

00524
182

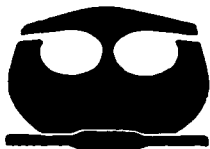


UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA
DE MEXICO

FACULTAD DE QUIMICA

"ESTUDIOS DE PREFORMULACION PARA EL DESARROLLO
DE FORMAS FARMACEUTICAS SOLIDAS"

T E S I S
QUE PARA OBTENER EL TITULO DE:
QUIMICA FARMACEUTICA BIOLOGA
P R E S E N T A :
MARIA DE LOURDES TERAN ESCOBAR



MEXICO, D. F.



EXAMENES PROFESIONALES
FACULTAD DE QUIMICA

2003

A



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.

Jurado asignado:

Presidente Prof. Samuel Enoch Estrada Soto
Vocal Prof. Esteban Quintanar García
Secretario Prof. Martín Rueda Espinosa
1er suplente Prof. Joaquín González Robledo
2do suplente Prof. María del Socorro Alpizar Ramos

Sitio donde se desarrolló el tema: Centro A.F. de Estudios Tecnológicos, S.A.

Asesor del tema:



QFB Martín Rueda Espinosa

Supervisor técnico:



M. en C. María del Socorro Alpizar Ramos

Sustentante:



María de Lourdes Terán Escobar

Autorizo a la Dirección General de Bibliotecas de la UNAM a difundir en formato electrónico e impreso el contenido de mi trabajo recepcional.

NOMBRE: María de Lourdes Terán Escobar

FECHA: Abril 22 2003

FIRMA: 

B

Gracias, mamá y papá, por ayudarme siempre a hacer mis metas posibles, por la fe que han tenido en mí, por cuidarme y dárme todo sin esperar a cambio más que el orgullo de hacer de mí una triunfadora.

Gracias a mi familia y amigos porque cada uno de ustedes ha contribuido a hacer de mí una mejor persona. Cada detalle, ya sea un abrazo, una mirada, una risa, un regaño, un consejo o un chocolate, ha sido y será trascendental en mi vida.

Gracias lobo, por este amor y esta magia que hemos construido juntos.

Gracias Martín, por el interés y la confianza que depositaste en este proyecto y en mí, gracias a todo CAFET y sobre todo a Formulaciones por el compañerismo y los buenos momentos.

ESTUDIOS DE PREFORMULACIÓN PARA EL DESARROLLO DE FORMAS FARMACÉUTICAS SÓLIDAS

ÍNDICE

Capítulo 1. INTRODUCCIÓN.....	1
1.1 Planteamiento del problema.....	2
1.2 Objetivos	3
1.2.1 Objetivo General.....	3
1.2.2 Objetivos Específicos.....	3
Capítulo 2 ETAPAS DEL DESARROLLO DE UN MEDICAMENTO.....	4
Capítulo 3. FORMAS FARMACÉUTICAS SÓLIDAS.....	11
3.1 Formas farmacéuticas sólidas convencionales.....	11
3.2 Procesos de fabricación para formas farmacéuticas sólidas.....	13
Capítulo 4. PREFORMULACIÓN.....	21
4.1 Estudios de preformulación para fármacos nuevos.....	22
4.2 Estudios de preformulación para fármacos conocidos.....	25
Capítulo 5. ESTUDIOS DE PREFORMULACIÓN.....	30
5.1 Propiedades organolépticas.....	30
5.2 Solubilidad.....	32
5.3 Desempeño biológico.....	33
5.3.1 Disolución.....	35
5.3.2 Constante de ionización.....	37
5.3.3 Coeficiente de partición.....	37
5.3.4 Potencial de absorción.....	39
5.3.5 Clasificación biofarmacéutica.....	39
5.4 Propiedades físicas de las partículas.....	44
5.4.1 Forma.....	45

D

5.4.2	Área superficial.....	47
5.4.3	Distribución de tamaño de partícula.....	49
5.4.4	Análisis estadístico de los resultados de distribución de tamaño de partícula.....	63
5.5	Propiedades cristalinas.....	67
5.6	Propiedades funcionales.....	78
5.6.1	Densidad.....	79
5.6.2	Porosidad.....	82
5.6.3	Reología.....	82
5.6.4	Propiedades de compresión.....	86
5.6.5	Adhesión.....	89
5.7	Higroscopicidad.....	92
5.8	Estabilidad.....	101
5.8.1	Estabilidad del fármaco en estado sólido.....	106
5.8.2	Estabilidad del fármaco en solución.....	107
5.8.3	Compatibilidad con excipientes.....	107
5.8.4	Métodos de evaluación.....	108
Capítulo 6. ESTRATEGIA PARA CONDUCIR UN ESTUDIO DE PREFORMULACIÓN.....		113
6.1	Perfil del Producto.....	113
6.2	Estudio de Factibilidad.....	115
6.3	Protocolo de preformulación.....	122
Capítulo 7. CONCLUSIONES.....		128
Capítulo 8. COMENTARIOS FINALES.....		129
Capítulo 9. BIBLIOGRAFÍA.....		131

FE

Capítulo 1. INTRODUCCIÓN

Durante la etapa de preformulación, el investigador de desarrollo farmacéutico genera y/o recopila información útil que le permita trazar el camino a seguir en el diseño y desarrollo de un medicamento. Varios autores coinciden en que los estudios de preformulación se realizan sobre el principio activo, sólo o acompañado de excipientes con la intención de aportar elementos suficientes para guiar la obtención de un medicamento estable, biodisponible, aceptable por el paciente y el médico y que pueda ser fabricado por medio de un proceso industrializable y susceptible de ser validado, considerando que los puntos anteriores forman parte de la seguridad y efectividad terapéutica del producto.

Adicionalmente, el medicamento debe cumplir con especificaciones de calidad, tanto compendiales, como aquellas establecidas por la empresa con el fin de hacer al producto competitivo en el mercado. Las características de calidad internas se definen tratando de satisfacer tanto necesidades del futuro consumidor como las de la empresa ya que aunque un medicamento está destinado a combatir problemas de salud, es cierto que debe también traer beneficios económicos para quien invierte en su desarrollo.

En el presente texto se enfatiza que la etapa de preformulación permite la planeación del trabajo para las etapas posteriores, es decir, se va de lo general a lo particular. Además, ya que la etapa de preformulación es esencialmente el inicio del desarrollo del medicamento desde el punto de vista farmacéutico, se propone una estrategia de trabajo que incluya una etapa previa.

Esta etapa previa es una etapa de definición del proyecto, en la que se puntualiza un perfil del producto, se realiza un análisis del entorno para evaluar factibilidad del proyecto, y se diseña un protocolo de preformulación para guiar los estudios de forma ordenada y clara. De esta manera se lleva a cabo un análisis de resultados concreto y sencillo, tratando de no perder de vista el objetivo por el cual se realiza cada prueba.

Por otro lado, si revisamos en fuentes bibliográficas especializadas lo referente al tema de preformulación, nos encontramos que, a nivel internacional, la literatura disponible generalmente refiere el tema considerando el desarrollo de medicamentos que contienen fármacos nuevos; sin embargo el desarrollo de medicamentos a nivel nacional se realiza principalmente para

medicamentos que contienen fármacos conocidos, es decir, productos genéricos o productos innovadores en cuanto a combinación nueva de principios activos, dosis, vía de administración, forma farmacéutica, etc.

Para el desarrollo de medicamentos que contienen fármacos nuevos, los estudios de preformulación son más extensos en comparación con los estudios para medicamentos que contienen fármacos conocidos porque muchas propiedades se encuentran ya reportadas; sobre todo aspectos de identidad, pureza, algunos datos de estabilidad e incompatibilidades con excipientes u otros activos, etc. Concretamente en este documento nos enfocamos a los estudios de preformulación para el desarrollo de medicamentos que contienen fármacos conocidos.

Además, se incluye una extensa descripción de las características del principio activo que se consideran importantes, resaltando la utilidad de cada característica y los métodos comúnmente reportados para su estudio. La intención es que este documento sirva también como literatura de consulta, pensando en que son pocos los textos que tratan el tema y más aún desde el punto de vista que aquí se trata. Aunque está enfocado fundamentalmente a las necesidades en una industria es útil también a nivel académico porque se enriquece con ejemplos que dan al estudiante un panorama general de las situaciones reales a las que se enfrenta un profesional del área farmacéutica.

1.1 Planteamiento del Problema

Un medicamento es un sistema complejo porque intervienen un gran número de variables como son los distintos componentes y proporciones, características de éstos, operaciones involucradas, entre otros. Así, el trabajo que involucra el desarrollo de un medicamento no es simple y mucho menos económico. Por otra parte, es claro que se trata de un producto que debe cumplir con una serie de especificaciones que aseguren su seguridad y efectividad terapéutica porque está destinado al consumo humano, y el paciente y el médico confían que va a actuar tal y como establece la indicación terapéutica.

Por supuesto, el profesional que se encargue de este proyecto debe estar conciente que además de lo ya explicado, se trata de un producto que debe traer beneficios económicos para la compañía. Hacer compatibles ambos objetivos es un problema que puede ser atacado haciendo que el trabajo que compete al investigador farmacéutico sea eficaz.

Plantear una estrategia de trabajo tiene la intención de sistematizar la labor del investigador, y con ello reducir riesgos al momento de conducir el desarrollo de un nuevo producto farmacéutico. La preformulación, como primera etapa del desarrollo de un medicamento, es un factor clave en la obtención de información trascendente, es decir, aquella que permite tomar las decisiones correctas para desarrollar nuevos productos y procesos, comprender mejor al sistema y tomar decisiones sobre cómo optimizarlo. Un estudio de preformulación completo y efectivo nos permite contar con la suficiente información para tomar decisiones que nos conduzcan al producto deseado.

Por otro lado, es conveniente que quien inicie el desarrollo de un producto farmacéutico tenga cierto conocimiento de las pruebas disponibles y la información que de ellas se desprende. Con el fin de poder hacer una descripción detallada de las pruebas, nos hemos centrado en los estudios de preformulación para formas farmacéuticas sólidas, ya que son éstas las formas de mayor aceptación y, por tanto, de mayor auge comercial.

1.2 Objetivos

1.2.1 Objetivo General:

- Diseñar una estrategia de trabajo para llevar a cabo los estudios de preformulación como parte del desarrollo de formas farmacéuticas sólidas que contienen fármacos conocidos, de manera que los resultados de estos estudios permitan, a su vez, planear y estructurar los estudios en las siguientes etapas del desarrollo de un medicamento.

1.2.2 Objetivos Específicos:

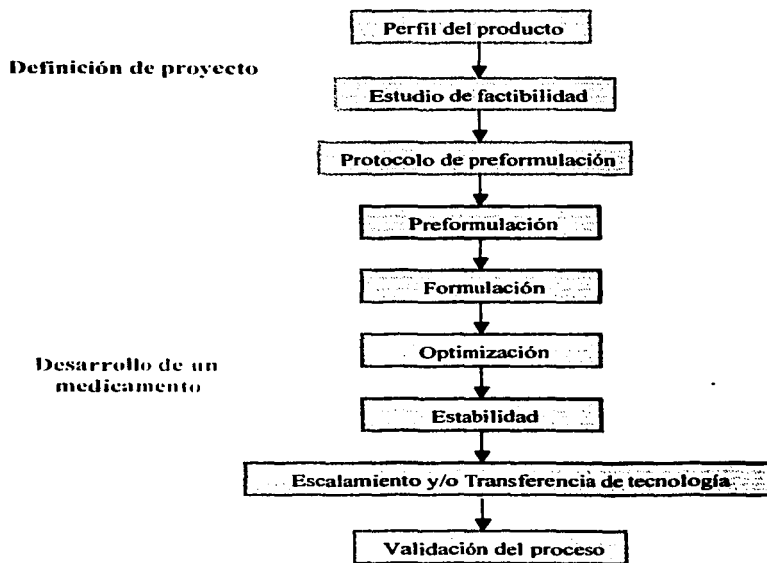
- Analizar la importancia que tiene la preformulación en el desarrollo de un medicamento.
- Describir las propiedades del principio activo y las pruebas experimentales que se consideren útiles para el desarrollo de un medicamento de forma farmacéutica sólida que contiene un fármaco conocido, que forman parte de los estudios de preformulación.
- Señalar las ventajas de incluir como parte de la estrategia de trabajo una etapa de definición de proyecto.
- Proponer un esquema con los puntos que debe contener un informe de preformulación para el manejo más accesible y confiable de la información.

Capítulo 2. ETAPAS DEL DESARROLLO DE UN MEDICAMENTO

Para que un compuesto que muestra un efecto biológico pueda llegar al consumidor final se llevan a cabo una serie de actividades para obtener un medicamento con características definidas de calidad, efectividad terapéutica, seguridad, estabilidad, etc. Para ello se requiere la participación coordinada de especialistas en diversas áreas como la química, biológica, farmacéutica, biofarmacéutica, farmacológica, médica y administrativa.

Cuando el investigador de desarrollo farmacéutico inicia las actividades para el desarrollo de un medicamento debe considerar el diseño de la forma farmacéutica con la dosis y tipo de liberación requerida (inmediata o controlada), requerimientos compendiales de calidad, características que promuevan la aceptación por parte del paciente y el médico, estabilidad, que sea viable su producción a escala industrial así como requerimientos legales.

Para poder cumplir con los puntos anteriores es más sencillo dividir las actividades en etapas, destacando las siguientes:



ETAPA 1. Preformulación.

Para diseñar apropiadamente un producto farmacéutico se requiere considerar cierta información básica al inicio del proyecto, y es durante la etapa de preformulación que se recopila la información útil ya sea de fuentes bibliográficas o de pruebas experimentales. Involucra la investigación de las propiedades físicas y químicas del principio activo por sí sólo y en combinación con excipientes [2], o en un sentido más amplio, estos estudios se definen como aquellos que preceden al establecimiento de la fórmula final y de las especificaciones que guían la fabricación del producto [3].

