que estas sales y además tiene un punto de fusión bajo. El talco es el segundo lubricante más

comúnmente empleado en tabletas. La mayoría de las muestra de talco contienen trazas de hierro y por lo tanto debe de manejarse cuidadosamente en cualquier formulación que contenga activos cuya descomposición pueda ser catalizada por la presencia del hierro.

El estearato de magnesio, almidón y algunos derivados del almidón poseen propiedades antiadherentes. Varias sílicas coloidales pueden ser usadas como antiadherentes. Los materiales usados como deslizantes, o promotores de flujo, son el talco en concentraciones del 5%, almidón de maíz del 5 al 10%, o sílicas coloidales como Cab-O-sil, o aerosil en concentraciones de 0.25 al 3%.^{4,5}

1.3.1.5 Colores, Sabores y Edulcorantes.

El uso de colorantes y tinturas en la fabricación de tabletas ha servido para los siguientes propósitos en los tres últimos años: disfrazar los activos con color, identificación de productos y producción de productos más elegantes. La disponibilidad de colores vegetales naturales es limitada y estos colores son frecuentemente inestables. Dos formas de colores son típicamente usados en la preparación de tabletas. Estos son los FD&C (Food, Drug and Cosmetic) y D&C. (Drug and Cosmetic) Las lacas son tinturas que pueden absorberse en un óxido anhidro y usualmente son empleados como polvos secos para colorear.

Cuando se usan tinturas solubles en agua de tonos pastel usualmente muestran moteado desigual en el tableteado final.

Los sabores están limitados a las tabletas masticables o a otras tipos de tabletas destinadas a disolverse en la boca. Los sabores que son solubles en agua tienen poca aceptación en la fabricación de tabletas porque son poco estables.

El uso de edulcorantes esta limitado a tabletas masticables para excluir o disminuir el uso de azúcar en las tabletas. Los más comunes son el manitol y la sacarosa. La sacarina es un edulcorante artificial que es aproximadamente 500 veces más dulce que la sacarosa, su principal desventaja es que tiene un sabor amargo después de probarlo y ha sido reportado como carcinogénico. Un nuevo edulcorante artificial para remplazar a la sacarina es el aspartame, su principal desventaja es su falta de estabilidad en presencia de humedad.⁵

1.3.2 Tipos y Clases de Tabletas

Las tabletas son clasificadas por su ruta de administración o su función, por el tipo de liberación del activo y por su forma y método de manufactura.

A continuación se describen algunos tipos de tabletas de acuerdo a su función y tipo de liberación.⁵

1.3.2.1 Tabletas Comprimidas.

Estas tabletas se forman mediante compresión y no contienen revestimientos especiales consisten en materiales en polvo, cristalinos o granulares solos o en combinación con cohesivos, desintegrantes, lubricantes, diluentes y en muchos casos colorantes.⁶

1.3.2.2 Tabletas Azucaradas.

Son tabletas comprimidas que contienen una cubierta de azúcar. Estas cubiertas pueden ser coloreadas y son útiles para enmascarar los sabores u olores de los principios activos, así como para proteger los materiales sensibles a la oxidación.⁶

1.3.2.3 Tabletas Revestidas de Película.

Son tabletas comprimidas cubiertas por una fina capa de película o material hidrosoluble. Se pueden usar sustancias poliméricas que forman películas, estas imparten las mismas características que la cubierta de azúcar, con la ventaja adicional de que el recubrimiento es mucho más breve. ⁶

1.3.2.4 Tabletas con Cubierta Entérica.

Son tabletas comprimidas cubiertas con sustancias que resisten la disolución en el líquido gástrico pero se desintegran en el intestino.

Las cubiertas entéricas se pueden emplear para tabletas que contienen principios activos que se inactivan o se destruyen en el estómago, para las que irritan la mucosa o como medio para obtener la liberación tardía de la medicación. ⁶

1.3.2.5 Tabletas Efervescentes.

Además del principio activo contienen bicarbonato de sodio y un ácido orgánico como tartárico o cítrico. En presencia de agua estos aditivos reaccionan y liberan bióxido de carbono el cual actúa como desintegrador y produce efervescencia. Con excepción de la presencia de pequeñas cantidades de lubricantes las tabletas efervescentes son solubles. ⁶

1.3.2.6 Tabletas Bucales y Sublinguales.

Son tabletas pequeñas planas y ovales. Las tabletas para administración bucal, que se dejan en la cavidad oral, se disuelven o se deshacen con lentitud, de modo que se les formula y comprime a suficiente presión como para que la tableta sea dura. ⁶

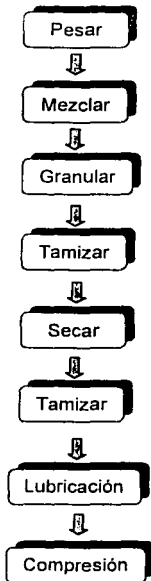
1.3.3 Métodos de Fabricación

1.3.3.1 Granulación Húmeda.

El método más ampliamente usado en la preparación de tabletas es el método de granulación húmeda, se emplea una solución o dispersión que generalmente contiene un aglutinante, esta solución se adiciona a la mezcla de polvos para formar una masa, que se tamiza a través de una malla, posteriormente se seca, se vuelve a tamizar y finalmente se mezcla con un lubricante para comprimir.

Si la granulación se humedece demasiado los gránulos pueden quedar duros lo que implicará una mayor presión para formar las tabletas. Si la mezcla del polvo no se humedece de manera suficiente, los gránulos serán demasiado blandos, estos pueden disgregarse durante la lubricación.⁶

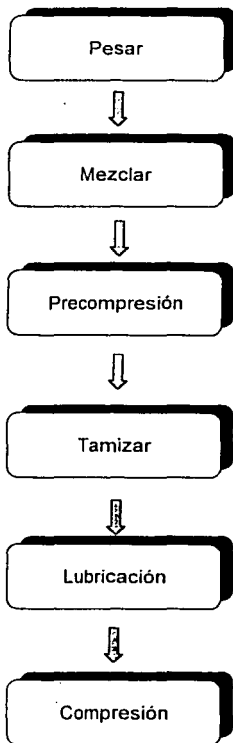
Pasos del Método:



TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

1.3.3.2 Granulación Seca.

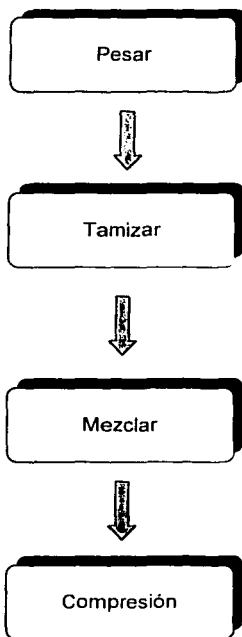
Cuando los componentes de la tableta son sensibles a la humedad o no soportan temperaturas elevadas durante el secado o cuando poseen propiedades cohesivas o aglutinantes, puede usarse el baleado para formar gránulos. A este método se le denomina granulación seca, precompresión o doble compresión. Con este método se realizan menos pasos que con el método de granulación húmeda.⁶



TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

1.3.3.3 Compresión Directa

Consiste en comprimir las tabletas de manera directa a partir del material en polvo sin modificación de su naturaleza física. Originalmente el método se reservaba para un pequeño grupo de sustancias químicas cristalinas que poseían todas las características físicas necesarias para la elaboración de una buena tableta, como fluidez y compresibilidad. Actualmente existe un gran número de excipientes y activos que poseen las características mencionadas anteriormente y pueden ser utilizados para compresión directa.^{5,6}



TESIS CON FALLA DE ORIGEN

1.3.4 Características de las Tabletas.

Las tabletas comprimidas pueden caracterizarse o describirse con una cantidad de especificaciones como: diámetro, forma, espesor, peso, dureza, tiempo de desintegración y características de disolución.⁵

1.3.4.1 Diámetro y Forma.

En diámetro y la forma dependen de la matriz y los punzones elegidos para comprimir una tableta. Por lo general, las tabletas son discoides, aunque pueden ser ovales, oblongas, redondas, cilíndricas o triangulares. Sus superficies superior e inferior pueden ser planas, redondas, cóncavas o convexas en diversos grados.

Las tabletas pueden ranurarse en mitades o cuadrantes. La superficie superior o inferior puede ser resaltada o tallada con un símbolo o letras que sirven de medio adicional para identificar la procedencia de las tabletas. Estas características, junto con el color, tienden a hacer que las tabletas sean distintivas e identificables con el componente activo que contienen.^{5,6}

1.3.4.2 Dureza.

La resistencia de la tableta a la picadura, abrasión o rotura en condiciones de almacenamiento, transporte y manipulación antes de su uso, depende de su dureza.

Durante el tableteado se hacen determinaciones de la dureza para ajustar la presión de la máquina tableteadora. Si la tableta es demasiado dura, puede ser que no se desintegre en el lapso establecido o que no satisfaga la especificación para la disolución: si es demasiado blanda, no soportará la manipulación como las operaciones de cobertura o de envasado y transporte.⁶

1.3.4.3 Friabilidad.

Una propiedad relacionada con la dureza es la friabilidad de la tableta. Los instrumentos que se utilizan para determinar la friabilidad, en vez de medir la fuerza requerida para aplastar la tableta, están diseñados para evaluar la capacidad de la tableta para soportar la abrasión durante el envasado, manipulación y transporte. Se pesan varias tabletas y se colocan en el aparato, donde están expuestas a rodadas y a choques por medio de caídas libres dentro de una cámara de plástico que gira a 25 r.p.m., dejando caer las tabletas a una distancia de seis pulgadas en cada revolución. Las tabletas se pesan y se colocan en el friabilizador el cual después es operado por 100 r.p.m. Posteriormente a las tabletas se les limpia el polvo que desprendieron durante la prueba y se vuelven a pesar. Las tabletas no deben perder más del 1.0% de su peso para ser consideradas como aceptables. ^{5,6}

1.3.4.4 Desintegración.

Para la mayoría de las tabletas el primer paso para que la tableta se encuentre en solución es la descomposición de la tableta en pequeñas partículas o gránulos, este proceso es conocido como desintegración.

Se reconoce que la prueba de desintegración de tabletas *in vitro* no guarda necesariamente una relación con la acción *in vivo* de un forma farmacéutica sólida. Para absorberse el fármaco debe estar en solución y la prueba de desintegración solo mide el tiempo requerido, en ciertas condiciones, para que un grupo de tabletas se desintegre en partículas. ^{5,6}

1.3.4.5 Disolución.

La disolución es el proceso por el cual un soluto sólido entra en solución. En la industria farmacéutica esto puede ser definido como la cantidad de principio activo que se encuentra en solución por unidad de tiempo bajo condiciones estándar de interfase sólido / líquido, temperatura y composición del disolvente. La USP/NF tiene un límite de disolución en las monografías de la mayoría de tabletas y cápsulas. ⁷

La prueba de disolución se basa en la determinación cuantitativa del principio activo, que se encuentra en solución, después de un determinado tiempo de agitación de la forma farmacéutica en un medio de disolución adecuado.

Las velocidades de disolución pueden ser afectadas por varios factores: desintegrantes, tamaño de partícula y concentración de aglutinantes, lubricantes, método de granulación, fuerza de compresión, pH y temperatura del medio de disolución así como el tamaño de partícula del principio activo.

La disolución esta considerada dentro de las pruebas más importantes de control de calidad para las formas farmacéuticas sólidas (tabletas y cápsulas). ⁷

Las pruebas de disolución *in vitro* para las formas de dosificación sólidas orales de liberación inmediata, como las tabletas y las cápsulas, se usan para:

- 1) Evaluar lote por lote la calidad de un producto farmacéutico.
- 2) Guiar el desarrollo de nuevas formulaciones y,
- 3) Garantizar la continuidad del desempeño y la calidad del producto después de ciertos cambios como: modificaciones a la formulación, al proceso de fabricación, al sitio de manufactura y al escalamiento del proceso de fabricación.

Las especificaciones de disolución *in vitro* se establecen para asegurar la consistencia lote por lote y para identificar problemas potenciales con la biodisponibilidad *in vivo*.

Las especificaciones *in vitro* para productos genéricos deben establecerse con base en un perfil de disolución. Para registros de nuevos medicamentos así como registros de medicamentos genéricos, las especificaciones de disolución deben basarse en lotes con estudios clínicos de biodisponibilidad y/o de bioequivalencia aceptables.⁸

1.4 Comparación de Perfiles de Disolución.

En fechas recientes, las pruebas y especificaciones de disolución de un solo punto se han empleado para evaluar los cambios en el escalamiento, cambios en el sitio de fabricación, cambios de componentes y composición y cambios en equipo y proceso. La prueba de disolución de un solo punto puede ser adecuada para la estabilidad en la calidad y el comportamiento del producto.⁸

Un perfil de disolución es una determinación experimental de la cantidad de fármaco disuelto a diferentes tiempos, en condiciones experimentales controladas, a partir de la forma farmacéutica.⁹

Los perfiles de disolución pueden considerarse similares en virtud de: 1) la similitud de todo el perfil y 2) la similitud en cualquier punto del tiempo de muestreo de disolución. La comparación de perfiles puede llevarse a cabo utilizando métodos dependientes o independientes del modelo.