Así, además de la caracterización del principio activo debe incluirse también una evaluación preliminar de excipientes así como una revisión de las directrices propias a la forma farmacéutica a desarrollar. Un buen trabajo de preformulación permite reducir los riesgos y aumentar la probabilidad de éxito en el desarrollo de un medicamento. Los estudios de preformulación deben proporcionar información que cubra básicamente los siguientes aspectos:

1. Estabilidad: Parámetros que permiten inferir el comportamiento químico, físico y microbiológico del principio activo sólo o en combinación con excipientes.
2. Proceso: Características que permiten diseñar y definir un proceso a nivel laboratorio e industrial, potencialmente validable.
3. Desempeño biológico: Parámetros que sean un indicativo del comportamiento del fármaco en el organismo.
4. Aceptación por el paciente y el médico: Aspectos que hacen el medicamento atractivo para su consumo.
5. Identificación y pureza: Parámetros que indican la calidad de la materia prima para ser empleada en la fabricación de medicamentos. El presente trabajo se centrará en aspectos tecnológicos, y ya que los aspectos de identificación y pureza son más bien analíticos, no se tratarán en los temas posteriores; considerando además, que para fármacos conocidos la mayor parte de esta información está ya reportada en diversas fuentes bibliográficas.

ETAPA 2. Formulación.

Con la información generada a partir de los estudios de preformulación se inician las actividades para desarrollar la forma farmacéutica especificada. Los estudios de formulación se enfocan en los siguientes puntos:

- a) Fórmula cuantitativa, que involucra la selección de excipientes, la proporción y características de éstos.
- b) Establecimiento de especificaciones de materias primas, especificaciones preliminares de producto a granel y producto terminado.
- c) Diseño de proceso de fabricación y establecimiento de controles en proceso.
- d) Definición de las variables críticas sobre las cuales puede realizarse la optimización.
- e) Selección del material de empaque basado tanto en las necesidades de protección del producto a factores ambientales a los que puede estar expuesto como en aspectos de compatibilidad, estéticos y de mercadeo.

ETAPA 3. Optimización.

El objetivo de esta etapa es mejorar las características críticas del producto. Como los sistemas farmacéuticos no son simples, es muy importante la identificación de aquellas variables críticas que son susceptibles de optimizarse, así como fijar el intervalo de valores que dicha variable puede tomar. Los aspectos que en general son susceptibles de validar comprenden:

- a) Propiedades organolépticas
- b) Costos
- c) Tiempos en las operaciones del proceso de fabricación
- d) Rendimientos

Capítulo 2. ETAPAS DEL DESARROLLO DE UN MEDICAMENTO

Generalmente en un sistema como lo es un medicamento, se trabaja con una o dos variables a la vez, haciendo que se reduzcan las posibilidades de optimización a unas cuantas variables en el desarrollo del producto.

Es posible que la optimización se realice en la fase de laboratorio o bien en la fase piloto. La ventaja de realizarla a escala laboratorio es que el costo es mucho menor a comparación de una optimización a una mayor escala; sin embargo existe el riesgo de que el sistema no represente las características que el producto tendría a nivel industrial, por lo que esta fase requeriría de especial cuidado.

ETAPA 4. Estabilidad.

Los estudios de estabilidad en esta etapa persiguen distintos fines a los realizados en etapas previas. Durante la preformulación y formulación los estudios de estabilidad son de carácter preliminar y generalmente son estudios bajo condiciones aceleradas, que por un lado permiten contar con un resultado más rápido y disminuyen el riesgo de que el producto terminado muestre algún efecto de inestabilidad bajo las condiciones a largo plazo.

Esta etapa tiene el propósito de determinar la estabilidad en un producto con fines de registro ante la entidad regulatoria. [1] Se trata de la evaluación de la fórmula final para contar con evidencia de cómo las características físicas, químicas, fisicoquímicas y microbiológicas del medicamento varían con el tiempo bajo la influencia de factores como temperatura, humedad y luz.

Los estudios se llevan a cabo de acuerdo a un protocolo preestablecido que cumpla con la legislación aplicable; estos estudios permiten establecer las condiciones de almacenamiento en que el medicamento conserva sus propiedades originales así como el periodo de caducidad. [73]

Para el registro de un producto terminado se realizan pruebas de estabilidad acelerada con el fin de determinar en menor tiempo, la fecha tentativa de caducidad del producto. Se deben llevar a cabo en tres lotes piloto o industriales, con la formulación y el material de envase sometidos a registro, de acuerdo al siguiente cuadro [73]:

Capítulo 2. ETAPAS DEL DESARROLLO DE UN MEDICAMENTO

- Medicamentos con fármacos conocidos:

<u>Tiempo</u>	<u>Condiciones de almacenamiento</u>	<u>Análisis</u>
90 días	- 40°C + 2°C con 75 % HR + 5% para formas farmacéuticas sólidas	30, 60 y 90 días
	- 30°C + 2°C a humedad ambiente para todas las formas farmacéuticas	Inicial y 90 días

- Para medicamentos que contienen fármacos fotosensibles, evaluar un lote conservado bajo condiciones de luz natural o de luz artificial que semejen las condiciones naturales, durante un periodo de tres meses con análisis inicial y final.

Los estudios de estabilidad a largo plazo permiten confirmar la fecha de caducidad e incluso permiten sustentar una extensión de hasta 5 años de la misma. La extensión y condiciones de almacenamiento deberán cubrir el almacenamiento, transporte y uso del producto así como el término completo del tiempo de caducidad tentativo para confirmarlo. Se deben llevar a cabo en tres lotes piloto o industriales a 30°C + 2°C o a las condiciones particulares, por un periodo mínimo igual al periodo de caducidad tentativo, para confirmarlo; se analizan cada tres meses durante el primer año, cada seis meses durante el segundo año y después anualmente. [73]

El estudio de estabilidad de un medicamento debe incluir las siguientes pruebas o sustentar técnicamente su eliminación [73]:

- Tabletas y grageas. Los parámetros a evaluar son: concentración del fármaco, características organolépticas, desintegración y/o disolución, humedad cuando proceda.
- Cápsulas y obleas. Los parámetros a evaluar son: concentración del fármaco, características organolépticas del contenido y de la cápsula u oblea, desintegración y/o disolución, humedad cuando proceda.

Capítulo 2. ETAPAS DEL DESARROLLO DE UN MEDICAMENTO

- Polvos y liofilizados. Los parámetros a evaluar son: concentración del fármaco, características organolépticas, humedad; y cuando proceda prueba de eficacia de conservadores y/o valoración de los mismos, esterilidad, éstas se deben llevar a cabo en análisis inicial y final. Si el producto es para reconstituir, se debe preparar de acuerdo a las instrucciones indicadas en la etiqueta y los parámetros a examinar durante el periodo de conservación recomendado son: Concentración del fármaco, características organolépticas y pH.

ETAPA 5. Escalamiento.

Es el cambio en el tamaño de lote; generalmente hay primero un incremento del lote a nivel laboratorio a lote piloto, el cual se recomienda que sea al menos el 10% del lote comercial. El fin es industrializar el proceso desarrollado en el laboratorio y cuando se requiera, adaptar equipos, condiciones, controles, etc. que sean necesarios para fabricar el producto desarrollado a la escala comercial proyectada.

ETAPA 6. Transferencia de tecnología.

Es el proceso de comunicar el conocimiento que generó el área de desarrollo a las áreas productivas. En este caso tanto el laboratorio de desarrollo analítico como el farmacéutico funcionan como emisores y deben ser capaces de generar un mensaje estructurado y comunicarlo de manera clara y concisa a los receptores (producción y control de calidad) para lograr que el producto se fabrique exitosamente. Puede darse a la par de un escalamiento ya sea a lote piloto y /o a lote comercial.

El éxito en la transferencia depende de la efectividad con que se planeen y detallen las acciones a tomar, las áreas involucradas, las necesidades de capacitación o preparación del personal involucrado y sus responsabilidades; se prepare y distribuya la documentación completa que comprenda especificaciones de materias primas y requerimientos de equipos, procesos detallados de fabricación y acondicionamiento del producto, parámetros para la validación del proceso,

Capítulo 2. ETAPAS DEL DESARROLLO DE UN MEDICAMENTO

procedimientos de muestreo y análisis para el control de calidad; determinación de límites apropiados, entre otros aspectos.

Además, las indicaciones dadas en un plan de acción general deben ser claras, concisas y de acuerdo a las dimensiones en el tamaño de lote y al equipo disponible previamente calificado.

ETAPA 7. Validación del proceso.

En esta etapa se genera la evidencia documentada de que el proceso se comporta de manera consistente y da como resultado un producto con las especificaciones de calidad preestablecidas. Es en esta etapa donde concluye el desarrollo de un producto, ya que una vez que se establece que el proceso está bajo control, se está validando también el diseño del producto.

No todos los procesos son potencialmente validables. Como se mencionó anteriormente, la validación implica tener un proceso bajo control y durante el desarrollo pueden cometerse omisiones que pongan el riesgo la validación del proceso; por ejemplo la falta de control de características de los componentes tales como el polimorfismo y el tamaño de partícula de los polvos, controles de proceso insuficientes o especificaciones inapropiadas, una incorrecta selección de los componentes o un mal diseño del proceso de fabricación. Por todas estas razones el desarrollo farmacéutico está íntimamente ligado a la validación de procesos.

Por otro lado, es importante aclarar que la validación de procesos involucra aspectos que no necesariamente están ligados al desarrollo del producto, como son los servicios críticos, personal, equipos y áreas. Por lo tanto, los problemas que se pudieran presentar durante una validación no necesariamente se relacionan con el área de desarrollo.

Capítulo 3. FORMAS FARMACÉUTICAS SÓLIDAS

El fármaco o principio activo es aquella sustancia que produce un efecto biológico. Para que dicho fármaco pueda ser comercializado requiere de ciertas características físicas para facilitar su administración, dosificación y absorción. Con este fin se han desarrollado diversas formas farmacéuticas adecuadas a las distintas vías de administración (oral, intravenosa, tópica, etc.), sistemas de dosificación (controlada, inmediata) además de otras características como son el costo y facilidad de manufactura, presentación llamativa, facilidad para llevar un tratamiento, necesidad de innovación, mejorar biodisponibilidad, etc.

Las formas farmacéuticas se pueden clasificar por su estado físico: sólidos, líquidos, semisólidos y gases (aerosoles). Actualmente las formas farmacéuticas sólidas son las más comercializadas, y de entre ellas las tabletas son las de mayor aceptación por las ventajas que ofrecen, tanto al fabricante como al paciente.

3.1 Formas farmacéuticas sólidas convencionales

Polvos

Un polvo, como forma farmacéutica, se puede definir como una dispersión homogénea de partículas sólidas discretas de materiales secos. Los preparados farmacéuticos en forma de polvo son utilizados desde hace mucho tiempo pero su uso ha disminuido notablemente por las desventajas que presentan. [5]

Ventajas:

- **Flexibilidad.** Su presentación facilita la fabricación de formas posológicas derivadas como tabletas, granulados, etc.
- **Estabilidad.** Los problemas inherentes a la permanencia de la forma y sus componentes a través del tiempo son menores en los polvos que en otras formas farmacéuticas, como por ejemplo las líquidas.
- **Versatilidad.** Pueden administrarse cómodamente aún en pacientes no cooperadores como niños y ancianos, al poderse dispersar o disolver en líquidos compatibles.

Capítulo 3. FORMAS FARMACÉUTICAS SÓLIDAS

Desventajas:

- Representan una gran limitación si la mezcla no es adecuada y esto afecta la uniformidad en el contenido del polvo.
- Se logra poca exactitud en la administración cuando están destinados a administrarse de forma fraccionada.
- No son recomendables para fármacos de sabor desagradable cuando estén destinados a administración oral.
- Presentan mayor superficie de contacto en comparación con otras formas sólidas por lo que se encuentran más expuestos a los efectos del aire, particularmente del oxígeno y del vapor de agua. Aquellos polvos fácilmente oxidables o delicuescentes deben envasarse en contenedores herméticos.

Cápsulas

Son formas farmacéuticas sólidas en las que el principio activo, en combinación con excipientes, está contenido en un recipiente o cubierta de gelatina dura o blanda. [5]

Ventajas:

- Protección del principio activo
- La cubierta representa cierta elegancia y es posible elegir colores que la hacen más atractiva y de fácil identificación; son cómodas de ingerir porque al contacto con la saliva se tornan resbaladizas y de fácil deglución.
- Costo bajo porque se requieren pocos excipientes
- Aumenta la tolerancia por parte de la mucosa gástrica a fármacos que la irritan
- Rápida desintegración de la cubierta permite una liberación inmediata por lo que no limita la disolución.

Desventajas:

- No es apta para niños o ancianos
- Limitación por depender de un proveedor para las cápsulas vacías (selección de proveedores)
- No es factible para sustancias higroscópicas

Tabletas

Son formas farmacéuticas sólidas de dosificación única que contienen principios activos y excipientes y se preparan mediante compresión o moldeo. Son de diferentes tipos: tabletas recubiertas o grageas, bucales y sublinguales, efervescentes, masticables, vaginales. [5]

Ventajas:

- Sencillez y economía en la manufactura a gran escala
- Estabilidad y fácil manejo
- Facilidad para transportar y vender
- Exactitud en la dosis
- Facilidad de administración
- Versatilidad en la presentación: es factible de fabricar en diversas formas y rótulos para hacerlas identificables
- Permiten el diseño de distintos sistemas de liberación.
- Factible de recubrir para: enmascarar malos sabores y olores, protección del principio activo, evitar el contacto directo con alguna sustancia que puede ser irritante para las mucosas del estómago, reducir efecto por incompatibilidad entre activos, controlar la liberación del principio activo, dar al núcleo una apariencia agradable.

Desventajas:

- Algunos fármacos no se comprimen fácilmente.
- Problemas en el flujo y adhesión del polvo a superficies metálicas acarrea problemas de uniformidad de contenido y en la compresión, por lo que se requiere una buena lubricación.
- Algunos fármacos que presentan baja disolución o que se requieren en altas dosis pueden ser difíciles de formular para proveer la biodisponibilidad requerida
- Fármacos de sabor u olor desagradables o susceptibles a condiciones de oxígeno y humedad pueden ser más fácilmente formulados como cápsulas.