Un método simple independiente del modelo emplea un factor de diferencia (f_1) y un factor de similitud (f_2) para comparar perfiles de disolución (More 1996)

El factor de diferencia calcula el porcentaje (%) de diferencia entre las dos curvas en cada punto del tiempo y es una medida del error relativo entre las dos curvas.

$$f_1 = \left\{ \left[\sum_{t=1}^n (R_t - T_t) \right] \left[\sum_{t=1}^n R_t \right] \right\}$$

Donde:

n = Número de tiempos de muestreo

R_t = Valor de disolución para el lote de referencia en el tiempo t

T_t = Valor de disolución del lote de prueba en el tiempo t

El factor de similitud (f_2) es una transformación logarítmica de la raíz cuadrada recíproca de la suma del error cuadrado, y es una medición de la similitud en el porcentaje (%) de disolución entre las dos curvas.

$$f_2 = 50 \text{ Log} \left\{ \left[1 + (1/n) \sum_{t=1}^n (R_t - P_t)^2 \right]^{-0.5} * 100 \right\}$$

Donde:

n = Número de tiempos de muestreo.

R_t = Porcentaje disuelto promedio en el tiempo t del medicamento de referencia.

P_t = Porcentaje disuelto promedio en el tiempo t del medicamento de prueba.

Un procedimiento específico para determinar los factores de diferencia y de similitud es el siguiente:

- Determinar el perfil de disolución de dos productos (12 unidades de cada uno) de los productos de prueba y de referencia.
- Utilizando los valores de disolución promedio de ambas curvas en cada intervalo de tiempo, calcular el factor de diferencia (f_1) y el factor de similitud (f_2) mediante las ecuaciones anteriores.

Para curvas que se consideran similares los valores de (f_1) deben aproximarse a cero y los valores de (f_2) deben estar cerca de 100. Por lo general los valores de (f_1) de hasta 15 (0-15) y los valores de (f_2) mayores de 50 (50-100) aseguran la igualdad o equivalencia de las dos curvas y en consecuencia del comportamiento de los productos de prueba y de referencia.

Las mediciones de disolución de los lotes de prueba y de referencia deben realizarse exactamente en las mismas condiciones de prueba, los puntos en el tiempo de disolución para ambos perfiles deben ser los mismos. ⁸

1.5 Sistema Gastrointestinal.

1.5.1 Función

La función principal del sistema gastrointestinal (GI) es proporcionar nutrientes a las células del cuerpo. Esto se realiza por medio de los procesos de ingestión (toma de alimentos), digestión (descomposición de los alimentos) y absorción (transferencia de los productos alimenticios dentro de la circulación), y la eliminación de los productos de deshecho de la digestión.

Factores fisiológicos o emocionales como el stress y la ansiedad tienen influencia en las funciones del sistema GI en mucha gente, frecuentemente. Factores físicos como la dieta, la ingestión de alcohol y productos que contienen cafeína, el fumar y la fatiga pueden también afectar las funciones del sistema GI. Algunas enfermedades del sistema GI se pueden agravar por el stress así como por factores físicos y emocionales. ¹⁰

1.5.2 Estructura

El tracto gastrointestinal es un tubo de aproximadamente 30 pies (9 metros) de longitud, desde la boca hasta el ano. La totalidad del tracto esta compuesta de cuatro capas. Desde el interior hacia el exterior estas capas son: (1) mucosa, (2) submucosa, (3) muscular y (4) serosa. (fig.1)

La estructura del tracto gastrointestinal varía de región a región. Sin embargo hay características comunes en la organización general del tejido. ^{10,11,12}

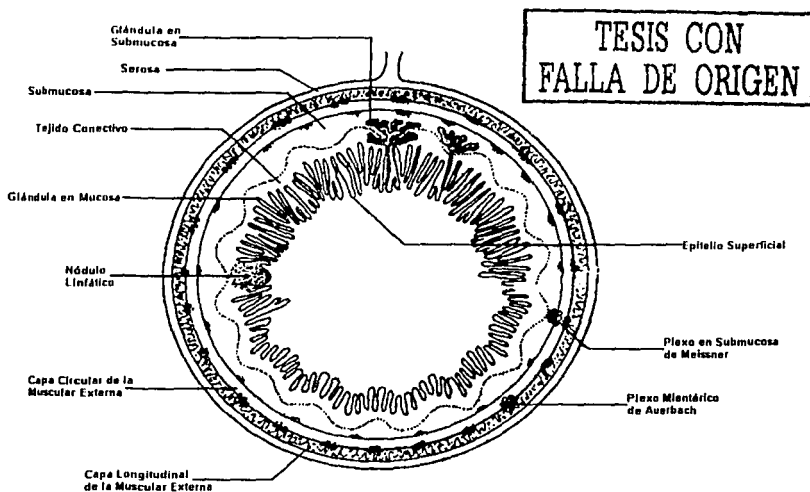


Figura 1. Estructura de las Capas del Tracto Gastrointestinal

1.5.3 Inervación.

El tracto gastrointestinal está inervado por las ramas del simpático y parasimpático del sistema nervioso autónomo. El sistema parasimpático es principalmente excitatorio y el sistema simpático es principalmente inhibitorio. Por ejemplo la peristalsis es aumentada por la estimulación del parasimpático y disminuye por la estimulación del sistema simpático. El dolor es regulado a través de fibras sensoriales del sistema nervioso simpático.^{10,12,13}

1.5.4 pH.

Los valores de pH gástrico en el estado de ayuno pueden fluctuar de minuto a minuto en el rango de pH de 1 a 7. El medio de disolución adecuado para simular las condiciones gástricas del estado en ayuno puede por lo tanto tener valores de pH entre 1.5 y 2. Valores de pH de 6 y mayores en el estado de ayuno se pueden encontrar en dos subpoblaciones significantes: aquellos pacientes que reciben terapias con bloqueadores de ácidos y los ancianos mayores de 65 años.

Con la ingestión de comida el jugo gástrico es inicialmente modificado para tener un pH menos ácido, el cual es dependiente de la composición de los alimentos. Los valores comunes de pH del jugo gástrico inmediatamente después de la ingestión de comida se encuentran entre en rango de pH 3 a 7. Dependiendo de la cantidad de alimento, el pH gástrico regresa al valor de pH del estado de ayuno dentro de dos o tres horas. De esta manera únicamente algunos fármacos se ingieren con o poco después de la ingesta de comida pueden encontrar valores de pH gástricos elevados bajo circunstancias fisiológicas normales.²

1.5.5 Fármacos Reguladores de la Motilidad Gastrointestinal.

Son fármacos que se caracterizan por mejorar la coordinación de los diversos segmentos del tubo digestivo como el intestino delgado y grueso, alivian alteraciones de la motilidad esofágica, como los procinéticos que son fármacos empleados para incrementar la motilidad digestiva, favorecen el vaciado gástrico, y relajan la fibra muscular lisa de la pared GI.^{13,14,15}

Los fármacos procinéticos facilitan el tránsito de alimentos sólidos como de líquidos. Esta acción se observa tanto en personas sanas como en pacientes con gastroparesis que es un retraso en el vaciamiento gástrico resultado de una

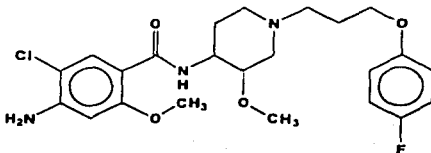
complicación de diabetes u otras enfermedades que dañan los nervios gástricos o los músculos lisos.

En el intestino delgado y grueso, con frecuencia aumentan el peristaltismo e incrementan la velocidad de tránsito, mejorando el ritmo de evacuación en situaciones de estreñimiento debido a una alteración de la motilidad gastrointestinal.

13, 16, 17.

1.6 Monografía de la Cisaprida.

FIGURA2. ESTRUCTURA DE LA CISAPRIDA



1.6.1 Fórmula

1.6.1.1 Fórmula Química.

cis-4-amino-5-cloro-N-[1-[3-(4-fluorofenoxy)propyl]-3-metoxi-4-piperidinil]-2-metoxibenzamida.

1.6.1.2 Fórmula Empírica.

$C_{23}H_{29}ClFN_3O_4 \cdot H_2O$

1.6.2 Características Físicas

1.6.2.1 Descripción.

Polvo fino de color blanco o casi blanco

1.6.2.2 Solubilidad.

Prácticamente insoluble en agua, fácilmente soluble en dimetilformamida, soluble en cloruro de metileno, poco soluble en metanol.

1.6.3 Identidad

1.6.3.1 Espectro Infrarrojo.

El espectro infrarrojo de una dispersión de la muestra en bromuro de potasio presenta máximos solo a las mismas longitudes de onda que una preparación similar de la sustancia de referencia de Cisaprida.

1.6.3.2 Identificación por color.

El color de la solución muestra es amarillo y el de la solución blanco es rojo.

1.6.4 Pruebas Químicas

1.6.4.1 Color de la Solución.

La solución de la muestra es clara y no más intensamente colorida que la solución de referencia BY6.

1.6.4.2 Rotación Específica

El ángulo de rotación específica de una solución de la muestra de 10 mg/mL en cloruro de metileno, presenta una rotación específica de -0.05° a $+ 0.05^\circ$

1.6.4.3 Sustancias Relacionadas

Máximo de 0.5% para cualquier impureza individual.

Máximo 1.0% para la suma de impurezas totales

1.6.4.4 Metales Pesados

No más de 20 ppm

1.6.4.5 Agua

3.4% a 4.0% por el método de Karl Fischer.

1.6.4.6 Residuo de Ignición

No más de 0.1%

1.6.4.7 Valoración

Del 99.0% al 101.0% de Cisaprida en Base seca.

1.6.5 Farmacocinética.

La Cisaprida es rápidamente absorbida después de la administración oral, la concentración plasmática máxima se alcanzan de 1 a 1.5 horas después de la dosis. La biodisponibilidad absoluta de cisaprida es de 40-50 % indican metabolismo de primer paso en el hígado y/o pared intestinal.

La cisaprida se une extensamente a las proteínas plasmáticas de 97.5 a 98%, principalmente a la albúmina; el volumen de distribución de la cisaprida es de 180 L, lo cual indica una extensa distribución en los tejidos.

Únicamente pequeñas cantidades de cisaprida son excretadas en la leche materna, probablemente por el alto grado de unión a proteínas. Se realizó un estudio en el cual 10 mujeres amamantando recibieron 20 mg de cisaprida oralmente cada 8 horas por 4 días, la relación leche / plasma fue únicamente 0.045. En base a estos resultados los investigadores estimaron que un infante que se alimente de leche materna, puede ingerir un total de cisaprida de 600-800 veces menor que el total de lo que ingiere la madre.

1.6.6 Metabolismo.

La principal vía metabólica para cisaprida es a través de la vía del citocromo P450 enzima CYP3A4, es extensamente metabolizada por N-dealquilación oxidativa e hidroxilación aromática. La excreción casi exclusiva de metabolitos es muy similar en orina y en heces, los principales metabolitos son la norcisaprida (41-45% de la dosis administrada), 3-fluoro-4-hidroxycisaprida y 4-fluoro-2- hidroxycisaprida. La excreción en leche materna es muy limitada.

1.6.7 Farmacodinamia.

La acción farmacológica de la cisaprida es aproximadamente de 30 a 60 minutos después de la administración oral.

Su mecanismo de acción es principalmente por la liberación de acetilcolina hacia el plexo mesentérico.

Estudios *In vitro* han demostrado que la cisaprida es un receptor agonista, serotonina-4(5HT₄), esta acción agonista puede aumentar la motilidad gastrointestinal.

Esófago: Aumenta la actividad peristáltica esofágica y la presión del esfínter esofágico bajo y disminuye el reflujo esofágico del contenido gástrico.

Estomago: Cisaprida acelera significativamente el vaciado gástrico del intestino de líquidos y sólidos.

Intestino: Acelera el tránsito del intestino delgado y grueso.

1.6.8 Indicaciones Terapéuticas.

Alteraciones gastroesofágicas por reflujo incluyendo esofagitis.

En lactantes: regurgitaciones o vómitos crónicos y excesivos

Síntomas de molestias del tubo digestivo superior negativas a la radiología y a la endoscopia que se caracterizan por saciedad temprana, eructos, anorexia, náusea, vómitos o por molestias tipo úlcera (pirosis o dolor).

1.6.9 Contraindicaciones.

1. Hipersensibilidad al principio activo.
2. La administración concomitante por vía oral o parenteral de medicamentos inhibidores potentes del CYP3A4. Dado que estos aumentan los niveles plasmáticos de cisaprida. Los medicamentos inhibidores de la CYP3A4 incluyen: antimicóticos azólicos, antibióticos macrólidos e inhibidores de proteasas HIV.
3. Contraindicado en casos con enfermedades cardiacas como arritmias.. ^{16,18-22}

II. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

El desarrollo y formulación de medicamentos ha ido en aumento cada vez más no solo en los laboratorios internacionales, actualmente los laboratorios nacionales se han dado a la tarea de desarrollar productos que sean más competitivos en el mercado.

La calidad de un producto farmacéutico ha dejado de estar sujeta a la discusión exclusiva entre "expertos" y ha pasado a la opinión pública. Este hecho se ha producido, principalmente, al sentir que los costos para el cuidado de la salud se incrementan cada día así como al encontrar diferencias de precios y efectividad entre medicamentos "iguales" fabricados por distintas empresas. La competencia cada vez es mayor con abundancia de productos genéricos o equivalentes. Es por esto que los fabricantes de medicamentos están conscientes de su gran responsabilidad moral y social y tratan de manejar sus productos dentro de las normas éticas y de calidad más estrictas.²³

Un aspecto importante en el desarrollo de un producto farmacéutico es encontrar una característica *in vitro* que refleje su desarrollo *in vivo*. Las formas farmacéuticas sólidas de liberación inmediata están sujetas a pruebas como uniformidad de contenido, peso, dureza, friabilidad y desintegración, la prueba que está más frecuentemente asociada con la evaluación del desarrollo *in vivo* es la disolución.

En vista de la importancia de la prueba de disolución, ésta es esencial para investigar las características de liberación del activo de los medicamentos. En el desarrollo de productos orales de liberación controlada, un producto que puede ser evaluable en el mercado por algún tiempo y puede establecer su eficacia clínicamente, es usualmente seleccionado como un producto de referencia. Las

preparaciones genéricas están siempre formuladas con un perfil de disolución muy parecido como sea posible al producto de referencia.²⁴

El factor de similitud (f_2) ha sido recomendado por el consejo de la FDA para la comparación de los perfiles de disolución en la industria. El factor de similitud ha permitido la medición más precisa de los productos similares. La FDA define la similitud de los perfiles de disolución entre dos fármacos si el valor de f_2 se encuentra entre 50 y 100.²⁴

Al igual que la FDA en México la NOM-177-S.S.A1-1998 establece el uso del factor de similitud para la comparación de los perfiles de disolución.

Entre los medicamentos que se encuentran en el mercado no hay ninguna presentación (de tabletas de cisaprida de 10 mg) como medicamento intercambiable, por lo que se vio la necesidad de formular un medicamento por compresión directa, realizando estudios de preformulación, formulación, perfiles de disolución y estabilidad acelerada, para obtener un producto que cumpla con el factor de similitud f_2 con respecto al innovador; como candidato a medicamento genérico intercambiable para ofrecer al público consumidor un producto confiable y de calidad pero a menor costo.

Esto por el hecho de que los trastornos del tracto gastrointestinal son los problemas médicos más habituales. Aproximadamente, entre 4 y 5 millones de personas padecen úlceras pépticas y muchas más tienen trastornos menores. Existen diferentes fármacos para el tratamiento de estos trastornos. Entre las medidas auxiliares importantes se encuentran: el evitar agentes que aumenten la secreción ácida gástrica, como alcohol y cafeína, o alteren las propiedades de la mucosa gástrica. La Cisaprida es agente procinético gastrointestinal, se utiliza para tratar desordenes de la motilidad gastrointestinal como acedia nocturna (pirosis), reflujo gastroesofágico; gastroparesis entre otras. La cisaprida presenta una menor incidencia de efectos adversos sobre el sistema nervioso central que causan otras benzamidas como la metoclopramida²⁵.

III. OBJETIVOS

OBJETIVO GENERAL

Obtener tabletas de Cisaprida de 10 mg por compresión directa, estables física, química y microbiológicamente, que cumplan con las especificaciones de la normatividad vigente, con los parámetros de disolución establecidos por el laboratorio (Protein- Apotex) y con el factor de similitud f_2 .

OBJETIVOS PARTICULARES

- Formular tabletas de cisaprida de 10 mg por compresión directa.
- Seleccionar la formulación más adecuada que cumpla con los parámetros de calidad establecidos por el laboratorio.
- Comparar el comportamiento de liberación del activo con base al perfil de disolución de las tabletas fabricadas en Protein-Apotex con respecto al producto innovador.
- Someter a estabilidad acelerada tres lotes piloto, fabricados con la fórmula propuesta, de acuerdo con las especificaciones que marca la NOM-073-SSA1-1993, Estabilidad de Medicamentos.

IV. HIPÓTESIS

Con los estudios de preformulación y formulación se obtendrán Tabletas de Cisaprida de 10 mg que sean estables física, química y microbiológicamente, que presenten un perfil de disolución similar al del producto innovador y por lo tanto que cumplan con el factor de similitud f_2 .

V. MATERIALES

5.1 Reactivos

	Marca
➤ Metanol R.A	J.T Baker
➤ Hidróxido de sodio R.A	J.T Baker
➤ Ácido Acético R.A	J.T Baker
➤ Hidróxido de Potasio R.A	J.T Baker
➤ Trietilamina R.A	J.T Baker
➤ Acetonitrilo HPLC	Tecrom
➤ Ácido Fosfórico R.A	J.T Baker
➤ Cloruro de Metileno R.A	J.T Baker
➤ Dimetilformamida R.A	J.T Baker
➤ Isopropanol HPLC	Tecrom
➤ Etanol R.A	J.T Baker
➤ Peróxido de Hidrógeno al 30% R.A	J.T Baker

5.2 **Material de Vidrio.**

	Marca
➤ Matraces Volumétricos de 25,50 y 100 mL	Pyrex
➤ Matraces erlenmeyer 125 y 250 mL.	Pyrex
➤ Vasos de precipitado de 50, 100, 250 y 500 mL.	Pyrex
➤ Pipetas Graduadas de 1, 5 y 10 mL.	Pyrex
➤ Bureta de 25 mL	Pyrex
➤ Tubos de ensaye	Pyrex
➤ Mortero con Pistilo	HCT Germany

5.3 Excipientes o Aditivos

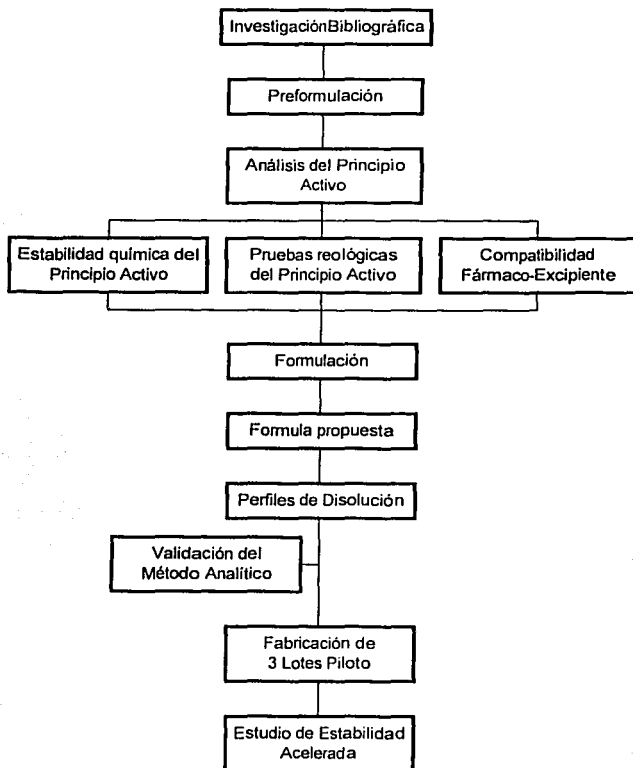
- Lactosa Monohidratada*
- Lactosa Spray Dried*
- Celulosa Microcristalina*
- Celulosa microcristalina Silicificada (Prosolv®)*
- Lactosa monohidratada 93%-crospovidona 3.5%-povidona 3.5% (Ludipress®)*
- Almidón de Maíz*
- Dióxido de Silicio*
- Ácido Esteárico*
- Estearato de Magnesio*
- Estearato de zinc*
- Estearil Fumarato de Sodio*
- Talco*
- Lauril Sulfato de Sodio*
- Polivinilpirrolidona*
- Croscarmelosa de Sodio*
- Crospovidona (Poliplasdone XL®)*
- Etilcelulosa (Methocel®)*

*** Todas con Calidad Grado farmacéutico (GF)**

5.4 Equipo.

	Marca
➤ Balanza Analítica.	Ohaus
➤ Friabilizador.	Vankel
➤ Durómetro.	Vankel
➤ Analizador de Humedad.	Mettler Toledo
➤ Cromatógrafo de Líquidos.	Hewlett packard
➤ Potenciómetro	Beckman
➤ Equipo de Infrarrojo.	Beckman
➤ Disolutor automatizado.	Hansson SR 8
➤ Espectrofotómetro.	Beckman
➤ Densitómetro	Vankel
➤ Desintegrador.	Vankel
➤ Parrilla de agitación y calentamiento.	Corning
➤ Tableteadora monopunzónica	

VI. METODOLOGÍA



6.1 Análisis del Principio Activo

6.1.1 Pruebas Físicas

6.1.1.1 Descripción.

Se realizó una descripción visual del principio activo, evaluando las características físicas de la muestra.

6.1.1.2 Solubilidad.

Se colocaron 10 mg de Cisaprida en tubos de ensaye, se adiciono poco a poco y con agitación constante 0.5 mL de los disolventes siguientes disolventes: agua, dimetilformamida, cloruro de metileno y metanol.

6.1.2 Identidad.

6.1.2.1 Espectro I.R.

Se realizó una dispersión del principio activo en bromuro de potasio y se procedió en base al MGA (Método General de Análisis) 0351 de la FEUM 7ª edición, 2000.

6.1.2.2 Identificación por Color.

Se realizó una mezcla de 5 mg de muestra con 45 mg de óxido de magnesio, se llevó a ignición en un crisol hasta que se obtuvo un residuo casi blanco, se dejó enfriar y se adicionó y 1 mL de agua destilada, 0.05 mL de fenoltaleina y 1 mL de ácido clorhídrico 2M para colorear la solución a rojo, se filtró por papel Whatman No.1.

A 1mL de la muestra filtrada se le adicionó 0.1 mL de SR (Solución reactivo) de alizarin y 0.1 mL de SR de nitrato de zirconil. Se mezcló y se dejo reposar 5 minutos. Se comparó el color de la solución con un blanco tratado de la misma manera.

6.1.3 Color de la Solución.

1.0 g de muestra se solubilizó en 20 mL de cloruro de metileno y se procedió de acuerdo con el MGA 0181 de la FEUM 7ª edición, 2000.

6.1.4 Rotación Específica.

Se preparó una solución de 10 mg/mL de Cisaprida en Cloruro de Metileno. 200 mg la muestra se disolvieron en 20 mL de cloruro de metileno. Se determinó el ángulo de rotación específica de acuerdo al MGA 0241. 7ª edición, 2000.

6.1.5 Sustancias Relacionadas.

Se realizó por Cromatografía de Líquido de Alta Resolución.

Condiciones Cromatográficas

Fase Móvil: Buffer de fosfatos pH 3.4 - Acetonitrilo (15:85)²⁶

Longitud de Onda: 275 nm

Volumen de Inyección: 10 μ L

Velocidad de flujo: 1.0 mL/min

Columna: C₁₈ empacada con octadecilsilano, de 3.9 X 250 mm con tamaño de partícula de 5 micras.

Preparación de la Referencia

Se pesó el equivalente a 10.0 mg de Cisaprida sustancia de referencia y 80 mg de Haloperidol sustancia de referencia, se transfirieron a un matraz volumétrico de 100 mL, se disolvieron y se llevó a volumen con metanol. Se transfirió una alícuota de 5 mL de esta solución a un matraz volumétrico de 10 mL y se llevó a volumen con fase móvil. Se filtró una porción de la solución final a través de membrana de 0.45 μ y se transfirió a un vial para cromatografía.

Concentración: 50 μ g/mL de Cisaprida y 400 μ g/mL de Haloperidol

Preparación de la muestra

Solución 1.

Se pesaron 250 mg de la muestra y se transfirieron a un matraz volumétrico de 25 mL, se disolvió y se llevo a volumen con metanol.

Concentración: 10 mg/mL de Cisaprida

Solución 2.

Se tomó una alícuota de 5 mL de la solución 1, y se llevo a volumen de 100 mL con metanol, se tomó una alícuota de 5 mL y se llevo a volumen de 50 mL con metanol.

Concentración: 50 µg/mL de Cisaprida

Estabilidad del Sistema

1. Estabilizar el sistema por lo menos 30 minutos iniciado con flujo de 0.1mL/min hasta llegar a 1.0 mL/min.
2. Inyectar 10 µL de acetonitrilo, verificar el ruido de la línea base y cualquier otro signo de inestabilidad del sistema. Repetir si es necesario la inyección hasta que se estabilice el sistema.
3. Una vez que el sistema se ha estabilizado, inyectar al cromatógrafo, por triplicado, 10 µL de la preparación de la referencia.
4. Calcular :

El promedio y el Coeficiente de variación, este último no debe ser mayor de 2.0

La eficiencia de la columna que no debe ser menor a 3000 platos teóricos.

El factor de coe, que no debe ser mayor de 2.0 para ambos picos (Cisaprida y Haloperidol)

El factor de resolución entre la Cisaprida y el Haloperidol el cual no debe ser menor a 3.0

Procedimiento:

Una vez que se obtuvo el factor de resolución se inyectó, por separado, 10 μ L de la solución 1 y 10 μ L de la solución 2 de la muestra

Con los cromatogramas obtenidos se calculó el porcentaje de sustancias relacionadas en la muestra en base al siguiente criterio:

En el cromatograma obtenido con la solución 1; el área de cualquier pico secundario no es mayor que el área del pico principal en el cromatograma obtenido con la solución 2 (0.5%) y la suma de las áreas de todos los picos secundarios no es mayor en dos veces el área del pico principal en el cromatograma obtenido con la solución 2 (1%). Descartar cualquier pico con un área menor de 0.1 veces el área del pico principal en el cromatograma obtenido con la solución 2.

6.1.6 Metales Pesados.

Preparación de la muestra.

Se mezclaron 0.5 g de óxido de magnesio y 1 g de Cisaprida se mezclaron en un crisol y se calcinaron hasta obtener una masa de color blanco grisáceo. La mezcla se dejó enfriar, y se calentó a 800° por una hora, el residuo se disolvió utilizando dos cantidades de ácido clorhídrico 5M. Se adicionaron 0.1 mL de fenoltaleína 0.1 mL de hidróxido de amonio 13.5 M hasta la aparición de un color rosa. Se dejó enfriar y se adicionó ácido acético glacial hasta que la solución se decoloró, se adicionaron 0,5 mL más de ácido acético y se diluyó a 20 mL con agua.