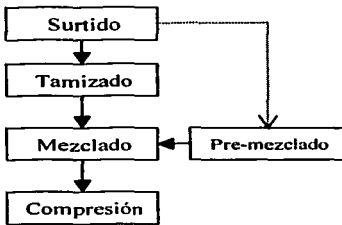
3.2 Procesos de fabricación para formas farmacéuticas sólidas

Al plantear un estudio de preformulación debemos estar conscientes de cuáles son las características o aspectos que nos darán información suficiente para diseñar el proceso de fabricación más adecuado; los resultados de las pruebas que hagamos nos permitirán decidir cuál de

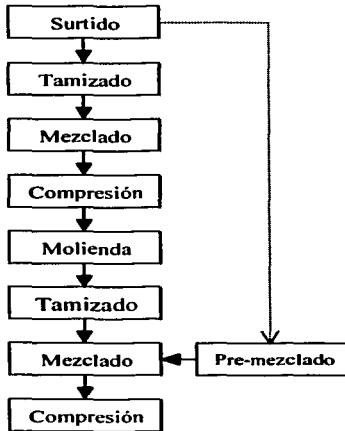
los diferentes procesos disponibles es el más conveniente en términos de costos, manipulación y resultados.

Para el desarrollo de tabletas tenemos como opción tres procesos de fabricación: granulación vía seca o precompresión, granulación vía húmeda y compresión directa. Para la fabricación de otras formas farmacéuticas sólidas contemplamos prácticamente los mismos procesos obviamente sustituyendo la operación de compresión ya sea por llenado de cápsulas o, en el caso de algunos polvos, llenado de recipientes herméticos o directamente acondicionamiento. A continuación se muestran las diferentes operaciones llevadas a cabo en cada uno de estos procesos:

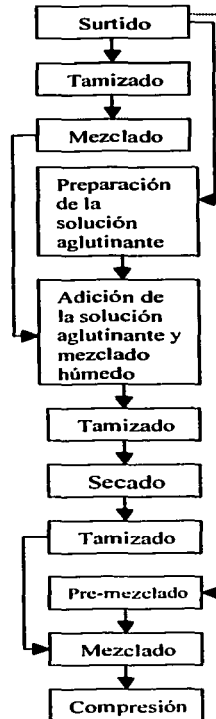
Compresión Directa



Granulación seca



Granulación húmeda



TESIS CON FALLA DE ORIGEN

Compresión Directa

- Es el proceso más simple y menos costoso, por el menor número de etapas.
- Impactan de manera importante las propiedades de compresión y flujo del fármaco y los excipientes, sobre todo para fármacos en alta dosis.
- Llega a ser problemático para fármacos en baja dosis, por la uniformidad de contenido.
- Se emplean excipientes para compresión directa que llegan a ser más costosos.

Granulación seca

- Se emplea cuando los fármacos son sensibles al proceso de secado o el empleo de disolventes, y se desea aumentar el tamaño de gránulo.
- No todas las sustancias presentan buenas propiedades de compresión por lo que el proceso puede aumentar la posibilidad de laminación, friabilidad y baja dureza.
- Existe una mayor manipulación del fármaco que puede generar contaminación o degradación.

Granulación húmeda

- Es un proceso más complejo y por lo tanto más costoso por el mayor número de etapas.
- Permite la adición de sustancias líquidas.
- Puede mejorar la disolución de fármacos hidrofóbicos.
- Favorece una uniformidad de contenido por la etapa de mezclado húmedo.
- Aumenta la cohesividad entre las partículas mejorando así el comportamiento de algunas sustancias durante la compresión.
- Luego del tamizado y secado adecuados se obtienen una población de gránulos de tamaño y forma homogéneos, mejorando el flujo del polvo y disminuyendo la posibilidad de segregación.
- No puede emplearse si el fármaco es sensible a la humedad (por el uso de disolventes acuosos) o al calor.

A continuación se describen las operaciones que llevamos a cabo como parte de estos procesos, lo cual nos permitirá visualizar mejor la problemática asociada a la manipulación de sólidos para la fabricación de formas farmacéuticas sólidas.

Fragmentación o molienda.

Se lleva a cabo una reducción mecánica del tamaño de partícula y se recurre a esta operación para varios propósitos, como el de aumentar el área superficial disponible (y con ello mejorar la velocidad de disolución), modificar las propiedades de flujo de los polvos o regular la uniformidad en el tamaño de partícula de los polvos que serán mezclados. Hay que tomar en cuenta que durante un proceso de molienda pueden ocurrir cambios polimórficos u obtenerse partículas amorfas, que se obtendrán polvos con una determinada distribución de tamaños y no un tamaño único, así como formas irregulares en la partícula que dependerán de la dureza del material y el tipo de fuerza aplicada. [30]

La operación de fragmentación, por otro lado, requiere de equipo que genera niveles de vibración y ruido elevados y generalmente hay una emisión de polvo muy fino que puede provocar problemas de intoxicación; de esta manera se hace necesario contar con áreas específicas para llevar esta operación a cabo.

Es claro que un polvo debe ser caracterizado en cuanto a las propiedades de las partículas como forma, tamaño, área superficial y densidad, sobre todo si se contempla llevar a cabo un proceso de molienda. Por ello, dentro de los estudios de preformulación es de vital importancia incluir esta caracterización así como entender su influencia en aspectos no sólo de fabricación sino también de estabilidad y biodisponibilidad. [30]

Mezclado.

Una distribución homogénea del principio activo en una unidad de dosis (cápsula, tableta), que además impacta en la seguridad y efectividad terapéutica del medicamento, tiene como primera condición una distribución homogénea en la mezcla previa y como segunda condición la conservación de esta distribución durante la etapa de reparto del total de la mezcla en las correspondientes unidades de dosis (compresión, llenado de cápsulas). [30]

Capítulo 3. FORMAS FARMACÉUTICAS SÓLIDAS

La operación de mezclado se usa prácticamente en la obtención de todos los productos farmacéuticos sólidos y puede definirse como un evento que tiende a producir una distribución al azar de partículas dentro de un sistema; o puede entenderse como un sistema ordenado en el que las partículas presentan un patrón o unidad repetitiva (mezcla ordenada). [30]

Es difícil tener una mezcla perfecta para un producto farmacéutico debido a las interacciones entre partículas y fuerza de gravedad que se presentan; sin embargo durante el desarrollo del producto se buscará lograr una distribución homogénea de el(los) principio(s) activo(s) a través de una evaluación adecuada de las características del principio activo, además de la correcta selección de excipientes y método de mezclado. [30]

Características como tamaño, forma, área superficial y densidad de las partículas en un polvo son los principales factores que determinan la efectividad de un mezclado, aunque los diferentes equipos (por el mecanismo de mezclado en el que se fundamenten) así como el tiempo son variables que también influyen en este proceso. Aunado a ello, se debe contemplar que las mezclas de partículas sólidas tienen la posibilidad de segregarse cuando se manipulan en tolvas, cuñetes, etc. Los problemas de segregación son más perceptibles en formulaciones para compresión directa, en las que se podrían presentar partículas de diversos tamaños. [30]

Excipientes como lactosa, almidón, fosfato de calcio, celulosa microcristalina, sacarosa, entre otros son diluentes que permiten dar a la mezcla de principios activos un volumen adecuado para los procesos de fabricación, mejoran la cohesión entre las partículas y promueven el flujo. Otro tipo de excipientes como estearato de magnesio, ácido esteárico, polietilenglicol y silicatos entre otros son usados como lubricantes o antiadherentes, los cuales disminuyen la fricción del polvo entre las mismas partículas o con las superficies metálicas de los equipos que son necesarios para el mezclado y otras operaciones, promoviendo a su vez un mejor flujo. [2]

Granulación.

La granulación puede ser definida como la unión de partículas de polvo para construir aglomerados de mayor tamaño y con ciertas propiedades mecánicas para mantener su forma. Aunque se pueden usar directamente como forma de dosificación, los granulados obtenidos son generalmente el paso intermedio en la obtención de otras formas farmacéuticas sólidas. [30]

La granulación puede llevarse a cabo vía métodos secos, en donde el polvo o mezcla de polvos se compacta para producir aglomerados grandes o gruesos, en una tableteadora o compactador de rodillos. Estos gránulos se fragmentan al tamaño deseado. [30]

Para la granulación húmeda se obtienen gránulos con la ayuda de un disolvente o una mezcla disolvente-aglutinante. El disolvente ocupa los espacios vacíos del conjunto de partículas y las mantiene juntas ejerciendo fuerzas capilares; a través de evaporación o solidificación de la fase líquida se formarán una especie de puentes sólidos entre dichas partículas constituyendo las fuerzas de cohesión que permiten la permanencia del aglomerado. [30]

Algunos de los objetivos de la granulación son: la generación de mezclas no segregables, incremento en la velocidad de flujo de los sólidos, ajuste de la densidad aparente, control de la velocidad de disolución, modificación de las propiedades de adhesión de los sólidos para mejorar el proceso de compresión, reducción en la distribución de tamaño de las partículas, modificación en la forma de las partículas, disolver un componente en la mezcla aglutinante porque se encuentra en baja proporción en la mezcla y se requiere mejorar la homogeneidad y/o evitar segregación. [30]

Los aglutinantes, ya sea líquidos o sólidos, en sistema acuoso o no acuoso, promueven la formación de aglomerados y la estabilidad de compactos luego de un proceso de compresión. Entre los aglutinantes más comunes encontramos polímeros como la acacia, derivados de celulosa, PVP, alginatos, almidón pregelatinizado, tragacanto, etc. [2]

Cuando se ha elegido como método de granulación la vía húmeda, el líquido utilizado para la aglomeración del polvo se elimina por evaporación. El control en el secado es primordial porque tanto un secado total como un exceso en la humedad residual conducen a dificultades en la compresión. Un granulado muy seco puede generar muchos finos o gránulos muy duros que al comprimirse se pulverizan en vez de deformarse, produciendo tabletas con baja dureza y alta friabilidad. Una alta humedad residual generará un polvo que se adhiera fácilmente a los punzones. [30]

En algunas formulaciones se llega a utilizar un humidificante, como la glicerina o el almidón, para evitar un secado excesivo del granulado cuando se emplean métodos vía húmeda. [5]

Compresión.

La mezcla de polvos o granulado se somete a un proceso de compresión en el caso de querer producir finalmente tabletas. Una tableta es una de las formas farmacéuticas sólidas más comunes de desarrollar y en general consiste en una mezcla de polvos sometidos a un proceso de compresión para producir un cuerpo rígido. [2, 5]

Las tabletas deben mantener un peso uniforme que se logra gracias a la alimentación de volúmenes constantes del material homogéneo a las cavidades donde se comprime, además de contar con suficiente dureza como para soportar la manipulación durante los procesos siguientes (por ejemplo el acondicionamiento) y al mismo tiempo permita la liberación del fármaco al tiempo y sitio previstos. Éstos requerimientos implican ciertas demandas en el polvo o granulado, como un buen flujo, capacidad de deformarse o que el polvo no se adhiera a las superficies metálicas. [2, 5]

En el proceso de compresión se ejerce una presión sobre una cantidad apropiada de material contenido en una cavidad por medio de dos punzones; la fuerza ejercida permite la formación de un sólido que posteriormente se expulsa dando lugar a una tableta. Una buena dureza en una tableta se logra cuando se presentan suficientes interacciones entre las partículas que mantengan al material comprimido. [2, 5]

Los excipientes usados para mejorar las propiedades de compresión de una formulación lo hacen proporcionando una mayor área de contacto ya sea por una extensa fragmentación, una buena deformación plástica o por una superficie rugosa importante. La celulosa microcristalina es un buen ejemplo de material que presenta una superficie de textura rugosa y una buena deformación plástica que le hacen ser un material que genera compactos de alta dureza. [24]

Para evitar que la mezcla de polvos se adhiera a las superficies de los punzones o a las paredes de la cavidad donde se comprime se recurre a la adición de lubricantes y antiadherentes. [2, 5]

Además de estos excipientes, es necesario asegurar que el principio activo podrá liberarse del comprimido una vez administrado, por lo que en la formulación deben incluirse desintegrantes, los cuales promueven ya sea una desintegración por hinchamiento, erosión o los llamados superdesintegrantes que hacen que el comprimido rápidamente se hinche y explote liberando

Capítulo 3. FORMAS FARMACÉUTICAS SÓLIDAS

inmediatamente al principio activo. Los principales desintegrantes son derivados de celulosa, alginatos, derivados del almidón, crospovidona, croscarmelosa sódica, etc. [2, 5]

Para cualquier forma farmacéutica destinada a administración oral se suelen incluir saborizantes y edulcorantes, como la sacarina, el aspartame o la sacarosa, con el fin de enmascarar sabores desagradables por alguno de los componentes en la formulación. Sobre todo en tabletas masticables o sublinguales el sabor es un aspecto importante en el producto final porque determinaría la aceptación del medicamento por parte del paciente. [2, 5]

Capítulo 4. PREFORMULACIÓN

Propiamente, no hay una definición establecida de lo que se reconoce como preformulación o hasta qué punto los estudios realizados puedan considerarse parte de esta etapa. Varios autores coinciden en que son estudios que se realizan sobre el principio activo, sólo o acompañado de excipientes; de hecho podrían distinguirse por el fin que persiguen: aportar elementos suficientes para obtener un medicamento estable, biodisponible, aceptable por el paciente y el médico, y que pueda ser fabricado por medio de un proceso industrializable. Esto se ilustra en las siguientes definiciones que se dan a la preformulación:

- “Es la rama de la ciencia farmacéutica que aplica a los estudios realizados en compuestos que son considerados para el desarrollo y comercialización por una compañía” [71]
- “Investigación de las propiedades químicas y fisicoquímicas de un fármaco sólo y combinado con excipientes.” [2]

Por lo que:

- “Los experimentos de preformulación permiten obtener una formulación estable, biodisponible y una forma farmacéutica procesable.” [72]

A nivel internacional, cuando se habla de preformulación se considera sólo la caracterización de nuevas entidades químicas, es decir, sólo se aborda el tema para referirse a un producto innovador cuando éste involucra la presencia de un nuevo fármaco. Sin embargo, el desarrollo a nivel nacional se realiza principalmente para productos genéricos y para innovadores que son el resultado de una nueva combinación de principios activos, dosis, rutas de administración, formas farmacéuticas, etc., y no con respecto a nuevas entidades químicas.

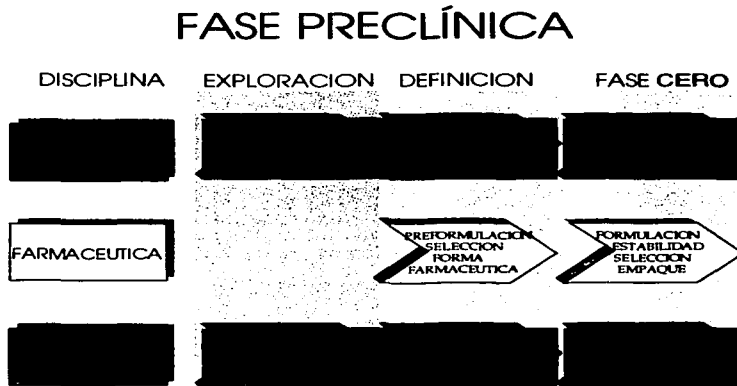
Para estos últimos casos es muy probable que la información que atañe a la caracterización del activo se encuentre ya reportada en fuentes bibliográficas especializadas, siendo necesario complementar los estudios de preformulación con determinaciones experimentales que tengan que

ver con características que afecten el proceso, la estabilidad, etc. Por ello se consideran ciertas diferencias para conducir los estudios de preformulación para un producto que contiene una nueva entidad química o para aquellos productos que contienen fármacos ya conocidos.

4.1 Estudios de preformulación para fármacos nuevos

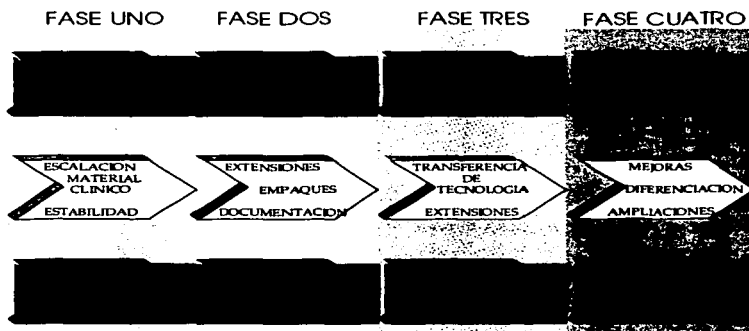
Los estudios de preformulación se centran en la investigación de las propiedades del principio activo y, al hablar de fármacos nuevos, el trabajo de preformulación es más extenso en comparación con fármacos ya conocidos porque implica determinar propiedades que generalmente con fármacos conocidos se encuentran ya reportadas.

El siguiente diagrama muestra las fases involucradas en el desarrollo de un medicamento nuevo desde el punto de vista de algunas de las disciplinas involucradas como la química, farmacéutica y médica - biológica:



TESIS CON FALLA DE ORIGEN

FASE CLÍNICA



Luego de que una molécula nueva ha mostrado actividad biológica con potencial terapéutico y comercial, se evalúa como forma farmacéutica en las fases preclínica y clínica. Con los estudios preclínicos se conoce la relación toxicidad /actividad /seguridad, la influencia con la ruta de administración, la frecuencia de la dosis y el riesgo potencial de toxicidad clínica.

Los primeros estudios se realizan en dos especies de animales distintas (roedor y no- roedor) y la forma farmacéutica o sistema de liberación debe generar la máxima biodisponibilidad, por lo que generalmente se prefieren soluciones o suspensiones. En la fase de estudios toxicológicos se desarrollan una serie de formulaciones que varían en forma farmacéutica, composición y /o proporción de excipientes, vehículos, métodos de fabricación, etc. [4]

Por otro lado, cuando se inicia la evaluación de una nueva molécula es importante conocer la cantidad de materia prima con la que se cuenta y, cuando se requiera, adaptar las pruebas a ensayos en microescala; esto es porque generalmente, cuando se inician los estudios de preformulación de fármacos nuevos, se cuenta con cantidades pequeñas del fármaco debido a que el proceso de síntesis todavía se encuentra incipiente. [4]

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

Los estudios de preformulación comienzan con una caracterización del nivel y naturaleza de las impurezas del principio activo como materia prima. Esta primera evaluación es crítica para asegurarse, por un lado, que las impurezas no son un factor potencial de toxicidad, y por otro, cerciorarse que la materia prima usada en las primeras formulaciones es comparable a aquella empleada para llevar a cabo los estudios toxicológicos. Se establecen entonces los niveles de impurezas permisibles de acuerdo a la seguridad, a la capacidad del proceso de síntesis y la sensibilidad de los métodos analíticos empleados. [4]

Posteriormente, la caracterización analítica se complementa determinando propiedades fisicoquímicas como punto de fusión y ebullición, constante de ionización, coeficiente de partición, propiedades espectroscópicas para identificación, caracterización de polimorfos, etc.

Por otro lado, con los estudios de preformulación también se contribuye a la selección de la forma salina de la molécula que muestre las características más aceptables para el desarrollo del medicamento. Generalmente la selección de la sal se realiza sobre bases prácticas: el costo de las materias primas, facilidad en el proceso de cristalización y el rendimiento de ésta; sin embargo cada tipo de sal imparte propiedades únicas al compuesto por lo que conviene, cuando se tenga la oportunidad, hacer un balance de las ventajas y desventajas de cada forma salina. [5, 7]

Algunos autores opinan que contar con información como forma del cristal, flujo y compresión, disolución intrínseca, higroscopicidad, entre otras antes de la selección de la forma salina puede resultar ventajosa ya que se tienen más bases para la selección de la forma salina adecuada. [6]

Aquellos aspectos que comprometan la estabilidad y biodisponibilidad son los principales criterios que justifican tanto la selección como la consideración de un cambio de catión de la sal o una optimización en la molécula como un cambio en el sistema de cristalización, una esterificación, la formación de un complejo, etc.

4.2 Estudios de preformulación para fármacos conocidos

Para desarrollar medicamentos que contengan fármacos conocidos, es muy probable que se cuente con ensayos oficiales suficientes para soportar los aspectos analíticos de identificación y pureza pero se deberá generar aquella información concreta que sirva para diseñar la forma farmacéutica con las especificaciones finales deseadas, sobre todo en lo que respecta a los aspectos de estabilidad y proceso.

Por lo anterior, el trabajo del investigador de desarrollo farmacéutico se centrará principalmente en aspectos relacionados al diseño del proceso de fabricación y a la estabilidad tanto del principio activo como de los excipientes, al mismo tiempo que se recopilará la información suficiente de fuentes bibliográficas que permita tener idea del desempeño biológico del principio activo con el fin de no comprometerlo al desarrollar la formulación.

De esta manera, la investigación gira sobre las características físicas, químicas y funcionales del principio activo que permitan prever el comportamiento de éste en un proceso, las condiciones de manipulación y almacenamiento, decidir que tipo de excipientes se requieren o definir las características del material de empaque necesarias para su protección.

También es necesario tener conocimiento previo de aspectos funcionales, fisicoquímicos y de estabilidad de los excipientes. Aunque la selección de los excipientes se basa en los resultados de preformulación del principio activo, durante esta primera etapa se suele recolectar información en cuanto a novedades en el mercado. Estas novedades son promovidas generalmente por agentes expertos, o se cuenta con literatura técnica especializada que describe las características de los excipientes más comunes [1]; tal es el caso de un compendio completísimo de excipientes (Handbook of Pharmaceutical Excipients [11]) que incluye desde aspectos de identificación como nombre químico y nombres comunes, estructura química, datos fisicoquímicos, incompatibilidades, usos más comunes, proceso de síntesis, entre otros muchos datos.

Para la caracterización de los excipientes podemos también valernos de la información proporcionada por algunos proveedores, por ejemplo los certificados de análisis o incluso resultados

de pruebas que ellos mismos realizan para demostrar la funcionalidad del excipiente (su funcionalidad como lubricante, como desintegrante, etc.).

Estas pruebas de funcionalidad llegan a ser muy útiles ya que son pocas las pruebas reportadas [8] quizá por el hecho de que la funcionalidad del excipiente depende de las interacciones específicas con cada uno de los componentes en una formulación. Sin embargo es recomendable ser muy cuidadoso con estas pruebas ya que las condiciones en que éstas se realizan pueden estar manipuladas para mostrar el resultado deseado al cliente.

Por otro lado, se tiene también la opción de probar excipientes coprocesados, que en general son el resultado de mezclas de excipientes sometidos a procesos específicos por medio de los cuales el fabricante manipula características como forma y porosidad del gránulo, distribución de tamaño de partícula, entre otras propiedades para mejorar flujo, compactación, adhesión, etc. A pesar de las ventajas que representa al formulador el uso de coprocesados, para la compañía representa generalmente mayor costo y genera dependencia a un solo proveedor.

Finalmente, la forma farmacéutica y la vía de administración determinarán el diseño de los estudios de preformulación y la selección de éstas se debe basar en los resultados de preformulación preliminares, en el análisis de la capacidad tecnológica de la empresa y en la definición terapéutica y mercadotécnica del medicamento [1].

De hecho, los estudios de preformulación pueden contemplar también la recopilación de datos específicos sobre la forma farmacéutica a desarrollar. Sobre todo en el caso de una forma farmacéutica no convencional se requerirá hacer una investigación previa para conocer aspectos teóricos y técnicos particulares, y la profundidad de la investigación dependerá del grado de dominio que tenga el investigador de desarrollo farmacéutico o el grupo de desarrollo con respecto a esta tecnología.

Por otro lado, cabe mencionar que las consideraciones que deba hacer el investigador para diseñar sus estudios de preformulación serán distintas para cada vía de administración y forma

farmacéutica (sólida, líquida, semisólida), además de la proporción del activo en la forma farmacéutica. Así, las consideraciones que el investigador de desarrollo farmacéutico debe hacer para asegurar la biodisponibilidad del fármaco serán distintas para piel (absorción cutánea) y para administración oral (absorción en tracto gastrointestinal) o llevar controles distintos para el diseño y fabricación de productos parenterales (esterilidad, pirógenos, tamaño de partícula, etc.).

En las formas farmacéuticas sólidas son determinantes las propiedades del fármaco en estado sólido, mientras que en las formas farmacéuticas líquidas los estudios de solubilidad y estabilidad en solución son críticos. Lo anterior se ejemplifica con la tabla 4a:

Tabla 4a. Estudios de preformulación para el principio activo y su impacto según la forma farmacéutica

N = necesaria; R = recomendable; NN = no necesaria

TIPO	PRUEBA	FORMA FARMACÉUTICA		
		SÓLIDA	SEMISÓLIDA	LÍQUIDA
IDENTIDAD	Espectros UV, IR, RMN, Masas	N	N	N
	Solubilidad en agua y en diferentes disolventes	R	N	N
	pka	R	N	N
	Pruebas de identificación particulares	N	N	N
	Rotación óptica	N	N	N
PUREZA	Ensayo de pureza	N	N	N
	Sustancias Relacionadas	N	N	N
	Perfil de impurezas (identificadas y calificadas)	N	N	N
	Productos de degradación	R	R	R
	Punto de fusión o ebullición	N	N	N
	OVIS (residuos de orgánicos volátiles)	N	N	N
ACEPTACIÓN	Olor	R	R	R
	Color	N	N	N
	Sabor	N	N	N
	Textura	R	N	NN

ESTABILIDAD	QUIMICA	Estabilidad en estado sólido	N	N	NN
		Estabilidad en solución	R	N	N
		Humedad de equilibrio	N	R	NN
		Polimorfos	N	R	NN
		Cristalinidad	N	R	NN
	Compatibilidad p.a.- excipiente y/o activo-activo.	N	N	N	
	FISCOQUIMICA	Adsorción de activo a excipientes y filtros	N	N	N
		Humedad de equilibrio	N	R	NN
		Polimorfos	N	R	NN
		Compatibilidad principio activo - excipiente.	N	N	N
	MICROBIOLOGICA	Susceptibilidad a contaminación microbiana	R	N	N
Estudio de efectividad de conservadores.		R	N	N	
PROCESABILIDAD	Tamaño de partícula	N	N	NN	
	Reología	N	R	NN	
	Adhesividad	N	R	NN	
	Compactabilidad	N	NN	NN	
	Estudios de solubilidad (pH, cosolventes)	NN	N	N	
	Área superficial	R	NN	NN	
	Porosidad de lecho	R	NN	NN	
	Humedad de equilibrio	N	NN	NN	
	Polimorfismo	N	R	R	
BIODISPONIBILIDAD	Clasificación Biofarmacéutica	N	NN	NN	
	Coefficiente de Partición	R	N	NN	
	Disolución Intrínseca	R	NN	NN	
	Cristalinidad	R	NN	NN	
	Tamaño de partícula	N	NN	NN	
	Área superficial	R	NN	NN	
	Polimorfismo	N	NN	NN	

TESIS CON FALLA DE ORIGEN

En la tabla anterior se presentan aquellas pruebas que se realizan comúnmente en un estudio de preformulación, y se señala el impacto que tiene (si cada una de ellas es necesaria o no) según el tipo de forma farmacéutica; al mismo tiempo se ofrece una clasificación para que se relacione más fácilmente la utilidad de cada prueba, de acuerdo al aspecto específico sobre el que impacta (estabilidad, biodisponibilidad, etc.)

Con respecto a este último punto, una misma prueba puede encontrarse en más de una clasificación; por ejemplo, la determinación de humedad de equilibrio nos es útil tanto en aspectos de estabilidad física o química (formación de aglomerados, mayor velocidad de degradación) como en la fabricación del producto (flujo, adhesión).

Otro ejemplo, es la determinación de tamaño de partícula: esta información impacta notablemente en las decisiones tomadas sobre el proceso de fabricación porque influye en la uniformidad de contenido, adhesión, flujo, formación de aglomerados, y por otro lado determina la velocidad de disolución y con ello influye en el desempeño biológico del fármaco o puede impactar en la estabilidad física o química, ya que al disminuir el tamaño de partícula se promueve mayor interacción con excipientes o con factores ambientales.

Este texto se centra en la descripción de las pruebas necesarias o recomendables en preformulación para formas farmacéuticas sólidas cuando se desea desarrollar un medicamento que contiene un principio activo conocido. En el siguiente capítulo se describen cada una de las pruebas y propiedades del principio activo detallando brevemente porqué es útil dicha información en cada uno de los aspectos sobre los que impacta (estabilidad, proceso, etc.) así como los métodos comúnmente empleados o reportados para llevar a cabo las determinaciones.