En un tubo Nessler se adicionaron 2 mL de la solución anterior y 10 mL de agua, se mezclaron y la solución resultante se comparó con el estándar.

Preparación del estándar.

Se utilizó una solución estándar de 10 ppm de plomo y se mezcló con 0.5 mg de óxido de magnesio. La mezcla se dejó secar y se trató de la misma manera que la muestra.

Se tomó una alícuota de 10 mL de la solución anterior y 2 mL de la solución de prueba, se mezclaron en un tubo Nessler, la solución resultante se comparó con la muestra.

6.1.7 Agua.

Se determinó en 0.5 g de muestra por el método de Karl Fischer de acuerdo con el MGA 0041 de la FEUM 7ª ed. 2000.

6.1.8 Residuo de Ignición.

Se realizó en 1 g de muestra de acuerdo con el MGA 0241 que establece la FEUM 7ª ed. 2000

El porcentaje de residuo de la ignición se calculó utilizando la siguiente fórmula:

$$\%R = \left(\frac{Pr}{Pi} \right) \times 100$$

Donde:

%R = Porcentaje de residuo de la ignición

Pr = Peso del residuo.

Pi = Peso inicial de la muestra

6.1.9 Valoración.

Se realizó por CLAR utilizando las mismas condiciones cromatográficas que en la prueba de sustancias relacionadas.

Preparación de la referencia.

Se pesó el equivalente a 10 mg de Cisaprida sustancia de referencia, se disolvió y se llevo a volumen de 100 mL con metanol.

Concentración: 100 µg/mL de Cisaprida I

Preparación de la muestra

Se pesaron 10 mg de la muestra, se disolvieron y se llevaron a volumen de 100 mL con metanol.

Estabilidad del sistema.

Se siguió el mismo procedimiento que la prueba de sustancias relacionadas.

Procedimiento.

Una vez ajustados los parámetros del equipo se inyectó al cromatógrafo, por triplicado, 10 µL de la preparación de la referencia y de la muestra. Se calculó el porcentaje de Cisaprida en la muestra mediante la siguiente fórmula:

$$\% \text{ de Cisprida} = \left(\frac{ABC_m}{ABC_{ref}} \right) \left(\frac{C_{ref}}{C_m} \right) \times F \times P$$

Donde:

ABC_m = Área del pico de la muestra

ABC_{ref} = Área del pico de la solución de referencia

C_m = Concentración de la muestra en µg/mL

C_{ref} = Concentración de la solución de referencia en µg/mL

P = Potencia de la sustancia de referencia.

F = 0.9627 (Peso Molecular Cisaprida monohidrato/Peso Molecular de Cisaprida base)

6.2 Pruebas Reológicas del Principio Activo.

6.2.1 Densidad Aparente.

Se pesó una probeta de 100 mL vacía, se le adicionó materia prima hasta el nivel de 100 mL, se pesó la probeta y se calculó la densidad aparente de acuerdo a la siguiente fórmula:

$$DA = \frac{m}{V}$$

Donde:

DA = Densidad aparente

m = Peso de la materia prima (Peso de la probeta vacía - Peso de la probeta llena)

v = Volumen ocupado por la materia prima.

6.2.2 Densidad compactada.

Se pesó una probeta de 100 mL vacía, se le adicionó materia prima hasta el nivel de 100 mL, se tapo con papel parafilm y coloco en el densitómetro (tap-density) programado para dar 100 golpes a una altura de 2.5 cm.

Después de los 100 golpes se calculó la densidad compactada de acuerdo a la siguiente fórmula:

$$DC = \frac{m}{V}$$

Donde:

Da = Densidad compactada

m = Peso de la materia prima (Peso de la probeta vacía - Peso de la probeta llena)

v = Volumen ocupado por la materia prima después de los 100 golpes.

6.2.3 Velocidad de Flujo.

En un soporte universal se colocó un embudo de acero inoxidable a una altura de 10 cm del tallo, se tapó la salida y se adicionaron 50 g de materia prima. Con un cronometro se tomó el tiempo en el cual fluyó libremente el polvo al momento de destapar la salida.

La velocidad de flujo se determinó de acuerdo a la siguiente fórmula:

$$V_f = \frac{m}{t}$$

Donde:

V_f = Velocidad de flujo.

m = Masa de la materia prima en gramos.

t = Tiempo que tarda en fluir el polvo en segundos.

6.2.4 Ángulo de Reposo.

Con el montículo de polvo formado en la velocidad de flujo se determinó el ángulo de reposo midiendo la altura del montículo de polvo y el radio de la circunferencia ocupada por el mismo mediante la siguiente fórmula:

$$\tan \theta = \frac{h}{r}$$

Donde:

\tan = Tangente

θ = Ángulo de reposo

h = Altura del montículo en centímetros.

r = Radio de la circunferencia en centímetros.

6.3 Estabilidad Química del Principio Activo.

6.3.1 Hidrólisis Básica.

Se realizó un reflujo de dos horas a una solución de 1 mg/mL de Cisaprida en hidróxido de potasio en metanol 1.0 N. Antes de iniciar el reflujo se tomó una muestra inicial de 3 mL y posteriormente cada 30 minutos durante el reflujo. La degradación del principio activo se evaluó por cromatografía de capa fina comparando las muestras con un estándar de Cisaprida en metanol a la misma concentración de las muestras utilizando como fase móvil Metanol-Cloroformo (8:2).

Antes de aplicar las muestras se neutralizaron con ácido clorhídrico 1.0 N tomando el pH con papel indicador.

6.3.2 Hidrólisis Ácida.

Se realizó un reflujo a una solución de 1 mg/mL de Cisaprida en ácido clorhídrico 1.0 N en metanol, se siguió el mismo procedimiento que en la hidrólisis básica neutralizando las muestras con hidróxido de sodio 1.0 N.

6.3.3 Oxidación.

Se preparó una solución de 1 mg/mL de Cisaprida en peróxido de hidrógeno al 10% en metanol y se siguió el mismo procedimiento que en la hidrólisis básica.

6.4 Compatibilidad Fármaco -Excipiente.

Se prepararon mezclas del principio activo con cada uno de los excipientes seleccionados (Tabla No.3), en proporción 1:1, se colocaron en ampolletas de vidrio color ámbar, se taparon y se colocaron en estufas en las siguientes condiciones

- 30° y 60° C con humedad ambiente
- 40° C con 75% de humedad relativa.

Se evaluó la compatibilidad Fármaco-Excipiente cada semana durante un mes observando el aspecto físico del polvo y por cromatografía de capa fina.

Las muestras se solubilizaron en cloruro de metileno y se aplicaron 10 μ L de cada una en cromatoplasacas de sílica gel, como fase móvil se utilizó una mezcla de Metanol-Cloroformo (8:2)

6.5 Formulación.

Con los resultados de preformulación se procedió a proponer las siguientes formulaciones.

TABLA No. 1 Formulaciones propuestas para la fabricación de Cisaprida 10 mg tabletas por compresión directa .

Fórmula 1	%	Fórmula 2	%	Fórmula 3	%	Fórmula 4	%	Fórmula 5	%
Principio activo	10.00	Principio activo	10.00	Principio activo	10.00	Principio activo	10.00	Principio activo	10.00
Diluyente 1	38.00	Diluyente 1	40.00	Diluyente 1	58.00	Diluyente 1	57.00	Diluyente 1	56.50
Diluyente 2	50.25	Diluyente 2	48.00	Diluyente 2	25.00	Diluyente 2	30.00	Diluyente 2	30.00
Desintegrante 2	0.75	Desintegrante 2	1.00	Desintegrante 2	1.00	Desintegrante 1	1.00	Desintegrante 1	1.50
Lubricante 1	0.50	Lubricante 1	0.50	Desintegrante 3	5.00	Desintegrante 2	1.00	Desintegrante 2	1.00
Lubricante 2	0.50	Lubricante 2	0.50	Lubricante 1	0.50	Lubricante 1	0.50	Lubricante 1	0.50
				Lubricante 2	0.50	Lubricante 2	0.50	Lubricante 2	0.50
Total	100.0	Total	100.0	Total	100.0	Total	100.0	Total	100.0

TABLA No. 1 Formulaciones propuestas para la fabricación de Cisaprida 10 mg tabletas por compresión directa .

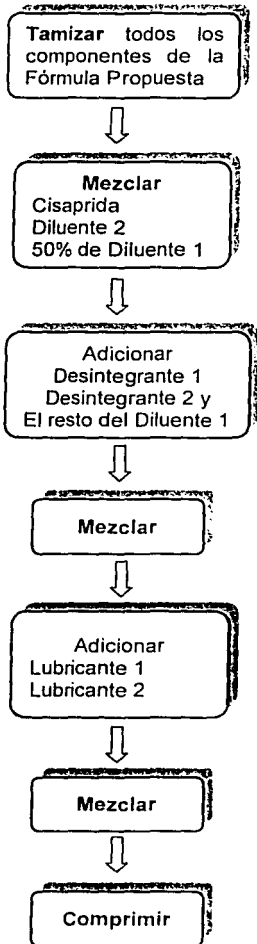
Se fabricaron lotes piloto de 1.0 kg de las fórmulas propuestas, a las tabletas se les realizaron pruebas físicas, disolución y valoración (Tabla No.4). En base a estos parámetros se eligió la fórmula que cumpliera con las especificaciones internas del laboratorio y con el factor de similitud f_2 .

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

6.6 Fórmula Propuesta para la Fabricación de Tabletas de Cisaprida 10 mg por Compresión Directa.

<i>Materia prima</i>	<i>Porcentaje</i>
Cisaprida	10.00%
Diluyente 1	56.50%
Diluyente 2	30.00%
Desintegrante 1	1.50%
Desintegrante 2	1.00%
Lubricante 1	0.50%
Lubricante 2	0.50%
Total	100.00%

6.6.1 Proceso de Fabricación para Tabletas de Cisaprida de 10 mg por Compresión Directa



6.7 Monografía Propuesta para Tabletado de Cisaprida de 10 mg

6.7.1 Pruebas Físicas

6.7.1.1 Descripción.

Se realizó una descripción visual, enlistando características físicas de las tabletas.

6.7.1.2 Friabilidad.

Se pesaron 10 tabletas y se colocaron en el friabilizador a 25 rpm durante 4 minutos, después de este tiempo se sacaron del friabilizador, se limpió el polvo, se pesaron nuevamente y se calculó la friabilidad mediante la siguiente fórmula: ²⁷

$$\% F = \frac{(P_i - P_f) * 100}{P_i}$$

Donde:

% F = Porcentaje de Friabilidad

P_i = Peso inicial de las 10 tabletas

P_f = Peso final de las 10 Tabletado

6.7.1.3 Dureza.

Se realizó con 10 tabletas utilizando un durómetro, se calculó el promedio y la desviación estándar relativa.

6.7.1.4 Desintegración.

Se realizó en agua a 37 ± 2 °C, se tomó el tiempo en el cual se desintegraron las tabletas de acuerdo con el MGA 0261 de la FEUM 7ª ed. 2000.

6.7.1.5 Peso Promedio.

Se realizó en una muestra de 20 tabletas, se pesó individualmente cada una de ellas y se calculó la media aritmética para obtener el peso promedio.

6.7.1.6 Variación de Peso.

De los pesos obtenidos en la prueba anterior, no más de dos difieren en $\pm 10\%$ del peso promedio y ninguna debe diferir de dicho peso promedio en más del doble del por ciento indicado.²⁸

6.7.1.7 Humedad.

Se determinó por pérdida al secado, 105° C, durante 2 horas.

6.7.2 Pruebas Químicas

6.7.2.1 Identificación.

Se procedió de acuerdo con la valoración, el tiempo de retención obtenido en el cromatograma de la muestra debe corresponder con el tiempo de retención obtenido en el cromatograma de la preparación de referencia.

6.7.2.2 Disolución.

Se realizó la prueba con 6 tabletas utilizando el aparato # 2.

Medio de disolución:	Fluido Gástrico pH 1.2
Longitud de Onda:	275 nm.
Temperatura:	37 °C \pm 0.5 °C
Q =	80% en 30 minutos

a) Preparación del medio de disolución.

Por cada 1000 mL de medio se utilizaron 2 g de cloruro de sodio y 7 mL de ácido clorhídrico concentrado.

b) Preparación de la solución de referencia.

Se pesó el equivalente 29 mg de Cisaprida sustancia de referencia, se transfirió a un matraz volumétrico de 50 mL, se disolvió y se llevó a volumen con metanol, se tomó una alícuota de 1 mL, se transfirió a un matraz volumétrico de 50 mL y se aforó con medio de disolución.

Concentración: 11.6 µg/mL de Cisaprida

c) Procedimiento.

1. Se programó el disolutor de acuerdo con las especificaciones internas del Laboratorio, en cada vaso se colocaron 900 mL de medio de disolución (previamente desgasificado), se ajustó la temperatura y la velocidad del disolutor.
2. Se adicionó una tableta en cada uno de los seis vasos, accionando el aparato en forma simultánea.
3. Transcurrido el tiempo, se tomó una muestra de cada vaso y se filtró por papel Whatman No.1.
4. Se leyeron las absorbancias de las muestras y de la referencia a una longitud de onda de 275 nm en celdas de 1 cm, utilizando medio de disolución como blanco de ajuste.
5. Se calculó el porcentaje de Cisaprida disuelto en cada muestra, mediante la siguiente fórmula:

$$\% \text{ de Cisaprida Disuelto} = \left(\frac{A_m}{A_{ref}} \right) \times \left(\frac{C_{ref}}{C_m} \right) \times \left(\frac{PP}{T} \right) \times P \times F$$

Donde:

A_m = Absorbancia de la muestra

A_{ref} = Absorbancia de la solución de referencia

C_{ref} = Concentración de la solución de referencia

C_m = mililitros de medio en cada vaso

PP = Peso promedio de las tabletas

T = Peso de la tableta

P = Potencia de la sustancia de referencia.

F = 0.9627 (Peso Molecular cisaprida monohidrato/Peso Molecular de cisaprida base)

6.7.2.3 Valoración

Se realizó por CLAR utilizando las mismas condiciones cromatográficas que en la prueba de sustancias relacionadas para la materia prima.

Preparación de la referencia.

Se pesó el equivalente a 10.0 mg de Cisaprida sustancia de referencia, se transfirió a un matraz volumétrico de 100 mL, se disolvió y se llevó a volumen con metanol. Se filtró una porción de la solución a través de membrana de 0.45 μ y se transfirió a un vial para cromatografía.

Concentración 100 μ g/mL de Cisaprida

Preparación de la muestra.

Se pesaron 20 tabletas y se trituraron hasta polvo fino, se pesó una cantidad de polvo equivalente a 10 mg de Cisaprida, se transfirió a un matraz volumétrico de 100 mL, se adicionaron 80 mL de metanol, se agitó durante 30 minutos y se llevó a volumen con metanol. Se filtró una porción de la solución a través de membrana de 0.45 μ y se transfirió a un vial para cromatografía.

Concentración 100 μ g/mL de Cisaprida

Estabilidad del Sistema

Se siguió el mismo procedimiento que la prueba de sustancias relacionadas para la materia prima.

Procedimiento.

Una vez ajustados los parámetros del equipo se inyectó al cromatógrafo, por triplicado, 10 µL de la preparación de la referencia y de la muestra. Se calculó el porcentaje de Cisaprida mediante la siguiente fórmula:

$$\% \text{ de Cisaprida} = \left(\frac{ABC_m}{ABC_{ref}} \right) \left(\frac{C_m}{C_{ref}} \right) \left(\frac{PP}{D} \right) \times P \times F$$

Donde:

- ABC_m = Área del pico de la muestra
- ABC_{ref} = Área del pico de la solución de referencia
- C_m = Concentración de la muestra
- C_{ref} = Concentración de la solución de referencia
- PP = Peso promedio de las tabletas
- D = Cantidad de activo marcada en el marbete
- P = Potencia de la sustancia de referencia.
- F = 0.9627 (Peso Molecular cisaprida monohidrato/Peso Molecular de cisaprida base)

6.7.2.4 Uniformidad de Dosis.

Se realizó por uniformidad de contenido, empleando el método de valoración del principio activo, en una muestra de 10 tabletas. Se analizó individualmente cada tableta y se hicieron los ajustes necesarios para obtener la concentración final.

6.7.3 Límites microbianos.

Se procedió de acuerdo con el MGA 0571 Límites Microbianos de la FEUM 7ª ed. 2000.

Cuenta microbiana: Nomás de 100 UFC/g

Hongos y Levaduras: No más de 10 UFC/g

Microorganismos Patógenos : Ausentes

6.8 Comparación de los Perfiles de Disolución.

Se realizaron los perfiles de disolución de las tabletas fabricadas en los laboratorios Protein-Apotex (con la fórmula seleccionada) y de las tabletas del producto innovador.

Se utilizaron las mismas condiciones experimentales de la prueba de disolución, la prueba se realizó con 12 tabletas para cada producto de acuerdo con la NOM-177-SSA1-1998, Que establece las pruebas y procedimientos para demostrar que un medicamento es intercambiable.

Se realizaron 6 tiempos de muestreo de cinco minutos para cada perfil (a los 5, 10, 15, 20, 25 y 30 minutos) tomando una alícuota de cinco mililitros en cada tiempo, con reemplazo del medio de disolución.

Se calculó el porcentaje de Cisaprida disuelto en cada tiempo de muestreo, se graficaron los resultados para cada producto y se determinó el factor de similitud f_2 para comparar los perfiles.

6.9 Validación del Método Analítico.

Se validó el método analítico para la Cuantificación de Cisaprida en Tabletas de 10 mg por Cromatografía de Líquidos de Alta Resolución, la preparación de las muestras se realizó de acuerdo con la metodología descrita en la valoración del Producto Terminado (6.7.2.3). La concentración de 100 µg/mL representa el 100%.

Se evaluaron los siguientes parámetros:²⁹

6.9.1 Linealidad del Sistema.

Se determinó construyendo una curva de calibración (concentración vs área) utilizando cinco diluciones a las concentraciones de 60, 80, 100, 120 y 140 µg/mL, preparadas a partir de una misma solución patrón de 1000 µg/mL de Cisaprida. Se realizó el análisis por triplicado para cada dilución, la concentración de 100 µg/mL fue la correspondiente al 100 %²⁹

Criterio:

$$CV \leq 1.5\%$$

$$r \geq 0.99$$

$$r^2 \geq 0.98$$

6.9.2 Precisión del Sistema.

Se determinó la precisión del sistema por análisis por sextuplicado de una misma solución estándar de 100 µg/mL correspondiente al 100% establecido en la linealidad del sistema.²⁹

Criterio:

$$CV \leq 1.5\%$$

6.9.3 Linealidad del Método.

Se determinó a partir de placebos cargados de a través de cinco cantidades diferentes de la sustancia de interés, para obtener las concentraciones de 80, 90, 100, 110 y 120 µg/mL, utilizando la misma cantidad de placebo para cada

concentración, el análisis se realizó por triplicado por un mismo analista y en las mismas condiciones de operación.²⁹

Criterio:

Cantidad adicionada vs cantidad recuperada

$$m \approx 1 \quad b \approx 0 \quad r^2 \geq 0.98$$

6.9.4 Exactitud y Repetibilidad al 100%

Se realizó con seis placebos cargados de manera independiente con la concentración al 100%, el análisis se realizó por un solo analista y en las mismas condiciones de operación.²⁹

Criterio:

$$\text{Por ciento recuperado } 98.0 - 102.0\%, \quad CV \leq 2.0\%$$

6.9.5 Precisión (Reproducibilidad)

Se determinó de una muestra homogénea del producto, con una concentración de 100 µg/mL correspondiente al 100%, se analizó por dos analistas en dos días diferentes y por triplicado.²⁹

Criterio:

$$CV \leq 2.0 \%$$

6.9.6 Especificidad del Método.

Se evaluó la especificidad del método a una concentración del 100% de muestras del producto sometidas a degradación por medio de hidrólisis básica, hidrólisis ácida y oxidación, se compararon los cromatogramas obtenidos de cada muestra con los cromatogramas de un estándar y una muestra del producto.²⁹

Criterio:

Los productos de degradación y/o sustancias relacionadas no interfieren en la cuantificación de la sustancia de interés.

6.10 Estudio de Estabilidad Acelerada.

Se fabricaron 3 lotes piloto, con la fórmula propuesta, de 5 kg cada uno, se sometieron a un estudio de estabilidad acelerada de acuerdo con las condiciones que marca la NOM-073-SSA1-1993, Estabilidad de Medicamentos.³⁰

- ◆ $40^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$ con 75% de humedad relativa ± 5 por ciento, durante un periodo de 90 días. Realizando un análisis inicial, a los 30, 60 y 90 días.
- ◆ $30^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$ a humedad ambiente, durante un periodo de 90 días. Realizando un análisis inicial y a los 90 días

Material de empaque utilizado: Frasco PAD (Polietileno de Alta Densidad) blanco con tapa inviolable.

Durante el estudio de estabilidad acelerada, a las tabletas se les realizó el análisis fisicoquímico y microbiológico

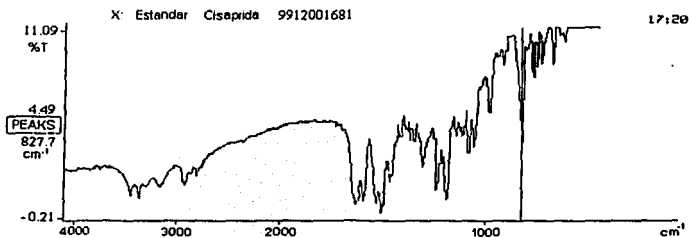
VII. RESULTADOS

7.1 Análisis del principio Activo

TABLA No. 2 Resultados del análisis del principio activo Cisaprida lote B14887

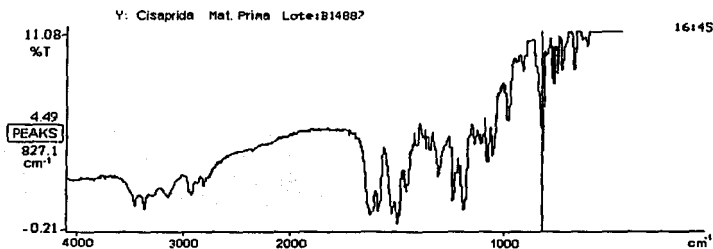
DETERMINACIONES	ESPECIFICACIONES	RESULTADOS
DESCRIPCIÓN	Polvo fino de color blanco o casi blanco.	Polvo fino de color blanco
SOLUBILIDAD	Prácticamente insoluble en agua, fácilmente soluble en dimerilformamida, soluble en cloruro de metileno, poco soluble en metanol.	Cumple
IDENTIDAD a) Espectro I.R. b) Identificación por color	a) Corresponde con el estándar b) El color de la solución muestra es amarillo y el de la solución blanco es rojo.	Cumple
COLOR DE LA SOLUCIÓN	La solución de la muestra es clara y no más intensamente colorida que la solución de referencia BY6.	Cumple
ROTACIÓN ESPECÍFICA	-0.05° a +0.05°	-0.01°
SUSTANCIAS RELACIONADAS	Máximo 0.5% de cualquier impureza individual Máximo 1.0% de la suma de impurezas	Cumple
METALES PESADOS	No más de 20 ppm	Menos de 20 ppm
AGUA	3.4% - 4.0%	3.5%
RESIDUO DE IGNICIÓN	No más de 0.1%	0.04%
VALORACIÓN	99.0% -101.0% en Base Seca	100.9% en Base Seca 97.39% en Base Húmeda

FIGURA No. 3 Espectro Infrarrojo del Estándar de Cisaprida lote: 9912001681



TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

FIGURA No.4 Espectro Infrarrojo de Cisaprida Materia Prima, lote: B14887



7.2 Estabilidad Química del Principio Activo

7.2.1 Resultados de Rf durante la Hidrólisis Básica del Principio Activo

	<i>Rf</i>
Estándar	0.6972
Muestra Inicial	0.6971
30 minutos	0.6418
60 minutos	0.6010
90 minutos	0.5840
120 minutos	0.5789

En las cromatoplas, se observó una mancha alargada diferente a la del estándar desde los primeros 30 minutos del reflujo, por lo que se presentó degradación del Principio activo.

7.2.2 Resultados de Rf durante la Hidrólisis Ácida del Principio Activo

	<i>Rf</i>
Estándar	0.6972
Muestra Inicial	0.6972
30 minutos	0.6127
60 minutos	0.6126
90 minutos	0.6039
120 minutos	0.6012

En las cromatoplas, las manchas de la muestra presentaron la misma forma que la del estándar pero los valores de *Rf* cambiaron a partir de los 60 minutos lo que indicó degradación del Principio activo.

7.2.3 Resultados de Rf durante la Oxidación del Principio Activo

	Rf
Estándar	0.6972
Muestra Inicial	0.6973
30 minutos	0.6970
60 minutos	0.6340
90 minutos	0.6025
120 minutos	0.5932

En las cromatoplasmas, se observó una mancha alargada diferente a la del estándar a partir de los 30 minutos del flujo, los valores de *Rf* disminuyeron con respecto al valor inicial lo cual indicó una degradación del Principio activo.

7.3 Pruebas Reológicas del Principio Activo Cisaprida

Promedio de dos determinaciones de cada Prueba

7.3.1 Densidad Aparente.

masa = 70.0 g

volumen = 100.0 mL

0.7 g/mL

7.3.2 Densidad Compactada.

masa = 70.0 g

volumen = 90.0 mL

0.77 g/mL

7.3.3 Velocidad de Flujo

masa = 50.0 g

tiempo = 3 segundos

16.66 g/seg

7.3.4 Ángulo de Reposo.

diámetro = 9.5 cm.

altura = 2.5

radio = 4.75 cm.

$\theta = 27.76^\circ$

7.4 Compatibilidad Fármaco-Excipiente

Tabla No. 3 Resultados de Compatibilidad Fármaco-Excipiente,

Excipiente	Condición											
	30°C Humedad Ambiente				60°C Humedad Ambiente				45°C 75% H.R			
	Semanas				Semanas				Semanas			
	1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4
Diluyente 1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Diluyente 2	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Diluyente 3	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Diluyente 4	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Diluyente 5	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Lubricante 1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Lubricante 2	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Lubricante 3	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Lubricante 4	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Lubricante 5	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Lubricante 6	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Desintegrante 1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Desintegrante 2	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Desintegrante 3	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Desintegrante 4	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Aglutinante 1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Aglutinante 2	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Aglutinante 3	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

(+) = Presenta cambios (-) = No presenta cambios

No se presentó incompatibilidad física ni química a los 30 días, en ninguna de las condiciones probadas.