Capítulo 5. ESTUDIOS DE PREFORMULACIÓN

5.1 Propiedades organolépticas

Un típico programa de preformulación inicia con la descripción de las propiedades organolépticas del fármaco. Describir la apariencia, color y olor del fármaco en estudio trae una serie de ventajas como la de poder cerciorarnos, de manera empírica, que se conserva la identidad o estabilidad de la sustancia entre lotes o a lo largo del proceso de fabricación. También es de gran utilidad cuando se realiza un estudio de estabilidad o compatibilidad con excipientes ya que es necesario reportar los cambios que sufre el compuesto al ser sometido a condiciones de estrés.

El sabor es una característica importante a considerar para formas farmacéuticas destinadas a la administración oral porque puede convertirse en una característica crítica para la aceptación por parte del paciente y por lo tanto el éxito del producto. El sabor determina la selección de excipientes y método de fabricación cuando se persigue enmascarar sabores indeseables. [8]

Por otro lado, las propiedades organolépticas iniciales de excipientes y del principio activo determinan las características organolépticas finales del producto, afectando fundamentalmente aspectos tales como la aceptación del medicamento por parte del paciente y el médico. Por ello es conveniente considerar la descripción de estas propiedades iniciales para que se definan las estrategias que permitirán, en su caso, modificar estas propiedades en el producto final.

Generalmente no es necesario hacer una evaluación muy extensa en la etapa de preformulación con respecto a las propiedades organolépticas de la materia prima; basta con la descripción macroscópica y subjetiva de estas propiedades. Sin embargo se recomienda que en un equipo de trabajo exista homogeneidad en los términos, es decir, se estandarice la terminología empleada a fin de evitar confusiones o descripciones incompletas. Una terminología sugerida para describir las propiedades organolépticas de polvos es la siguiente (tabla 5a) [2]:

Tabla 5a. Terminología sugerida para describir propiedades organolépticas.

COLOR	OLOR	SABOR	TEXTURA [9]
Blanquecino	Frutal	Ácido	Duro
Crema	Aromático	Amargo	Arenoso
Marrón	Azufre	Salado	Viscoso
Brillante	Sin olor	Dulce	Húmedo
		Sin sabor	Suave

Existen métodos para cuantificar estas propiedades pero más bien se emplean para monitorear cambios en sabor, olor, color o textura que se dan como respuesta a determinada variable evaluada o para evaluar variabilidad entre lotes en el producto terminado; es decir, las propiedades organolépticas del producto elaborado pueden emplearse como un parámetro de control de calidad.

Por ejemplo, es posible medir la mejora del sabor o diferencias en la textura por medio de un análisis sensorial. En este estudio se cuenta con una serie de panelistas entrenados que pueden identificar las diferencias de la propiedad evaluada sobre las distintas muestras; las indicaciones que se les dan a los panelistas deben ser precisas ya que no deben ser influenciados por sus propias preferencias. Por otro lado el diseño del experimento debe elegirse cuidadosamente para que proporcione resultados útiles al evaluador. [9]

Para el caso de la medición del color, su percepción depende de las condiciones del entorno por lo que es conveniente que las determinaciones se realicen bajo una iluminación difusa y uniforme que reduzca la presencia de sombras al mínimo. Pueden emplearse patrones de colores pero su inconveniente es que pueden variar en un sin fin de tonalidades. Para mediciones más precisas se cuenta con métodos espectrofotométricos y de difracción de la luz aplicados a la medición del color. [10]

El olor también puede ser cuantificado, y las técnicas cromatográficas son especialmente útiles, como la cromatografía de gases que incluso permitiría identificar la sustancia volátil que imparte el olor a la mezcla o polvo. Es muy importante tomar en cuenta que ésta es una de las propiedades organolépticas más difíciles de evaluar de forma cualitativa; además, existe el riesgo de estar en contacto directo con sustancias volátiles que podrían ser tóxicas (sobre todo en casos como la evaluación de cambios en los estudios de estabilidad), por lo que debe ser una prueba que se realice con ciertos cuidados.

5.2 Solubilidad

La solubilidad es la capacidad de un soluto de formar una solución en otro componente, entendiéndose solución como la formación de una fase homogénea, ya sea líquida, sólida o gaseosa, en la que sus componentes están uniformemente distribuidos en la mezcla. [2]

Los estudios de solubilidad usualmente incluyen la determinación de pK_a , influencia o efecto de la temperatura y del pH del medio, identificación de productos de solubilidad, mecanismo de solubilización y velocidad de disolución. Para formulaciones líquidas, suspensiones e incluso formulaciones semisólidas es más sencillo entender la importancia en la determinación de este parámetro; sin embargo cuando se desarrollan formas farmacéuticas sólidas, la solubilidad del principio activo es útil para casos muy específicos.

La determinación del perfil de solubilidad es importante para establecer la clasificación biofarmacéutica del fármaco ya que nos permite identificar si la absorción o la disolución es el paso limitante para que el fármaco llegue al sitio de acción. Para esta prueba se toma la dosis más alta recomendada y se determina la solubilidad del fármaco en medio acuoso a $37 \pm 1^\circ \text{C}$ en un intervalo de pH entre 1 y 7.5.

Los datos de solubilidad son útiles al investigador de desarrollo farmacéutico cuando se elige el disolvente apropiado para un proceso de granulación o de recubrimiento. De hecho la granulación puede ser una estrategia para mejorar la uniformidad en el contenido de un fármaco cuando éste se administra en una baja dosis ya que el fármaco puede disolverse o dispersarse en un

disolvente, preferentemente agua o soluciones aglutinantes acuosas, lo que mejora apreciablemente la homogeneidad de contenido del principio activo. Sin embargo, el empleo de un disolvente en el que el ingrediente activo fuera muy soluble podría generar que, durante el proceso de secado, el activo migre y se deposite en la superficie de los gránulos. [2]

Para la determinación de solubilidad se prepara una solución saturada del sólido en estudio añadiendo un exceso de éste en contacto con el disolvente en un contenedor hermético, con agitación y temperatura constantes; por convención se considera que luego de 72 horas se establece un equilibrio y no aumentará la cantidad disuelta. [36] Posteriormente se cuantifica la cantidad de soluto disuelta, por ejemplo filtrando la solución y pesando el sólido no disuelto retenido en el papel filtro o por medio de técnicas analíticas como espectrofotometría o HPLC. La solubilidad se reporta en g de soluto / mL de disolvente a una temperatura específica.

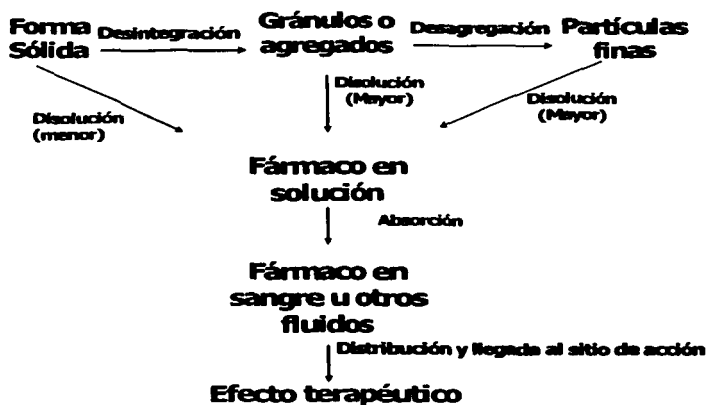
5.3 Desempeño biológico

El fin primordial al diseñar y desarrollar un medicamento es lograr una liberación eficiente en el sitio de acción para alcanzar la respuesta terapéutica esperada y minimizar efectos colaterales. [4] Para lograr esto se requiere contar con información previa que nos indique el posible comportamiento del fármaco en el organismo, como el efecto terapéutico y si es de acción local o sistémica, toxicidad (índice terapéutico y efectos secundarios), parámetros farmacocinéticos, velocidad de disolución, constante de ionización y parámetros indicativos de la absorción (coeficiente de partición, clasificación biofarmacéutica). Estos datos son útiles porque permiten que se tenga un panorama general del uso que se le dará al medicamento y entender un poco más las necesidades del paciente.

Por otro lado y más importante aún es tomar en cuenta que en una formulación los distintos excipientes, tipos de recubrimientos, vehículos, otros ingredientes activos, diseño de la forma farmacéutica y método de manufactura son factores que pueden afectar la liberación, disolución o estabilidad del fármaco en el sistema biológico y con ello influir en la eficacia y/ o seguridad del medicamento. [1] Al generar diferencias en la intensidad y duración de la respuesta terapéutica, el

investigador de desarrollo farmacéutico requiere saber cómo el desempeño biológico del fármaco se ve modificado por aspectos de la formulación, ya sea para el desarrollo de un medicamento genérico o un innovador.

Para alcanzar un efecto terapéutico al administrar un medicamento el primer paso es la liberación del principio activo de la forma farmacéutica que lo contiene; posteriormente el fármaco liberado se disuelve en el medio que lo rodea para poder absorberse, es decir, pasar del sitio de aplicación a los compartimientos extracelulares del organismo. La extensión de la absorción está determinada por las propiedades fisicoquímicas del fármaco así como las características anatómicas y fisiológicas del paciente. A grandes rasgos los procesos involucrados se observan en el siguiente diagrama:



Tomada de Abdou, H.M.; *Dissolution, Bioavailability & Bioequivalence* [69]

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

La mejor manera de evaluar el desempeño biológico del medicamento administrado es por medio de estudios *in vivo*. Debido a limitaciones económicas y éticas que se tienen para la realización de estudios *in vivo* existen procedimientos *in vitro* que ayudan a predecir o tener una idea cercana de qué tan buena será la absorción del fármaco y si es la disolución o la permeabilidad el factor limitante en este proceso.

Parámetros como velocidad de disolución intrínseca, coeficiente de partición, constante de ionización, etc., aunque útiles, han tenido un valor de predicción limitado sobre todo si no se analizan en conjunto. Es por esto que además de describir estos parámetros, hacemos referencia a un sistema de clasificación de fármacos que representa una nueva tendencia al relacionar los parámetros de disolución, solubilidad y permeabilidad, para tener una visión más clara del comportamiento del fármaco en el organismo. La clasificación biofarmacéutica, aunque hasta ahora limitada a casos específicos, proporciona una idea concreta de los problemas que pudieran presentarse al administrar un fármaco por vía oral, es decir, si la disolución es limitante o no de la absorción.

5.3.1 Disolución

Un fármaco administrado como sólido debe disolverse en los fluidos corporales antes de ser absorbido y ejercer su efecto terapéutico; cuando el proceso de disolución del principio activo presenta una cinética lenta y en cambio el proceso de absorción es rápido, se dice que la disolución es un factor que limita la biodisponibilidad del fármaco en el organismo. [12]

Ahora bien, es posible promover la disolución con el uso de diluentes hidrofílicos, como el almidón. Por el contrario, la cantidad y método de incorporación de los lubricantes hidrofóbicos tienden a retardar la desintegración y disolución. La velocidad de adición y cantidad de agente aglutinante, tiempo y velocidad de mezclado, tamaño de gránulo, dureza y humedad residual son factores del proceso de fabricación que alteran la disolución intrínseca del principio activo. [13]

Por supuesto, la modificación en las propiedades del principio activo representa un impacto mayor sobre su velocidad de disolución. Una disminución en el tamaño de partícula incrementa el área superficial y con esto la velocidad de disolución, aunque no siempre las partículas más finas se disuelven más rápido porque también aumenta la interacción entre las partículas formando aglomerados y disminuyendo el área que entra en contacto con el medio de disolución.

El estado cristalino de la molécula determina su velocidad de disolución; sabemos que un polimorfo metaestable presenta mayor solubilidad y velocidad de disolución que la forma más estable; sin embargo no hay que perder de vista que esta forma metaestable tenderá a cambiar a la forma más estable por modificaciones en la temperatura, humedad, etc. [13]

Ante este hecho, el investigador de desarrollo farmacéutico debe controlar los factores que afectan la velocidad de disolución del principio activo, ya sea por factores propios del proceso de fabricación como por las propiedades del principio activo y de los excipientes. El punto de partida es conocer la disolución del principio activo sólo y poder contar con una referencia que nos sirva de comparación ante los cambios en la formulación.

La *velocidad de disolución intrínseca* se define como la velocidad de disolución de sustancias puras bajo la condición de área superficial constante. El método consiste en comprimir el compuesto de prueba para obtener un disco de área conocida, eliminando de esta manera errores o inadecuadas interpretaciones por efecto de la formación de aglomerados por presencia de cargas electrostáticas o interacciones entre partículas. Para los compuestos que no se comprimen fácilmente para formar dichos discos o que en contacto con el medio se desintegran rápidamente se han reportado varias alternativas al método de disco de área superficial constante para la determinación de la velocidad de disolución intrínseca. [69]

La velocidad de disolución intrínseca es característica de cada compuesto en un disolvente determinado y a condiciones experimentales fijas. Se expresa en $\text{mg}/\text{min}/\text{cm}^2$. Valores menores a $0.1 \text{ mg}/\text{min}/\text{cm}^2$ representan una velocidad de disolución limitada mientras que mayores a $1 \text{ mg}/\text{min}/\text{cm}^2$ no presentan problemas de disolución. [69]

Además de la determinación de la disolución intrínseca, se cuenta con una prueba de disolución con la que se evalúa propiamente la disolución del fármaco pero a partir de la forma farmacéutica desarrollada. La técnica, variables a controlar y aparatos disponibles para efectuarla se encuentran reportados en farmacopeas y se emplean para comprobar que existe consistencia entre diferentes lotes fabricados de un producto (control de proceso), para conocer el impacto que resulta de alguna modificación en la fórmula o método de fabricación y para demostrar bioequivalencia entre el producto de referencia y uno de prueba.

5.3.2 Constante de ionización

Muchos de los fármacos son ácidos o bases débiles; estas moléculas en solución se ionizan y el predominio de la especie ionizada o no ionizada depende del pH del medio. Como la forma no ionizada tiene mayor solubilidad en lípidos, la absorción de ácidos o bases débiles está relacionada con la fracción del fármaco que se presente en su forma no ionizada. Por lo tanto el coeficiente de partición del fármaco, el pH en el sitio de absorción, la constante de ionización del fármaco y la velocidad de disolución son factores que en conjunto ayudan a inferir el grado de absorción de un ácido o base débil.

La concentración relativa de la forma ionizada o no ionizada de un compuesto en una solución a un pH dado puede ser calculada utilizando la ecuación de Henderson-Hasselbalch:

$$\text{pH} = \text{pKa} + \log \left[\frac{\text{no ionizada}}{\text{ionizada}} \right] \quad \dots\dots\dots \text{para bases débiles}$$

$$\text{pH} = \text{pKa} + \log \left[\frac{\text{ionizada}}{\text{no ionizada}} \right] \quad \dots\dots\dots \text{para ácidos débiles}$$

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

Estas ecuaciones no son representativas fuera de un intervalo de pH entre 4 y 10 o cuando las soluciones son muy diluidas, sin embargo son útiles para hacer estimaciones.

5.3.3 Coeficiente de partición (*P*)

Cuando se adiciona un soluto a dos líquidos inmiscibles en contacto, el soluto se distribuirá conservando una determinada proporción; esta proporción es el coeficiente de partición o coeficiente de distribución. Disolventes orgánicos como cloroformo, éter, acetato de amilo, miristato de isopropilo, tetracloruro de carbono y *n*- octanol vs. sistemas acuosos (agua o soluciones amortiguadoras) son los disolventes comúnmente usados en la determinación del coeficiente de partición, aunque el 1-octanol es el disolvente orgánico que mejor representa la polaridad de la membrana biológica.

El coeficiente de partición del fármaco es un indicador de la habilidad para penetrar una membrana biológica; sin embargo no siempre se tiene una buena correlación entre el coeficiente de partición y la absorción. La composición lipídica en las membranas es demasiado compleja como para tratar de ser simulada por un solvente orgánico. [70]

Por otro lado, el proceso de absorción es mucho más complejo que una simple partición entre dos fases ya que no sólo por medio de una difusión pasiva (transporte transcelular) es como puede ser transportada una molécula a través de la membrana (transporte activo, transporte paracelular, glicoproteína P). [70]

Algunas veces una buena correlación depende del disolvente orgánico empleado. Por otro lado el tamaño de la molécula también influye en la capacidad de ésta de atravesar la membrana. [2, 18] Aún con las desventajas enunciadas, es común correlacionar la permeabilidad a la membrana con el coeficiente de partición; aunque no se cuenta con un valor que indique buena o mala absorción o exista una relación definida, es a veces útil para hacer comparaciones (tabla 5b) [69]:

Tabla 5b. Comparación entre la absorción intestinal de ácidos y bases débiles en rata y el coeficiente de partición lípido / agua (K) de la forma no ionizada del compuesto

Compuesto	% absorbido	K (heptano)	K
Velocidad de absorción rápida			
Fenilbutazona	67	3.30	>100
p-toluidina	56	3.26	97.5
Ácido benzoico	54	0.19	2.9
Ácido salicílico	60	0.12	2.9
Velocidad de absorción moderada			
Aminopirina	27	0.21	>100
Ácido acetilsalicílico	21	0.03	2.0
Acetanilida	43	0.02	7.6
Barbital	25	<0.002	0.7
Velocidad de absorción lenta			
Ácido barbitúrico	5	<0.002	0.008
Sulfaguanidina	<2	<0.002	<0.002

Para determinar el coeficiente de partición el fármaco se disuelve en una de las dos fases y los dos volúmenes conocidos de cada fase se equilibran por medio de agitación, cuidando que la agitación no sea tan rigurosa que produzca una emulsión de fases. Las fases se separan ya sea dejando reposar y posteriormente eluyendo o por medio de centrifugación. La concentración del soluto se determina en una de las fases y se obtiene la segunda por diferencia. [2]

5.3.4 Potencial de absorción

Como una propuesta más para predecir con parámetros *in vitro* la facilidad con que un fármaco será absorbido en el organismo, se describe en la literatura una ecuación por medio de la que se obtiene una medida del potencial de absorción. Esta ecuación considera la relación entre la biodisponibilidad y algunas propiedades fisicoquímicas del fármaco como pKa, solubilidad, coeficiente de partición, etc. obteniendo así una estimación empírica de la absorción de un fármaco administrado oralmente [70]:

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

$$AP = \log \{P F_{\text{non}} [S_0 \cdot V_1 / X_0]\}$$

en donde

AP = Potencial de absorción

P = Coeficiente de partición

F_{non} = Fracción no ionizada del fármaco a pH 6.5

S_0 = Solubilidad intrínseca de la especie no ionizada a 37°C

V_1 = Volumen lumenal (p. ej. 250 mL)

X_0 = Dosis administrada

5.3.5 Clasificación biofarmacéutica

Para entender lo que es la clasificación biofarmacéutica primero es necesario aclarar los conceptos de biodisponibilidad y bioequivalencia:

Biodisponibilidad es la velocidad y medida en que se absorbe el fármaco y se hace disponible en el sitio de acción. Un estudio de biodisponibilidad evalúa el desempeño de las formulaciones utilizadas en los ensayos clínicos proporcionando evidencia de inocuidad y eficacia, y por lo general se documenta con un perfil de exposición sistémica mediante la cuantificación de la concentración del fármaco y/ o su metabolito en la circulación. [14]

Bioequivalencia es la ausencia de una diferencia significativa en la velocidad y medida en que el ingrediente activo de equivalentes o alternativas farmacéuticas se hace disponible en el sitio de acción, administrados en la misma dosis molar bajo condiciones similares. [11] Estos estudios se requieren cuando hay cambios antes de la aprobación de un producto pionero o algunos cambios posteriores a la aprobación de un genérico. Se compara el perfil de exposición sistémica de un fármaco en estudio con el del fármaco de referencia; dos productos farmacéuticos administrados oralmente son bioequivalentes cuando el ingrediente activo del medicamento en estudio muestra la misma velocidad y la misma medida de absorción que el fármaco de referencia. [14]

Como ya se mencionó, los estudios de biodisponibilidad y bioequivalencia permiten evidenciar la eficacia y seguridad de un medicamento y son requisito para el registro y aprobación

del medicamento desarrollado. Los estudios *in vivo* son en general prolongados y costosos, y son muchos los aspectos que se deben cuidar para que estos estudios sean válidos, como la selección de la población de estudio, diseño del estudio, metodología analítica, etc. Por ello se ha visto la necesidad de aplicar métodos *in vitro* para contar con la evidencia necesaria en cuanto al comportamiento del fármaco en el organismo, aunque sólo en algunos casos es válido aplicarlos.

Cuando se tienen fármacos altamente solubles, altamente permeables, de disolución rápida, de liberación inmediata y de administración oral, la biodisponibilidad y la bioequivalencia se pueden documentar utilizando estudios *in vitro* con base en el sistema de clasificación biofarmacéutica.

Esta clasificación se basa en que la velocidad y extensión de la absorción para formas farmacéuticas sólidas de liberación inmediata están gobernadas por la disolución del fármaco en medio acuoso y la permeabilidad intestinal. Para poder documentar biodisponibilidad o bioequivalencia mediante estudios *in vitro* se requiere que el fármaco no presente una ventana terapéutica estrecha y que en la formulación se empleen excipientes aprobados por FDA para formas farmacéuticas sólidas de liberación inmediata, esto para asegurar que los ingredientes inactivos en la formulación no afectan significativamente la absorción del fármaco. [14]

Lo que justifica la utilización de la clasificación biofarmacéutica es el hecho de considerar que dos medicamentos, al presentar el mismo comportamiento a lo largo del tracto gastrointestinal, generará el mismo perfil en plasma después de una administración oral. El flujo a través de la membrana depende de la permeabilidad del fármaco y la concentración de éste. Si el fármaco es altamente soluble y altamente permeable ninguno de estos aspectos limita la absorción y una prueba de disolución puede sustituir a los datos farmacocinéticos para demostrar la bioequivalencia, comprobando que la liberación del fármaco no se retrasa o controla por algún aspecto propio de la formulación. [17]

Según esta clasificación, los fármacos se dividen en cuatro clases [15]:

- Clase I: alta solubilidad y alta permeabilidad
- Clase II: baja solubilidad y alta permeabilidad
- Clase III: alta solubilidad y baja permeabilidad
- Clase IV: baja solubilidad y alta permeabilidad

Un fármaco es altamente soluble cuando la más alta dosis recomendada es soluble en ≤ 250 mL de agua en un rango de pH entre 1 y 7.5. El perfil de solubilidad del fármaco se determina a $37 \pm 1^\circ$ C en medio acuoso y el número de determinaciones para dicho perfil se basa en las propiedades de ionización de la sustancia a evaluar. [15]

La permeabilidad es la resistencia aparente al transporte de masa a través de la membrana intestinal y se considera sólo la permeabilidad efectiva en el yeyuno. [16] Un fármaco es altamente permeable cuando se absorbe $\geq 90\%$ de la dosis administrada. Se determina en humanos empleando métodos farmacocinéticos como balance de masa y estudios de biodisponibilidad absoluta, o métodos de permeabilidad intestinal que pueden ser *in vivo* o *in vitro*. [15]

Un fármaco es de disolución rápida cuando se disuelve $\geq 85\%$ en 30 minutos usando aparato I o II (prueba farmacopeica) en un volumen de 900 mL de medio (0.1N HCl, solución amortiguadora pH 4.5 o 6.8 o en medio que simule fluido gástrico). [15]

Establecer la clasificación biofarmacéutica durante la fase preclínica del desarrollo del medicamento permite conocer de antemano el comportamiento que tendrá el fármaco en el organismo para desarrollar formulaciones con mayor probabilidad de éxito para los estudios clínicos.

La aplicación de esta clasificación permite la reducción de costos al permitir prescindir de estudios clínicos en casos específicos como la posibilidad de que para fármacos Clase I se pueda documentar biodisponibilidad y bioequivalencia mediante pruebas *in vitro* cuando son administrados en formas farmacéuticas sólidas de liberación inmediata.

En otros casos, por ejemplo cuando hay un cambio en los componentes o la composición de la formulación posterior a su aprobación y dicho cambio impacta en la calidad o comportamiento de la formulación (nivel 2), la guía SUPAC [16] con base en la clasificación biofarmacéutica especifica los estudios *in vitro* necesarios para documentar la bioequivalencia del producto de prueba:

- Clase I: prueba de disolución [se disuelve $\geq 85\%$ en 15 minutos en un volumen de 900 mL de HCl 0.1N].
- Clase III: perfil de disolución a 15, 30, 45, 60 y 120 minutos o hasta que se alcanza la asíntota.
- Clase II: 5 perfiles de disolución, en agua, en HCl 0.1N y en solución amortiguadora a pH 4.5, 6.5 y 7.5, incluyendo determinaciones a 15, 30, 45, 60 y 120 minutos.

Para demostrar bioequivalencia, se comparan el producto de prueba y el de referencia y se determina la similitud entre los perfiles de disolución por medio del factor de similitud f_2 :

$$f_2 = 50 \log \left\{ \left[1 + \frac{1}{n} \sum_{t=1}^n (R_t - T_t)^2 \right]^{-0.5} \times 100 \right\}$$

en donde R_t y T_t son el porcentaje disuelto a cada tiempo evaluado. Un valor de f_2 entre 50 y 100 sugiere perfiles similares [16], considerando los puntos en donde se tiene la mayor relación de cambio. Si se usa la media, el coeficiente de variación no debe ser mayor a 20% para los primeros puntos y no mayor a 10% en los puntos restantes. [15]

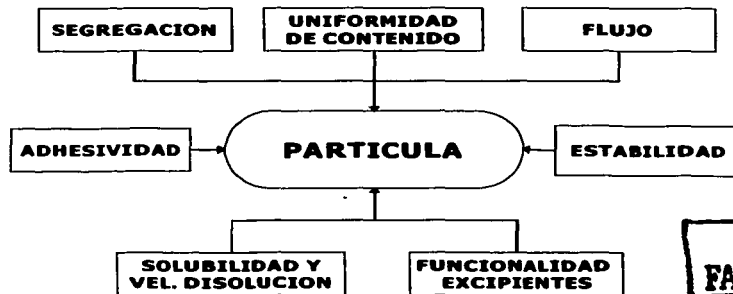
Ante las ventajas mostradas, algunos autores opinan que hay otros casos en que se podrían extender los beneficios de prescindir de estudios clínicos para la documentación de biodisponibilidad y bioequivalencia; sin embargo estas propuestas tienen aún que ser evaluadas antes de incluirse en la regulación actual.

Por ejemplo, fármacos que por su baja solubilidad al pH gástrico son Clase II, son completamente absorbidos debido al mayor tiempo de residencia en el intestino delgado, por lo que fármacos que se disuelven rápidamente a pH típicos en el intestino delgado podrían ser considerados para evitar pruebas de biodisponibilidad y bioequivalencia *in vivo*. [17]

Por lo tanto, este sistema de clasificación biofarmacéutica es sin duda una herramienta muy útil para el desarrollo de medicamentos y seguramente no tardarán las propuestas para establecer un sistema similar aplicado a otros casos como liberación controlada, otras vías de administración, etc. Aunque es importante resaltar que en este momento cubre ya una gran proporción de casos si pensamos que las formas farmacéuticas sólidas de liberación inmediata y administración oral cubren una proporción importante de productos en el mercado.

5.4 Propiedades físicas de las partículas

Cuando hablamos de sólidos, las propiedades de las partículas deben ser necesariamente evaluadas; la forma, el tamaño, la distribución de tamaños en el polvo y el área superficial impactan de manera importante en una variedad de aspectos como pueden ser la estabilidad, solubilidad, adsorción, absorción, uniformidad de contenido, color, sabor, reología, así como en el comportamiento del polvo en operaciones como mezclado y granulación.



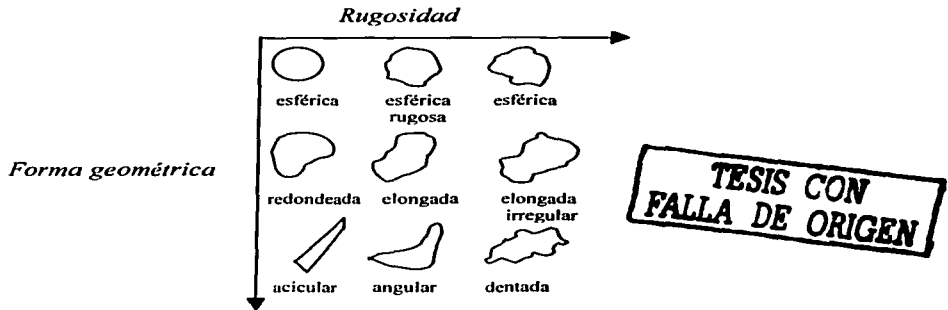
TESIS CON FALLA DE ORIGEN

Por esto, conviene incluir en los estudios de preformulación la descripción de las propiedades de la partícula y así predecir el comportamiento del polvo, identificar aspectos con los que se pueda mejorar alguna respuesta e introducir controles y especificaciones que aseguren un comportamiento consistente del polvo durante los procesos de manufactura y almacenamiento. Con ello se tiene una alta probabilidad de fabricar un producto farmacéutico que cumpla con altos estándares de calidad. [5]

A continuación se describen cada una de estas propiedades así como los métodos más comunes para su determinación.