7.5 Formulaciones

Tabla No. 4 . Pruebas de Control para las Formulaciones Propuestas

	Fórmula 1	Fórmula 2	Fórmula 3	Fórmula 4	Fórmula 5
Descripción
Friabilidad %	0.8%	0.6%	0.3%	0.5%	0.6 %
Dureza Kg	4.1 Kg	4.5 Kg	3.9 Kg	4.3 Kg	3.9 Kg
Desintegración (minutos)	7 min 45 seg	5 min 40 seg	55 seg	60 seg	80 seg
Disolución Q = 80%	68.53%	75.4%	83.8%	88.7%	90.64%
Valoración 90.0-110.0%	99.8%	100.2%	100.5%	99.1%	100.2%
Factor de Similitud	♦	♦	♦	48.65	58.72

* Tableta redonda de color blanco, ranurada en una de sus caras, libre de defectos físicos y partículas extrañas.

♦ No se realizó el perfil de disolución, por no cumplir con las especificaciones internas del laboratorio.

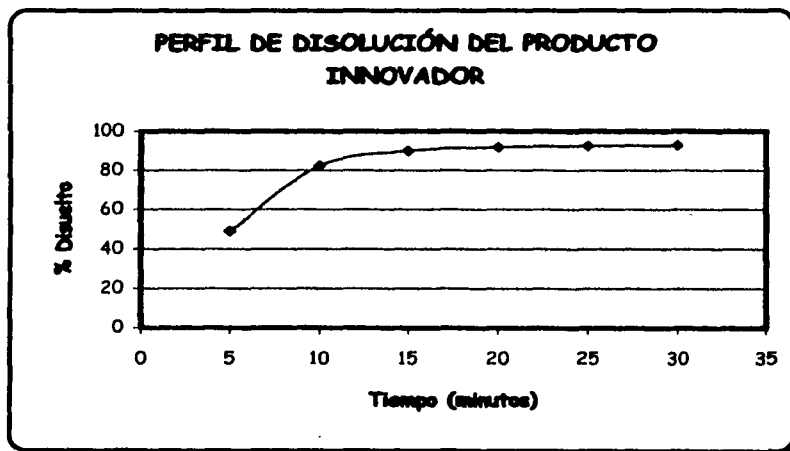
7.6 Perfiles de Disolución

Para calcular el factor de similitud se realizó un perfil de disolución con 12 tabletas de cada producto, Producto líder y de la Formula No.5 (Tabla No.1)

Tabla No. 5 Resultados del Porcentaje disuelto de 12 tabletas del Producto innovador lote: OECX

% Disuelto						
Tiempo (min)	5	10	15	20	25	30
Tableta No.						
1	53.12	89.12	92.13	92.74	93.00	93.29
2	45.46	75.47	87.50	93.14	94.32	93.87
3	44.94	78.13	89.53	91.57	91.65	92.14
4	68.97	91.98	92.12	92.39	92.19	93.11
5	48.00	84.89	90.18	91.34	93.03	93.58
6	41.23	80.30	91.40	92.00	93.25	93.65
7	34.95	66.60	81.29	89.13	90.46	91.23
8	54.26	89.27	92.18	92.39	92.25	93.18
9	47.84	81.36	90.15	92.19	92.30	92.13
10	48.89	82.08	91.45	92.27	92.47	92.83
11	48.12	86.12	91.21	91.52	91.62	91.38
12	52.32	82.06	91.09	91.23	92.45	92.10
Promedio	49.01	82.28	90.03	91.83	92.42	92.71
CV	16.785	8.401	3.402	1.117	1.041	0.960

GRÁFICO No.1 Perfil de Disolución del Producto Innovador Lote OECX.
Promedio de 12 Tabletas

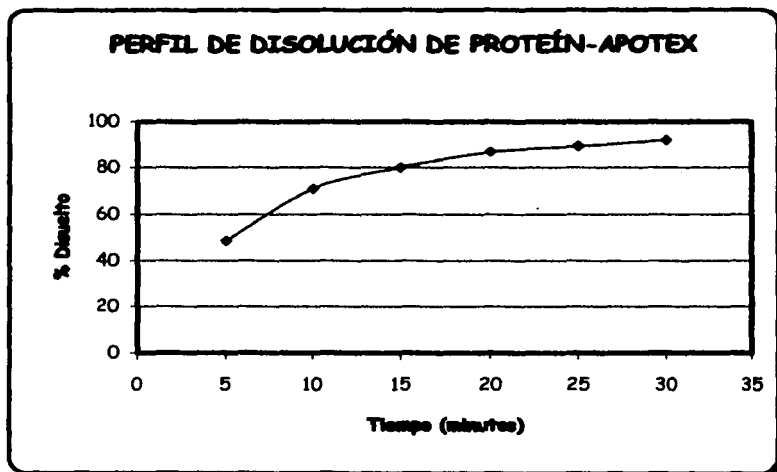


TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Tabla No. 6 Resultados del Porcentaje disuelto de 12 Tabletas de la Fórmula Propuesta lote: 101010D

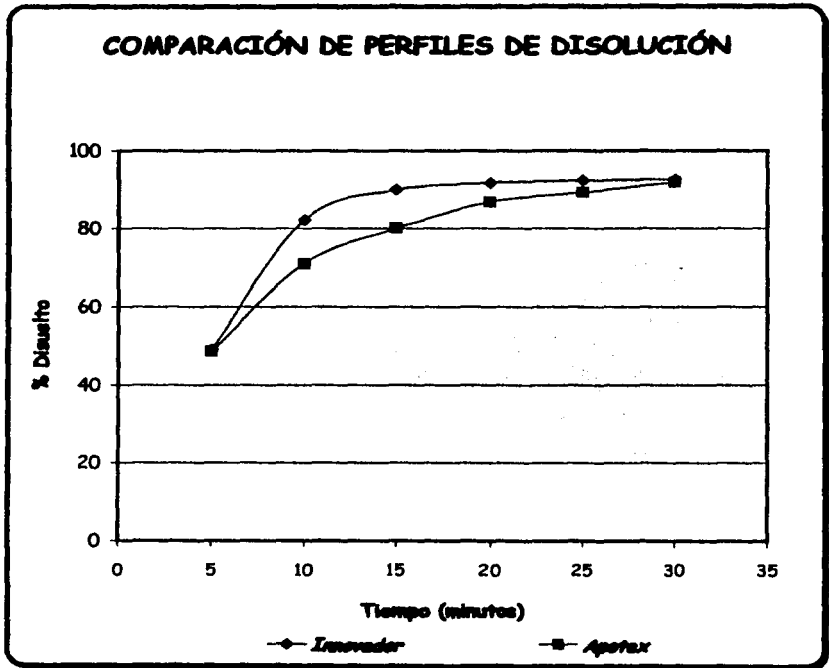
% Disuelto						
Tiempo (min)	5	10	15	20	25	30
Tableta No.						
1	49.96	71.94	78.58	85.67	85.76	93.17
2	46.01	68.17	75.70	83.08	84.98	89.48
3	50.35	71.25	82.96	90.05	93.69	94.15
4	45.43	64.68	75.36	85.22	87.68	89.25
5	45.71	68.65	75.45	82.72	85.55	93.89
6	46.18	71.23	83.35	88.90	92.78	92.93
7	46.14	69.31	75.67	84.28	88.09	91.35
8	52.37	75.23	83.99	90.21	91.98	92.86
9	48.17	69.84	80.28	86.67	88.89	89.93
10	50.59	75.59	85.31	90.12	93.06	94.25
11	52.14	74.17	83.77	89.13	90.41	91.48
12	49.78	71.74	81.05	86.12	88.71	90.81
Promedio	48.57	70.98	80.12	86.85	89.30	91.96
CV	5.347	4.419	4.772	3.184	3.440	1.981

GRÁFICO No. 2 Perfil de Disolución de APOTEX (fórmula propuesta) Lote 101010D
Promedio de 12 Tabletas



TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

GRÁFICO 3. Perfiles de Disolución de Protein-Apotax y del Producto Innovador
Promedio de 12 Tabletas



TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

TABLA No. 7 Cálculos para el Factor de Similitud f_2 .

Tiempo (minutos)	Rt % Disuelto Innovador	Pt % Disuelto Apotex	$(Rt-Pt)^2$	$\sum_{i=1}^n (Rt-Pt)^2$	n
5	49.01	48.75	0.068	262.69	6
10	82.28	70.98	127.69		
15	90.03	80.12	98.21		
20	91.83	86.85	24.80		
25	92.42	89.05	11.36		
30	92.71	91.96	0.56		
Factor de similitud f_2				58.72	

$$f_2 = 50 \log \left\{ \left[1 + (1/n) \sum_{i=1}^n (Rt - Pt)^2 \right]^{-0.5} \times 100 \right\}$$

7.7 Validación del Método Analítico

Tabla No. 8 Resultados de la validación del Método Analítico para Cisaprida Tabletas 10 mg

DETERMINACIONES	CRITERIO	RESULTADOS
LINEALIDAD DEL SISTEMA	$CV \leq 1.5\%$ $r \geq 0.99$ $r^2 \geq 0.98$	$CV \leq 1.2\%$ $r \geq 0.99$ $r^2 \geq 0.98$
PRECISIÓN DEL SISTEMA	$CV \leq 1.5\%$	$CV = 0.60\%$
LINEALIDAD DEL MÉTODO	$m \approx 1$ $b \approx 0$ $r^2 \geq 0.98$ $\% R: 98.0 - 102\%$ $CV \leq 2.0\%$	$m = 0.993$ $b = 0.015$ $r^2 \geq 0.998$ $\% R: 99.45$ $CV = 0.68$
EXACTITUD Y REPETIBILIDAD AL 100%	$\% \text{ de recobro: } 98.0-102.0\%$ $CV \leq 2.0\%$	$\% \text{ de recobro: } 99.87\%$ $CV \leq 1.08$
REPRODUCIBILIDAD	$CV \leq 2.0\%$	$CV = 0.47\%$
ESPECIFICIDAD	Los productos de degradación y/o sustancias relacionadas no interfieren en la cuantificación de la sustancia de interés.	Cumple

Los cálculos y las gráficas de las determinaciones de la validación se reportan en el anexo 1

7.8 Estabilidad Acelerada

TABLA No. 9 Resultados del Estudio de Estabilidad Acelerada del lote: 011114D

PRODUCTO: Cisaprida 10 mg Tabletas	LOTE: 011114D	FECHA DE FABRICACIÓN 23 NOVIEMBRE 2000
ENVASE PRIMARIO: Frasco de Polietileno de alta Densidad	FECHA DE INICIO: 08 DICIEMBRE 2000	FECHA DE TERMINO: 08 MARZO 2001

PRUEBAS	ESPECIFICACIONES	30 °C humedad ambiente		40 °C con 75% de Humedad relativa		
		Inicial	90 días	30 días	60 días	90 días
DESCRIPCIÓN	Tableta redonda de color blanco ranurada en una de sus caras libre de defectos físicos y partículas extrañas	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple
IDENTIDAD HPLC	Corresponde Con el estándar	Corresponde con el estándar	Corresponde con el estándar	Corresponde con el estándar	Corresponde con el estándar	Corresponde con el estándar
HUMEDAD	Máximo 3.0%	2.09%	2.10%	2.19%	2.15%	2.19%
FRIABILIDAD	Máximo 1.0%	0.10%	0.32%	0.40%	0.50%	0.50%
DUREZA	3.0 -6.0 Kg	3.4 Kg	3.3 Kg	3.2 Kg	3.2 Kg	3.0 Kg
DESINTEGRACIÓN	Máximo 15 minutos	37 seg	70 seg	37 seg	103 seg	90 seg
PESO PROMEDIO	100.0 mg (95.0-105.0 mg)	99.6	100.8	100.1	99.4	98.9
DISOLUCIÓN	Q = 80%	90.3%	89.8%	89.4%	89.0%	89.1%
CUENTA MICROBIANA	Máximo 100 UFC/g	Menos de 10 UFC/g	Menos de 10 UFC/g	Menos de 10 UFC/g	Menos de 10 UFC/g	Menos de 10 UFC/g
HONGOS Y LEVADURAS	Máximo 10 UFC/g	Menos de 10 UFC/g	Menos de 10 UFC/g	Menos de 10 UFC/g	Menos de 10 UFC/g	Menos de 10 UFC/g
PATÓGENOS	Ausentes	Ausentes	Ausentes	Ausentes	Ausentes	Ausentes
*VALORACIÓN	90-110%	97.17%	97.22%	97.03%	97.54%	94.57%

* Durante el estudio de Estabilidad Acelerada, en los cromatogramas de la muestra no se presentó ningún pico diferente al Principal

TABLA No. 10 Resultados del Estudio de Estabilidad Acelerada del lote: 011115D

PRODUCTO: Cisaprida 10 mg Tabletas	LOTE: 011115D	FECHA DE FABRICACIÓN 23 NOVIEMBRE 2000
ENVASE PRIMARIO Frasco de Polietileno de alta Densidad	FECHA DE INICIO: 08 DICIEMBRE 2000	FECHA DE TERMINO: 08 MARZO 2001