5.4.1 Forma

Es la apariencia externa de las partículas de un sólido; para describirla se puede considerar tanto su forma geométrica como la rugosidad de su superficie [19]:



La manera más usual es considerando longitud, ancho y espesor de la partícula y la USP incluye las formas más comunes. [20] Con base en la forma de la partícula se asigna un diámetro significativo a una partícula irregular. [21] Por otro lado, la forma de la partícula llega a influir en aspectos como flujo, cohesión entre partículas y formación de aglomerados, capacidad de adsorción

de humedad, volumen del polvo (por su acomodo en un contendor), entre otras. Por ejemplo partículas en forma de agujas o extremadamente irregulares tienden a presentar un flujo pobre por lo que se someten a molienda para modificar la forma de aguja. [13]

En un estudio [22] se modificó la forma del cristal cambiando el disolvente para cristalización. Se obtuvieron dos formas cristalinas que diferían en el grosor de la partícula; el lote que presentaba las partículas más delgadas requería mayor porcentaje de agua para humectar la mezcla y el granulado obtenido se compactaba menos.

En otro estudio [8] se encontró que lotes de ácido esteárico que sí funcionaban como lubricantes mostraban partículas de forma redondeada, mientras que lotes que carecían de actividad lubricante presentaban partículas angulares. Debido a esto se decidió adicionar a la batería de pruebas la especificación de forma de partícula para el ácido esteárico y evitar reprocesos en la formulación.

La forma de la partícula mantiene una relación estrecha con el área superficial porque determina la presencia de espacios disponibles para interacciones entre partículas o moléculas. Por ejemplo, dos lotes de sorbitol se analizan para determinar porqué el sorbitol del lote A adsorbe 3 veces más vitamina B1 durante el mezclado que el lote B (6% lote A y 2% lote B). El área superficial específica no es 3 veces mayor en un lote que en otro ($0.96 \text{ m}^2/\text{g}$ para el lote A y $0.77 \text{ m}^2/\text{g}$ para el lote B), pero se nota una clara diferencia en cuanto a la forma de las partículas de cada lote, lo que hace suponer que la forma de la partícula del lote B es lo bastante irregular como para que dicha partícula no pueda interactuar con las moléculas de la vitamina B1, de manera que la adsorción es 3 veces menor aunque el valor del área superficial no muestre esta relación. [23]

El análisis de la forma de las partículas en un polvo o granulado se realiza por medio de técnicas microscópicas, y según las características de la muestra se recurre a la microscopía óptica o la microscopía electrónica. Más adelante se hace una breve descripción de cada una de estas técnicas.

5.4.2 Área Superficial

El área superficial es la medida del área total de la partícula considerando las irregularidades y rugosidad de la superficie. Se reporta como superficie específica en unidades de área por unidad de peso o área por unidad de volumen. Este parámetro influye en aspectos tales como estabilidad química, fenómenos de adsorción, disolución, y biodisponibilidad del fármaco así como propiedades del material como el flujo del polvo que se ve afectado por fenómenos de adherencia y cohesividad. [24]

En general se prefiere aumentar el área superficial disminuyendo el tamaño de las partículas por razones de disolución; sin embargo partículas demasiado pequeñas interfieren con muchas operaciones y propiedades, como segregación en una mezcla de polvos o la generación de cargas electrostáticas.

Por otro lado, se ha relacionado al área superficial con la captación de humedad de las sustancias. En un estudio donde se evalúa la capacidad de desintegración para 3 excipientes se observa una relación lineal entre el área superficial específica y la adsorción de humedad del desintegrante; entre mayor área superficial presenta el material, mayor número de sitios para atracción capilar de agua sobre la superficie se presentan. [24]

Frecuentemente las interacciones de los componentes en una formulación dependen del tamaño de partícula, y más específicamente, del área superficial de ésta. Las partículas más finas de un polvo tendrán mayor número de sitios de contacto y por lo tanto mayor potencial de interacción. De hecho una estrategia para evitar reacciones de incompatibilidad es precisamente disminuir la superficie de contacto entre los componentes mediante la granulación de éstos por separado. [25]

Se ha reportado [24] que las propiedades de lubricación se correlacionan mejor con el área superficial del lubricante más que con la cantidad empleada. Generalmente [2] se emplean lubricantes hidrofóbicos que al mezclarlos al polvo o granulado forman un recubrimiento; en la medida en que el tamaño del gránulo disminuye, la formulación requiere mayor porcentaje de lubricante que evite un aumento en las interacciones entre las propias partículas y entre las

partículas y el metal. De hecho un lubricante micronizado resulta más eficiente que uno no micronizado debido precisamente al mecanismo en que actúa el lubricante.

A continuación se da una breve descripción de los métodos más usados en la determinación del área superficial.

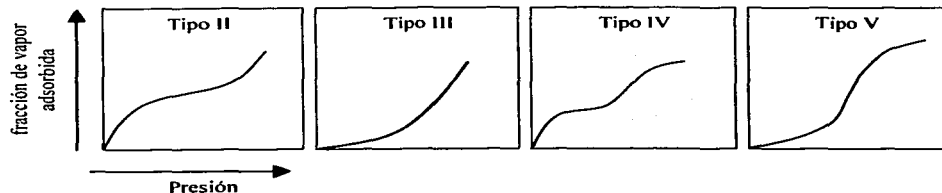
✓ Adsorción. Se basa en la medición de la cantidad de gas inerte que es adsorbido por las partículas del material de prueba gracias a la acción de fuerzas intermoleculares débiles, como las fuerzas de van der Waals. La cantidad adsorbida corresponde a las moléculas necesarias para que se forme una monocapa bajo ciertas condiciones de presión parcial del gas y la temperatura en el sistema. [35]

Si se efectúa la prueba a bajas presiones hay poca concordancia entre lo experimental y lo teórico porque es posible que no se forme la capa completa; por otro lado, a altas presiones no se puede asegurar que se forme una monocapa sino capas múltiples por la condensación de las moléculas del gas a la primera capa adsorbida. Por lo tanto, las condiciones de presión y temperatura, deben asegurar que las moléculas del gas adsorbido han formado una sola capa sobre la superficie de la partícula del sólido. [24]

Entre los métodos comúnmente empleados para realizar la prueba encontramos la gravimetría, el método volumétrico y de flujo continuo. BP y USP contemplan entre sus métodos de análisis el método de flujo continuo o dinámico y el método volumétrico. [26, 35]

Para cualquiera de los métodos el primer paso es eliminar las moléculas de gases o vapores adsorbidos del ambiente para no falsear los resultados. [35] El volumen de gas adsorbido se convierte a área superficial con la ecuación de BET (Brunauer - Emmett - Teller); se puede utilizar una sola medición de presión parcial o construir la isoterma de adsorción. [24] En general hay 5 tipos de isotermas de adsorción [12] y la forma de la curva refleja condiciones específicas de adsorción; la isoterma más común es la que clasifica como tipo II, en donde el punto de inflexión

generalmente indica que las moléculas del gas han sido adsorbidas formando una monocapa en la superficie del sólido. [24]



✓ **Permeabilidad al aire.** Para este método se considera que el área superficial del polvo es la principal resistencia al flujo de un fluido a través de un lecho de polvo compactado. Entre mayor es el área superficial por gramo de polvo, mayor será la resistencia al flujo, en este caso, del aire. Así, la permeabilidad del fluido es inversamente proporcional a la superficie específica. En la práctica, la velocidad de flujo se ve afectada por el grado de compresión de las partículas ya que entre más compacto esté el polvo se disminuye el espacio entre las partículas. [26]

La prueba se realiza con instrumentos relativamente simples y de manera rápida, por lo que se emplea ampliamente para la determinación de la superficie específica de muestras, especialmente para el control de variaciones entre lotes. Para otro tipo de estudios se recomienda la calibración del instrumento. [21]

La farmacopea británica contempla este método entre sus técnicas de análisis y describe ampliamente la metodología y cálculos necesarios para realizar esta determinación. [26]

5.4.3 Distribución de tamaño de partícula

La determinación y control del tamaño de la partícula y su distribución en el polvo o granulado es una necesidad porque influye en aspectos como la velocidad de disolución, la uniformidad de contenido, el flujo, estabilidad, cohesividad y adherencia del polvo, entre otros. [24]

Disminuyendo el tamaño de partícula por molienda se incrementa el número de partículas en una misma cantidad de muestra aumentando con ello el área superficial y por lo tanto la velocidad de disolución. Sin embargo el efecto contrario se observó en tabletas de teofilina en donde partículas de entre 30 y 50 μm daban una disolución más rápida que aquellas de alrededor de 10 μm ; los estudios al microscopio revelaron que las partículas más pequeñas formaban aglomerados disminuyendo el área superficial; este mismo aumento estaba ocasionando mayor interacción entre las propias partículas y no con el medio de disolución. [24]

También disminuir el tamaño de partícula es una estrategia para contrarrestar problemas con la uniformidad de contenido porque se incrementa el número total de partículas disponibles que se distribuyen de forma más homogénea. Si las partículas son muy finas, éstas tienden a ser más cohesivas y promover la aglomeración o adherencia a las superficies de los contenedores. En un estudio se reduce el tamaño de partícula del medazepam de un diámetro promedio de 156 a 82 μm mejorando la uniformidad de contenido en la tableta, pero reduciendo a 32 μm decrece notablemente la uniformidad por la aglomeración de las partículas. [24]

Por otro lado, luego de un proceso de molienda se puede promover una conversión polimórfica o reducir la cristalinidad del sólido; el material resultante puede ser más higroscópico o susceptible de descomposición química es decir, el aumento en el área superficial incrementa también las interacciones con excipientes, luz, humedad, etc. [24]

Un problema relativamente común es que las partículas sólidas, una vez mezcladas, tiendan a segregarse en virtud de diferencias en la forma, tamaño y densidad de las partículas. Este proceso puede ocurrir un tiempo prolongado de mezclado y durante la manipulación posterior de la mezcla. Así, grandes diferencias en tamaño, densidad o forma de las partículas produce una inestabilidad física en el polvo o granulado. [27]

El tamaño de partícula influye también en el flujo del polvo. En términos generales el flujo mejora con el incremento en el tamaño de las partículas o gránulos y es, de hecho, uno de los

propósitos que se persiguen al llevar a cabo una granulación vía húmeda o una precompresión. El mayor tamaño de partícula o gránulo en donde se observe buen flujo estará dado por aquel tamaño que represente un impedimento para el libre movimiento de las partículas al fluir por alimentadores de equipos, por ejemplo. [24, 28]

Por otro lado no es sólo conveniente evaluar tamaño de partícula para el fármaco; también las variaciones en las características de los excipientes pueden afectar el desempeño del polvo durante la fabricación. [29] Por ejemplo, la funcionalidad del almidón para compresión directa está determinada por la distribución del tamaño de partícula; si esta característica no está controlada por el proveedor o no se tiene cuidado en la manipulación y transporte se tienen consecuencias visibles en las características de compresión del polvo. [8]

Por lo tanto, para evitar situaciones que impliquen un riesgo en la calidad del producto es conveniente evaluar y establecer la especificación necesaria en cuanto a la distribución del tamaño de las partículas, tanto para principios activos como para algunos de los excipientes, y asegurar de esta manera que el polvo tendrá un comportamiento consistente cada vez que se fabrique.

A continuación se describen los métodos más comunes para la determinación de tamaño de partícula. Es importante considerar que los resultados de distintos métodos no necesariamente coinciden entre sí ya que los resultados dependen tanto de las propiedades de la muestra analizada como de las limitaciones de cada técnica y el principio en que se fundamentan.

✓ Microscopía. La microscopía es una herramienta poderosa por la ventaja de proveer una representación visual y directa de la sustancia analizada, se requiere poca cantidad de muestra y se pueden tener distintas ventajas dependiendo el tipo de microscopía empleada.

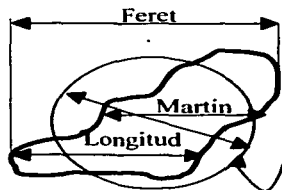
◦ Microscopía óptica

El uso del microscopio óptico es adecuado cuando el tamaño de las partículas se encuentra en un intervalo de 0.5 a 100 μm . El límite inferior está impuesto por el poder de resolución del microscopio (1 μm [2]); el límite superior está restringido por la dificultad de observar en un campo

las partículas más grandes. Es particularmente útil para la caracterización de partículas no esféricas [20], ya que además de permitir la determinación de tamaño de partícula y su distribución en la muestra, permite también la observación directa de la forma, textura, fenómenos de aglomeración entre partículas [30] o incluso la identificación de distintos componentes cuando difieren por ejemplo en color o forma. [21]

Como ya se ha mencionado, cuando se efectúa una medición representativa de la partícula la forma de ésta va a ejercer un papel determinante, particularmente cuando dicha determinación se hace por microscopía. Una partícula esférica se mide directamente por su diámetro pero a una partícula irregular se le asigna un diámetro equivalente. Se han reportado diferentes tipos de diámetros para tener una medición representativa de la partícula. [20, 24]:

- Diámetro de Feret.- Distancia entre dos líneas imaginarias paralelas y tangentes a la partícula orientada al azar y perpendiculares a la escala ocular.
- Diámetro de Martín.- Diámetro de la partícula en el punto que divide una partícula orientada al azar en dos áreas iguales y opuestas.
- Diámetro del área proyectada.- Diámetro de un círculo que tiene la misma área que la partícula.
- Longitud.- Dimensión más larga de extremo a extremo de una partícula orientada paralelamente a la escala ocular.
- Ancho.- Dimensión más larga en una partícula medida en el ángulo derecho de la longitud.