PRUEBAS	ESPECIFICACIONES	30 °C humedad ambiente		40 °C con 75% de Humedad relativa		
		Inicial	90 días	30 días	60 días	90 días
DESCRIPCIÓN	Tableta redonda de color blanco ranurada en una de sus caras libre de defectos físicos y partículas extrañas	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple
IDENTIDAD HPLC	Corresponde Con el estándar	Corresponde con el estándar	Corresponde con el estándar	Corresponde con el estándar	Corresponde con el estándar	Corresponde con el estándar
HUMEDAD	Máximo 3.0%	2.09%	2.10%	1.79%	1.92%	2.10%
FRIABILIDAD	Máximo 1.0%	0.39%	0.36%	0.59%	0.38%	0.41%
DUREZA	3.0 -6.0 Kg	3.6 Kg	3.5 Kg	3.2 Kg	3.4 Kg	3.5 Kg
DESINTEGRACIÓN	Máximo 15 minutos	41 seg	70 seg	30 seg	75 seg	77 seg
PESO PROMEDIO	100.0 mg (95.0-105.0 mg)	101.6	101.1	101.0	100.9	100.7
DISOLUCIÓN	Q = 80%	91.8%	91.3%	90.8%	91.2%	90.8%
CUENTA MICROBIANA	Máximo 100 UFC/g	Menos de 10 UFC/g	Menos de 10 UFC/g	Menos de 10 UFC/g	Menos de 10 UFC/g	Menos de 10 UFC/g
HONGOS Y LEVADURAS	Máximo 10 UFC/g	Menos de 10 UFC/g	Menos de 10 UFC/g	Menos de 10 UFC/g	Menos de 10 UFC/g	Menos de 10 UFC/g
PATÓGENOS	Ausentes	Ausentes	Ausentes	Ausentes	Ausentes	Ausentes
*VALORACIÓN	90-110%	99.40%	99.78%	98.30%	98.06%	96.21%

* Durante el estudio de Estabilidad Acelerada, en los cromatogramas de la muestra no se presentó ningún pico diferente al Principal

TABLA No. 11 Resultados del Estudio de Estabilidad Acelerada del lote: 011116D

PRODUCTO: Cisaprida 10 mg Tabletas	LOTE: 011116D	FECHA DE FABRICACIÓN 23 NOVIEMBRE 2000
ENVASE PRIMARIO: Frasco de Polietileno de alta Densidad	FECHA DE INICIO: 08 DICIEMBRE 2000	FECHA DE TERMINO: 08 MARZO 2001

PRUEBAS	ESPECIFICACIONES	30 °C humedad ambiente		40 °C con 75% de Humedad relativa		
		Inicial	90 días	30 días	60 días	90 días
DESCRIPCIÓN	Tableta redonda de color blanco ranurada en una de sus caras libre de defectos físicos y partículas extrañas	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple
IDENTIDAD HPLC	Corresponde Con el estándar	Corresponde con el estándar	Corresponde con el estándar	Corresponde con el estándar	Corresponde con el estándar	Corresponde con el estándar
HUMEDAD	Máximo 3.0%	2.06%	2.15%	1.90%	2.10%	2.18%
FRIABILIDAD	Máximo 1.0%	0.40%	0.38%	0.59%	0.45%	0.41%
DUREZA	3.0 –6.0 Kg	3.4 Kg	3.3 Kg	3.1 Kg	3.3 Kg	3.2 Kg
DESINTEGRACIÓN	Máximo 15 minutos	38 seg	98 seg	30 seg	75 seg	90 seg
PESO PROMEDIO	100.0 mg (95.0-105.0 mg)	101.1	101.7	100.6	100.9	101.2
DISOLUCIÓN	Q = 80%	91.3%	91.0%	90.6%	90.5%	90.2%
CUENTA MICROBIANA	Máximo 100 UFC/g	Menos de 10 UFC/g	Menos de 10 UFC/g	Menos de 10 UFC/g	Menos de 10 UFC/g	Menos de 10 UFC/g
HONGOS Y LEVADURAS	Máximo 10 UFC/g	Menos de 10 UFC/g	Menos de 10 UFC/g	Menos de 10 UFC/g	Menos de 10 UFC/g	Menos de 10 UFC/g
PATÓGENOS	Ausentes	Ausentes	Ausentes	Ausentes	Ausentes	Ausentes
VALORACIÓN	90-110%	99.15%	98.57%	98.60%	98.42%	98.36%

* Durante el estudio de Estabilidad Acelerada, en los cromatogramas de la muestra no se presentó ningún pico diferente al Principal

VIII. ANÁLISIS DE RESULTADOS

De las pruebas realizadas al principio activo todas cumplieron con las especificaciones que marca la FEUM 7ª ed. 2000, con estos resultados el principio activo se aprobó para su uso en desarrollo de las tabletas de Cisaprida.

La materia prima presentó buenas propiedades reológicas como densidad, velocidad de flujo y ángulo de reposo; el principio se sometió a condiciones extremas de temperatura, pH ácido, pH básico y oxidación provocando con esto su degradación, esto se observó en la evaluación realizada por cromatografía de capa fina (en la estabilidad química del principio activo) y por Cromatografía de Líquidos, en validación del método analítico (especificidad del método), esta degradación se realizó con la finalidad de conocer los posibles productos de degradación que en determinado momento se pudieran presentar durante el análisis del estudio de estabilidad acelerada.

En los estudios de compatibilidad fármaco-excipiente no se presentó incompatibilidad del principio activo con ninguno de los excipientes probados, con estos resultados se realizó una elección de los excipientes más adecuados para formular lotes piloto de 1.0 Kg.

La primera fórmula propuesta presentó buenas propiedades de flujo, no se presentaron problemas de pegado o laminación durante el tableteo. Las tabletas cumplieron con la mayor parte de los parámetros determinados (Tabla No.4), excepto la prueba de disolución que presentó un porcentaje disuelto muy bajo. Tomando como base estos resultados se procedió a aumentar la concentración de desintegrante para obtener la Fórmula No. 2 en la cual se observó un aumento del porcentaje disuelto en un 7% aproximadamente y un tiempo de desintegración más bajo, cumpliendo con los demás parámetros.

Para la fórmula No. 3 se utilizó una combinación de dos desintegrantes, se aumentó la concentración del diluyente 1 y se disminuyó la del diluyente 2, se observó que con esta formulación las tabletas se desintegraron rápidamente (55 seg), aunque el porcentaje disuelto aumento, las tabletas no cumplieron con la prueba de disolución.

Para la fórmula No. 4 se cambió el desintegrante 3 por el desintegrante 1, se disminuyó la concentración de este último al 1% y se aumentó la concentración del diluyente 2 en un 4%, los demás componentes de la formulación permanecieron igual, esta fórmula cumplió con todas las pruebas de la tabla No. 4, incluyendo la prueba de disolución.

Se realizó el perfil de disolución de las tabletas de la fórmula No. 4 y de las tabletas de Cisaprida del Producto innovador, con estos resultados se calculó el factor de similitud f_2 obteniendo un resultado de 48.65 que no cumplió con las especificaciones del factor de similitud de 50 a 100.

Se procedió a aumentar la concentración del desintegrante 1 en 0.5% más para la fórmula No.5, sin cambiar los porcentajes de los demás componentes de la fórmula, se obtuvieron resultados muy similares a los de la fórmula No.4, se realizó el perfil de disolución y se calculó el factor de similitud f_2 obteniendo un resultado de 58.72 el cual cumple con las especificaciones de 50 a 100.

El método analítico para la cuantificación del principio activo cumplió con todos los parámetros de validación como linealidad, precisión , exactitud etc, para ser utilizado como método indicativo de estabilidad.

Los resultados finales del estudio de estabilidad acelerada para la valoración y la disolución presentaron una variación del 2 al 3% con respecto a los resultados iniciales, para los tres lotes, las demás pruebas también presentaron una ligera disminución con respecto a los resultados iniciales. La formulación cumplió con los pruebas de control de calidad realizadas durante todo el estudio de estabilidad, en el material de empaque probado (frasco PAD).

IX. CONCLUSIONES

- Se realizó el análisis de la materia prima Cisaprida lote B14887 de acuerdo con la monografía de la FEUM 7ª edición 2000.
- Se realizó un estudio de preformulación y Formulación del Principio Activo con excipientes.
- Se fabricaron 5 lotes de Cisaprida tabletas de 10 mg por compresión directa, cada uno con una formulación diferente. Se eligió la formulación que cumplió con los parámetros de control de calidad establecidos por los laboratorios Protein-Apotex.
- Se comparó el comportamiento de la liberación del principio activo de las tabletas de Protein-Apotex y las tabletas del Producto innovador, con base al perfil de disolución de ambos productos.
- Se obtuvo un producto (tabletas de Cisaprida de 10 mg) estable física, química y microbiológicamente que puede ser un candidato como genérico intercambiable por cumplir con el factor de similitud f_2 .

X. SUGERENCIAS

- Se sugiere acondicionar el producto obtenido con otros materiales de empaque como blister o celopolial y someterlo a un estudio de estabilidad acelerada con el fin de obtener el material de empaque primario en donde el producto tenga una mayor estabilidad.
- Realizar el escalamiento del producto.
- Enviar el producto a un tercer autorizado para confirmar los resultados del factor de similitud f_2 .
- Realizar estudios de Bioequivalencia.

XI. ANEXO

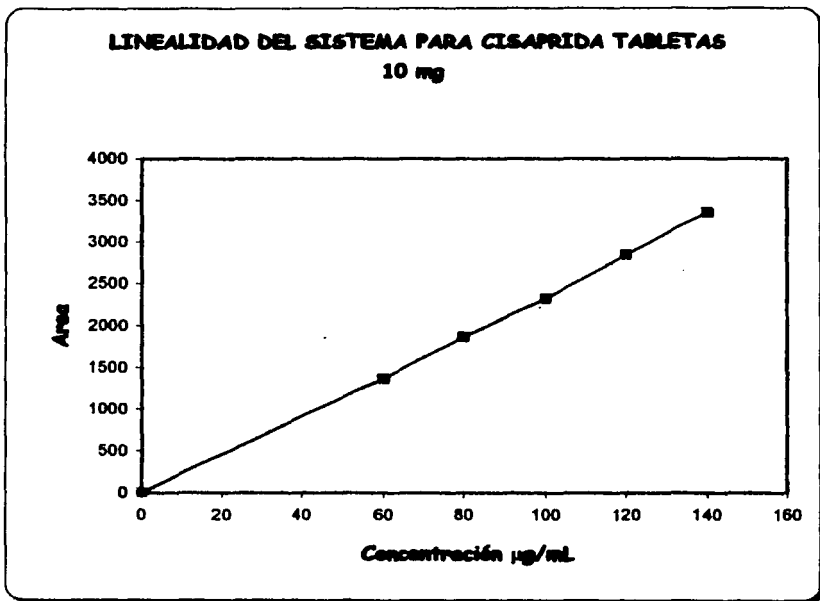
LINEALIDAD DEL SISTEMA

TABLA No. 12 Resultados obtenidos durante la Linealidad del Sistema.

Nivel	Concentración µg/mL	Repetición No.	Respuesta Área	Promedio	c.v.
60%	60 µg/mL	1	1385.69714	1369.06008	0.98967
		2	1376.42908		
		3	1378.49890		
		4	1349.03406		
		5	1364.17395		
		6	1360.52734		
80%	80 µg/mL	1	1870.72556	1866.25645	0.54243
		2	1872.94788		
		3	1845.84082		
		4	1868.78979		
		5	1868.65967		
		6	1870.57495		
100%	100 µg/mL	1	2304.36523	2320.98824	0.70295
		2	2327.00220		
		3	2338.53271		
		4	2302.71338		
		5	2314.16040		
		6	2339.15553		
120%	120 µg/mL	1	2854.96680	2846.72563	0.66567
		2	2853.54246		
		3	2870.31519		
		4	2813.51294		
		5	2842.17210		
		6	2845.84424		
140%	140 µg/mL	1	3387.89014	3358.99768	0.62248
		2	3358.72217		
		3	3344.99634		
		4	3329.35962		
		5	3375.55884		
		6	3357.45898		

R = 0.99 c.v. = 1.2%
R² = 0.98

GRÁFICO No. 4 Linealidad del Sistema



TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

PRECISIÓN DEL SISTEMA

Tabla No. 13 Resultados de la Precisión del Sistema

Repetición	Respuesta
1	2312.53442
2	2310.91138
3	2290.93311
4	2290.91187
5	2282.16919
6	2281.09302

N =	6
$\Sigma Y =$	13768.553
$\Sigma Y^2 =$	31596460.1
Y =	2294.75883
DE =	13.80
CV =	0.60

Tabla No. 14 Resultados de la Linealidad del Método

Nivel %	Muestra	Repetición	Cantidad adicionada mg	Cantidad recuperada mg	% Recuperado	X	Y
80%	1	1	8.28	8.29	80.65	8.28	8.28
		2	8.28	8.28	80.56		
		3	8.28	8.28	80.56		
	2	1	8.37	8.26	80.42	8.37	8.27
		2	8.37	8.26	80.42		
		3	8.37	8.26	80.62		
	3	1	8.37	8.23	80.13	8.37	8.23
		2	8.37	8.20	79.84		
		3	8.37	8.26	80.42		
90%	1	1	9.34	9.35	90.93	9.34	9.35
		2	9.34	9.36	91.03		
		3	9.34	9.34	90.84		
	2	1	9.34	9.29	90.35	9.34	9.24
		2	9.34	9.23	89.77		
		3	9.34	9.21	89.57		
	3	1	9.34	9.34	90.84	9.34	9.30
		2	9.34	9.29	90.35		
		3	9.34	9.28	90.25		
100%	1	1	10.30	10.34	100.59	10.3	10.34
		2	10.30	10.38	100.98		
		3	10.30	10.29	100.10		
	2	1	10.30	10.27	99.90	10.3	10.27
		2	10.30	10.27	99.9		
		3	10.30	10.27	99.9		
	3	1	10.40	10.45	101.65	10.4	10.46
		2	10.40	10.47	101.85		
		3	10.40	10.46	101.75		
110%	1	1	11.26	11.16	108.60	11.26	11.22
		2	11.26	11.25	109.47		
		3	11.26	11.26	109.57		
	2	1	11.36	11.26	109.52	11.36	11.25
		2	11.36	11.25	109.43		
		3	11.36	11.25	109.43		
	3	1	11.26	11.12	108.20	11.26	11.13
		2	11.26	11.14	108.4		
		3	11.26	11.13	108.3		
120%	1	1	12.32	12.21	118.77	12.32	12.28
		2	12.32	12.38	120.43		
		3	12.32	12.25	119.16		
	2	1	12.32	12.16	118.29	12.32	12.14
		2	12.32	12.13	118.00		
		3	12.32	12.13	118.00		
	3	1	12.22	12.17	118.38	12.22	12.18
		2	12.22	12.18	118.48		
		3	12.22	12.18	118.48		

N= 15

$\Sigma R = 1491.82$

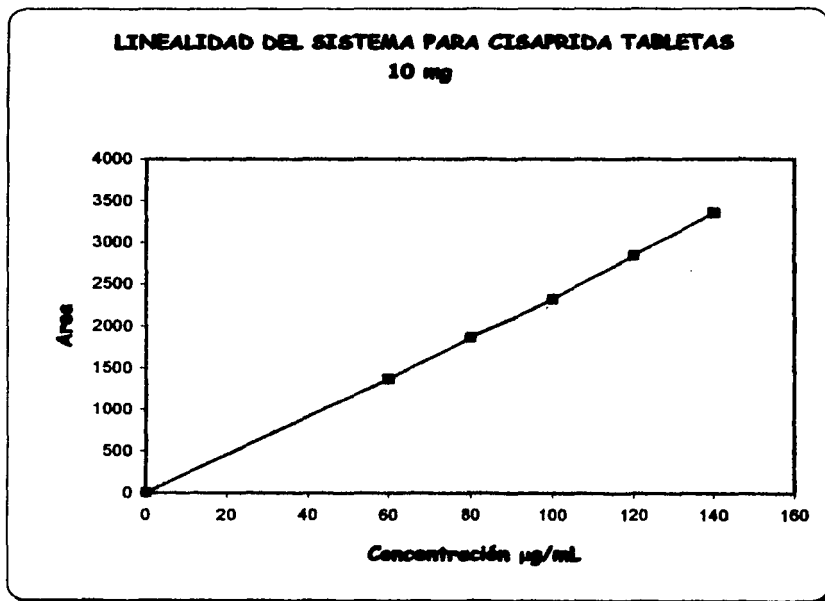
$\Sigma R^2 = 148375.61$

%R=99.45

DE=0.68

CV = 0.68

GRÁFICO No. 4 Linealidad del Sistema



TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

EXACTITUD Y REPETIBILIDAD AL 100%

TABLA No. 15 Resultados de la Exactitud y Repetibilidad del Método Analítico.

Concentración al 100%	
Repetición	% Recuperado
1	99.26
2	100.55
3	100.63
4	98.44
5	101.23
6	99.13

N =	6
$\Sigma R =$	599.24
$\Sigma R^2 =$	59853.9504
R =	99.87
DE =	1.08
CV =	1.08

REPRODUCIBILIDAD

TABLA No. 16 Resultados de la Reproducibilidad del Método Analítico

ANALISTA			
		1	2
		D	1
98.84	98.36		
99.39	98.89		
A	2	99.47	98.67
		99.66	99.70
		98.65	99.06

N =	12
$\Sigma Y =$	1187.78
$\Sigma Y^2 =$	117570.835
Y =	98.98
DE =	0.47
CV =	0.47

ESPECIFICIDAD DEL MÉTODO

FIGURA No 5. Cromatograma Típico de la muestra de Cisaprida 10 mg Tabletas

Data File D:\HPCHEM\1\DATA\CISTAB\EST00002.D Sample Name: M/1
ESTABILIDAD ACELERADA DE CISAPRIDA TABLETAS
M/1

Injection Date : 6/03/01 12:28:20 PM Seq. Line : 1
Sample Name : M/1 Vial : 1
Acq. Operator : GRAM Inj : 1
Inj Volume : 15 µl
Acq. Method : D:\HPCHEM\1\METHODS\CISFI3.M
Last changed : 6/03/01 12:26:27 PM by GRAM
Analysis Method : D:\HPCHEM\1\METHODS\CISFI3.M
Last changed : 22/05/01 11:04:03 AM by GRAM
(modified after loading)

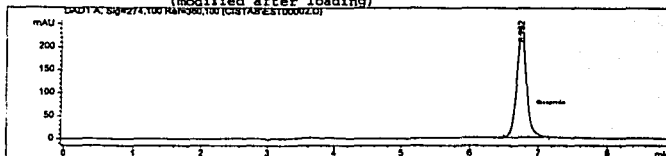


FIGURA No 6. Cromatograma Típico del Estándar

Data File D:\HPCHEM\1\DATA\CISTAB\EST00003.D Sample Name: ESTANDAR
ESTABILIDAD ACELERADA DE CISAPRIDA TABLETAS
ESTANDAR

Injection Date : 6/03/01 12:38:51 PM Seq. Line : 1
Sample Name : ESTANDAR Vial : 2
Acq. Operator : GRAM Inj : 1
Inj Volume : 15 µl
Acq. Method : D:\HPCHEM\1\METHODS\CISFI3.M
Last changed : 6/03/01 12:36:53 PM by GRAM
Analysis Method : D:\HPCHEM\1\METHODS\CISFI3.M
Last changed : 22/05/01 11:04:16 AM by GRAM
(modified after loading)

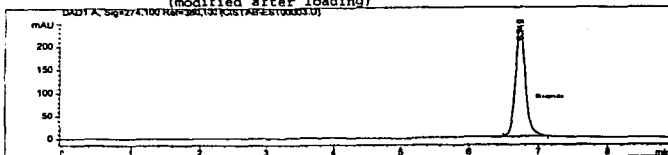


FIGURA No 7. Cromatograma de la Hidrólisis Ácida de Cisaprida 10 mg Tabletas

Data File D:\HPCHEM\1\DATA\CISTAB2\ESP00031.D Sample Name: MUESTRA/H.A

ESPECIFICIDAD DEL METODO
HIDROLISIS ACIDA

Injection Date : 27/03/01 7:41:07 PM Seq. Line : 11
Sample Name : MUESTRA/H.A Vial : 11
Acq. Operator : GRAM Inj : 1
Inj Volume : 15 µl
Sequence File : D:\HPCHEM\1\SEQUENCE\VALTAB2.S
Method : D:\HPCHEM\1\METHODS\CISF13.M
Last changed : 27/03/01 7:39:33 PM by GRAM
(modified after loading)

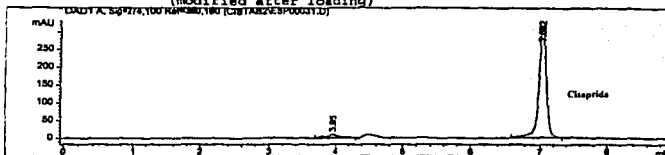


FIGURA No 8. Cromatograma de la Hidrólisis Básica Cisaprida Tabletas 10 mg.

Data File D:\HPCHEM\1\DATA\CISTAB2\ESP00025.D

Sample Name: MUESTRA/H.B.

ESPECIFICIDAD DEL METODO
HIDROLISIS BASICA.

Injection Date : 27/03/01 6:38:19 PM Seq. Line : 9
Sample Name : MUESTRA/H.B. Vial : 9
Acq. Operator : GRAM Inj : 1
Inj Volume : 15 µl
Sequence File : D:\HPCHEM\1\SEQUENCE\VALTAB2.S
Method : D:\HPCHEM\1\METHODS\CISF13.M
Last changed : 27/03/01 6:36:48 PM by GRAM
(modified after loading)

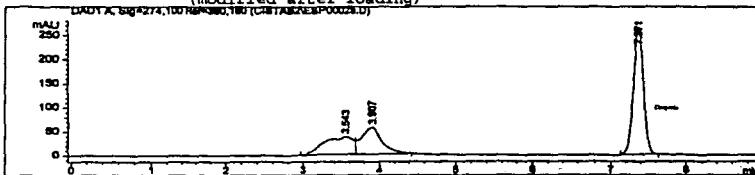


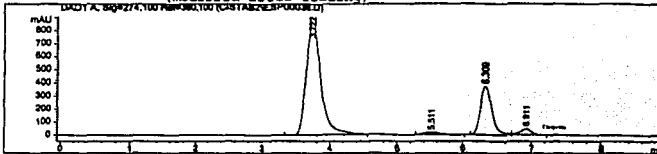
FIGURA No 9. Cromatograma de la Oxidación de Cisaprida Tabletas 10 mg.

Data File D:\HPCHEM\1\DATA\CISTAB2\ESP00038.D

Sample Name: MUESTRA/OX

ESPECIFICIDAD DEL METODO
OXIDACION CON PEROXIDO AL 10 %

Injection Date : 27/03/01 8:54:10 PM Seq. Line : 13
Sample Name : MUESTRA/OX Vial : 13
Acq. Operator : GRAM Inj : 2
 Inj Volume : 15 µl
Sequence File : D:\HPCHEM\1\SEQUENCE\VALTAB2.S
Method : D:\HPCHEM\1\METHODS\CISF13.M
Last changed : 27/03/01 8:52:35 PM by GRAM
(modified after loading)



TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

XII. BIBLIOGRAFÍA

1. Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos 7ª edición. Ed. Talleres gráficos de Publicaciones e Impresiones de Calidad. México 2000. pag. 690-691.
2. Dressman J.B., Amidon G.L. et.Al. Dissolution Testing as a Prognostic Tool for Oral Drug Absorption: Immediate Release Dosage Forms. *Pharm.Res.* 1998; 15 (1): 11-20.
3. John G. Wagner, "Farmacocinética Clínica" Ed. Revereté S.A. España 1983. pag. 349.
4. A. Lieberman, Lachman Leon. "Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets". Second edition. Ed. Marcel Dekker Inc. New York 1989. pag. 75-79, 93-94, 105-116.
5. A. Lieberman, Lachman Leon. "The Theory and Practice of Industrial Pharmacy." Third edition. Ed. Lea & Febiger, Philadelphia 1986. pag. 293-329.
6. Remington, "Farmacia Práctica" 19ª edición. Ed. Médica Panamericana, Buenos Aires 1999. pag. 2470-2478, 2502-2509.
7. Jian-Hwa-Guo et.Al. Validation of Tablet Dissolution Method by High-Performance Liquid Chromatography. *Drug.Dev. and Ind. Pharm.* 2000; 26 (3):337-342.
8. Guidance for Industry " Dissolution Testing of Immediate Release Solid Oral Dosage Forms ", Food and Drug Administration. August 1997.

9. Norma Oficial Mexicana NOM-177-SSA1-1998, Que establece las pruebas y procedimientos para demostrar que un medicamento es intercambiable. Requisitos a los que deben sujetarse los terceros autorizados que realicen las pruebas. pag. 45-67.
10. Lewis H. "Medical Surgical Nursing." Fifth edition. Ed. Mosby, U.S.A. 2000. pag. 1013-1093.
11. Welling G. Peter. "Pharmaceutical Bioequivalence" Ed. Marcel & Dekker, New York . 1991. pag. 118-125.
12. Gómez. M. "Gastroenterología Para Médicos Generales" Ed. Mendez Editores S.A de C.V., México 1985. Pag 8-10,60-63.
13. Flores J. "Farmacología Humana." 2ª edición, Ediciones Científicas y Técnicas. México 1992. pag. 658-660.
14. Mc. Clintic R. "Como Funciona el Cuerpo Humano " Vol.2, Ed. Limusa S.A. de C.V. México 1988. pag. 521-523.
15. Velásquez. A. "Farmacología" 16ª edición, Ed. Interamericana, Madrid 1996 pag. 730.
16. Barone J.A. Jessen L.M, Cisapride: A Gastrointestinal Prokinetic Drug. Ann Pharmacother. 1994; 28:488-500.
17. Brody.T.M., Larnar. J., "Human Pharmacology" 2ª edición, Ed. Mosby, U.S.A. pag. 801-803.

18. Budavari Susan; et.Al. " The Merck Index " Twelfth edition. Published by Merck Research Laboratories Division of Merck & Co. U.S.A. 1996. pag. 2375.
19. Diccionario de Especialidades Farmacéuticas PLM 47ª edición. Ediciones PLM S.A. de C.V. México 2001 pag. 1073-1076.
20. James E.F. Reynolds, "Martindale The Extra Pharmacopoeia" Thirtieth Edition. The Pharmaceutical Press. London 1993. pag. 879-880.
21. European Pharmacopoeia, 3rd Edition, Supplement 2000, pag 641-642.
22. British Pharmacopoeia, Vol I Department of Health on Behalf of the Health Ministers, London 1998, pag. 347-348.
23. Roman D. "Innovación y Desarrollo Farmacéutico" Asociación Farmacéutica Mexicana A.C., México 1990. pag. 22-24.
24. Kok Kiang, Wong C.F. Application of Similarity Factor in Development of Controlled-Release Diltiazem Tablet. Drug.Dev. and Ind. Pharm. 2000; 26 (7): 723-730.
25. Goth W.G, "Farmacología Médica", 13ª edición. Publicaciones Mosby, España 1992. pag. 507,513.
26. G. Lunn, N. Schmuff, "HPLC Methods for Pharmaceutical Analysis", Publications Wiley Interscience, New York 1997. pag 364-367
27. USP 24 NF 19, United States Pharmacopeial. Convention, Inc. 2000 pag 2148-2149.

28. Norma IMSS Variación de Peso JCC 01/M5. 484
29. Validación de Métodos Analíticos. Comité de Elaboración de Guías Oficiales de validación de la Dirección General de Control de Insumos para la Salud, S.S.A.
30. NOM-073-SSA1-1993. Estabilidad de Medicamentos pag 60-62.