**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

Diámetro del área proyectada

La preparación de la muestra es crucial para poder apreciar las características de las partículas por microscopio. El material se dispersa en un medio que facilite el contraste y se puedan observar a detalle los bordes de las partículas; la muestra debe ser insoluble en el medio de dispersión y se utiliza generalmente agua o aceite mineral. Es conveniente que las partículas se observen en un plano y que durante la preparación de la dispersión no se altere la distribución de tamaño, forma, etc. [20]

La cantidad de partículas medida no debe ser menor de 300, considerándose normal entre 500 y 600 partículas. La capacidad de predicción de los valores de tamaño y dispersión será mayor elevando el número de partículas medidas. [30]

Se debe tener extremo cuidado para obtener una muestra representativa a partir del polvo, sobretodo por la tendencia de las partículas a segregar. Algunos autores recomiendan tomar las muestras del polvo en movimiento a intervalos de tiempo predeterminados [24]; sin embargo, dependiendo de la uniformidad del polvo y su volumen se puede elegir diferentes estrategias. Por ejemplo, en la técnica de cuadrantes se extiende el polvo y el área extendida se divide en cuatro partes, se toma una pequeña porción de cada uno de los cuadrantes y esta última mezcla es la que se dispersa en el medio adecuado. De la dispersión uniforme se toma una gota para aplicar sobre un portaobjetos y fijar con el cubreobjetos, cuidando no dejar burbujas o aglomerados que interfieran con la adecuada observación de partículas bien definidas en un solo plano.

Para efectuar la medición, la escala ocular se calibra por medio de un portaobjetos micrométrico que presenta una escala graduada. El micrómetro y el ocular se alinean para determinar la medida de la longitud entre cada división de la escala ocular, estableciendo una medición confiable de la partícula en el campo observado por medio de la escala ocular calibrada. Otros autores han propuesto otro método que consiste en una especie de plantilla graduada ya sea en escala aritmética o en escala logarítmica, con lo que además se obtendría una medida de la superficie de la partícula. [24]

Entre las desventajas de la microscopía óptica encontramos que se trata de un trabajo en general lento y tedioso porque implica la medición de un número relativamente grande de partículas distribuidas en diferentes campos para obtener resultados representativos. Se han implementado varios métodos para reducir la fatiga del operador, por ejemplo obteniendo una fotografía del campo enfocado; la fotografía puede mejorar el contraste entre las partículas y el fondo y permite además conservar un registro permanente de la muestra [24].

Otro método es emplear un sistema computarizado de análisis de la imagen. La imagen análoga se analiza por medio de un equipo capaz de digitalizar la imagen dividiéndola en una serie de puntos o píxeles; a cada píxel se le asigna una coordenada en los planos X y Y que describe su posición en la matriz además de un valor de nivel de gris según la iluminación o grado de brillantez en ese punto. Con el software adecuado se procesan los datos para obtener la medida del tamaño e incluso de la forma, además de tener la capacidad de discriminar entre partículas de uno u otro compuesto. De esta manera se reduce significativamente la fatiga, proporciona resultados más confiables y es potencialmente validable. [24]

o Luz polarizada

Convencionalmente se puede observar una muestra por el microscopio gracias a la iluminación de un haz de luz blanca, la cual está formada por ondas que presentan varias direcciones de vibración y propagación y distintas longitudes de onda. El uso de luz polarizada es una variante de la microscopía óptica para hacer evidentes algunas propiedades ópticas de los cristales que varían en función de los espacios entre átomos en un arreglo cristalino. [24]

La luz polarizada está constituida por una onda en una sola dirección de vibración que es perpendicular a la dirección de propagación. Para obtener luz polarizada, la luz blanca pasa a través de filtros polarizadores y sólo aquellas ondas con cierta vibración pasan a través de éstos. [24, 31]

Ambos filtros pueden colocarse cruzados (los planos de polarización se orientan 90° uno del otro) y con esto se suprime el paso de la luz directa. El campo microscópico aparece

homogéneamente oscuro salvo ciertos componentes que se distinguen brillando sobre este fondo. Los materiales isotrópicos desaparecen completamente cuando se utilizan filtros cruzados mientras que los anisotrópicos aparecen iluminados sobre el fondo oscuro, como se ilustra en la siguiente figura:



Tomada de *Fundamentos de la microscopía de luz polarizada* [31]

En un material isotrópico el arreglo de los átomos es idéntico en cualquier dirección y la propagación de la luz polarizada ocurre en dicho cristal con la misma velocidad en cualquier dirección del plano de incidencia de la luz; si el espacio de los átomos en la estructura cristalina difiere en los tres ejes (longitud, ancho y grosor), las propiedades ópticas varían con la orientación que tome el cristal (material anisotrópico). [31]

También es posible identificar un fenómeno óptico llamado pleocroismo, en el que la variación de color en la partícula está en función de la orientación del cristal. Los cristales de azurita se observan en una gama de colores que van desde un azul oscuro hasta un azul turquesa; los cambios de color se hacen evidentes con la rotación de los filtros que polarizan la luz ya que éstos permiten el paso de una vibración u otra. [31]

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

o Microscopía electrónica

En un microscopio electrónico, la energía luminosa se reemplaza por un rayo de electrones que al ser absorbidos o refractados originan señales para la formación de la imagen. La microscopía electrónica proporciona la imagen topográfica o configuración general de la superficie. [24, 32]

Existen dos tipos principales de microscopio electrónico: el microscopio electrónico de transmisión, en el cual la muestra está interpuesta en el trayecto electrónico, y el microscopio electrónico de barrido en donde un fino haz de electrones recorre la superficie de la preparación y brinda imágenes de tipo tridimensional. Estos microscopios tienen una mejor resolución y dan mayor amplificación de la imagen en comparación con el microscopio óptico. [32]

Para la microscopía electrónica de barrido la resolución de la imagen se aproxima a $0.01 \mu\text{m}$ y requiere de muy pequeñas cantidades de muestra (10^{-10} a 10^{-12} g). Sin embargo existen algunos inconvenientes como el alto costo del instrumento además de que la preparación de la muestra para el análisis es generalmente más compleja y consume más tiempo en comparación con la preparación de la muestra para el microscopio óptico. [32]

De manera general, la especie sólida se recubre de una sustancia conductiva que reduce la generación de cargas electrostáticas en la muestra al hacer incidir el haz de electrones y proporciona con esto una imagen más clara y estable. La muestra se coloca en una cámara al vacío y se hace incidir un rayo de electrones en él; la interacción de estos electrones con el sólido producen una variedad de fenómenos que al ser detectados se convierten en señales para dar una imagen. [24, 32]

Existe ya un tipo de microscopio electrónico en donde la muestra no debe ser recubierta de la sustancia conductora ya que las moléculas de gas en la cámara reemplazan a los electrones en la superficie de la muestra, evitando así la generación de cargas. Con este microscopio también es posible observar muestras a humedades relativamente altas; en su estado natural, a elevadas temperaturas y en atmósferas de distintos gases. [24, 32]

✓ **Tamizado.** Es un método para determinar la distribución de tamaño de partícula en un polvo; su uso es adecuado a partir de $75\mu\text{m}$ aunque puede emplearse para partículas más pequeñas siempre que el método se valide ($> 50\mu\text{m}$ [2]).

Para efectuar la prueba se requiere una apreciable cantidad de muestra (normalmente 25 a 100g) y se dificulta para polvos cerosos o cohesivos que tienden a obstruir las aberturas de las mallas. Los tamices constan de una malla metálica en la que el alambre, de calibre específico, se fabrica de acero inoxidable, cobre u otro material no reactivo. El método analítico está reportado en farmacopeas. El número de malla está en función del tamaño de la partícula que queda retenida o que ya no puede pasar a través de la abertura. Se pueden aplicar dos métodos [30]:

○ Método seco.

Los mecanismos que se pueden aplicar para tamizar una muestra en seco son vibración, rotación - sacudida, corrientes de aire o agitación manual, éste último no es un método recomendable por las dificultades en reproducibilidad y validación. Si se encuentra evidencia de que las partículas retenidas forman agregados, el uso del tamizado en seco no dará buena reproducibilidad y el método húmedo puede ser una buena opción para realizar la prueba. [33]

○ Método húmedo

El material a tamizar se seca hasta peso constante a una temperatura que no afecte la constitución de la sustancia y se selecciona un líquido en el que el material sea insoluble. El material seco se dispersa en el líquido con agitación suave y esta dispersión se coloca en el tamiz superior. Por medio de un mecanismo adecuado de bombeo se hace pasar el líquido a través de los tamices hasta que el líquido a la salida aparece libre de partículas. Cada tamiz se seca hasta peso constante a la misma temperatura usada para secar el material inicial. [33]

Parámetros como cantidad de muestra, forma de la partícula, contenido de humedad, atracción electrostática, etc. pueden influir en la habilidad de las partículas para pasar a través de las aberturas de la malla, por lo que se deben determinar las condiciones en las que la distribución del polvo en los tamices represente la situación real. [24]

La forma de la partícula determina el tiempo para la prueba; conforme la longitud de la partícula se incrementa, el tiempo para pasar a través de las respectivas mallas también se incrementa porque las partículas más largas requieren más tiempo para cambiar su orientación y así poder pasar por la abertura. [24] Por otro lado, si el polvo es propenso a captar o perder agua con la variación de la humedad del ambiente, la prueba debe llevarse a cabo bajo condiciones controladas de %HR. Si el polvo desarrolla cargas electrostáticas se debe elegir una técnica que disminuya este efecto como adicionar un agente antiestático, por ejemplo dióxido de silice u óxido de aluminio (0.5% (w/w)) para minimizar la generación de estas cargas. [33]

o Determinación de tamaño de muestra.

Diferentes muestras del material se tamizan por el mismo periodo de tiempo y, si en la muestra de mayor peso se observa un porcentaje más bajo en las mallas finas, este tamaño de muestra no es apropiado para efectuar la prueba ya que significa que esa cantidad de muestra dificulta el libre paso de las partículas a través de las primeras mallas. [33]

o Determinación del punto final.

Se tamiza la cantidad de material apropiado en intervalos de 5 minutos hasta que la fracción retenida por cada malla no varíe en más del 5% entre periodos consecutivos de tamizado. Para una malla en la que se retenga menos del 5% del peso total de la muestra, el punto final se obtiene cuando no se observen cambios mayores al 20%. Si más del 50% del peso total de la muestra se encuentra en un solo tamiz, la prueba se repite pero agregando un tamiz que distribuya ese peso en más de una malla. [33]

Después de completar el análisis, la pérdida total no debe exceder en más del 0.5% de la masa original y deben ser usados un mínimo de 5 tamices. Para reportar los datos del análisis se recomienda incluir el número de malla y la masa colectada de cada tamiz y se puede reportar como porcentaje de muestra retenida en cada tamiz o porcentajes acumulados. [24]

✓ **Conteo Electrónico.** Por este método es posible determinar tamaño, distribución de tamaño y volumen de las partículas en la muestra y la mayor ventaja es que los resultados se obtienen en un periodo de tiempo relativamente corto y con cierta exactitud. [5]

Las muestras son suspendidas en un medio que conduce la electricidad y esta suspensión fluye a través de un pequeño orificio o apertura con un electrodo inmerso de cada lado. Un voltaje constante se aplica para producir una corriente entre ambos electrodos y se determina, primero, una resistencia basal que depende del tamaño del orificio o apertura y la fuerza iónica del medio. Cada partícula que entra por el orificio desplaza un volumen de la solución electrolítica igual a su propio volumen de inmersión; momentáneamente cambia la resistencia y crea un pulso eléctrico “contando” así la partícula. El pulso eléctrico se amplifica y entra a un analizador calibrado en términos de tamaño de partícula. [24]

Los equipos disponibles pueden analizar partículas en el rango de 0.4 a 1200 μm . Para suspender las muestras se emplean comúnmente soluciones de NaCl cuando la muestra presenta poca solubilidad en agua. Para el caso de muestras con apreciable solubilidad en agua se trata la dispersión adicionando sales, promoviendo el efecto del ion común, cambiando el pH de la solución o utilizando un disolvente no acuoso con el fin de disminuir esa solubilidad y lograr una adecuada dispersión. [24]

Los mejores candidatos para este análisis son polvos que se puedan dispersar fácilmente en la solución electrolítica y que no aglomeran. La concentración de la suspensión no debe ser muy alta porque dos partículas pueden pasar simultáneamente por el orificio. Por otro lado, si la forma de la partícula se aleja notablemente de una esfera o si es muy grande puede bloquear la abertura [24].

También hay equipos disponibles que se basan en un principio muy similar al conteo electrónico pero en lugar de una corriente eléctrica se tiene una zona de iluminación uniforme en donde se detecta un pulso al momento que la partícula atraviesa un haz de luz y produce una opacidad en el sensor. La magnitud de este pulso se relaciona con el tamaño de la partícula; con la

calibración adecuada, el software construye la distribución de tamaño de partícula en la muestra comparando cada pulso con una curva patrón obtenida a partir de partículas de forma uniforme y tamaño conocido. [34]

✓ Difracción de la luz. En este método la luz difractada por las partículas suspendidas además de la luz remanente inciden sobre unos lentes formando un patrón de difracción colectado por un detector. Cada partícula difracta la luz según un ángulo de difracción relacionado con su diámetro. Este ángulo disminuye con el incremento en el tamaño de la partícula, y la distribución de la luz difractada se puede relacionar con la distribución de tamaños. Además, la intensidad de la luz difractada varía con la orientación de la partícula. El detector provee una señal electrónica que permite a una computadora deducir la distribución de volumen, tamaño y forma de la partícula. [5]

El rango adecuado de partículas para medir por este método es entre 0.5 y 50 μm . [2] Es importante elegir un medio que disperse adecuadamente a la muestra y se asegure una concentración que evite las interacciones entre partículas y efectos múltiples de difracción. [24] Se pueden adicionar surfactantes que faciliten la dispersión y prevengan la floculación. Por sonicación pueden reducirse los agregados que se pudieran formar pero debe emplearse con precaución para no romper partículas individuales. El análisis microscópico ayuda a establecer un tiempo de sonicación adecuado porque permite observar estados de agregación y su paulatina disminución. [24]

Los métodos que se basan en la difracción de la luz son generalmente rápidos, no costosos e inducen una mínima formación de artefactos. [5] Una limitación, sin embargo, es la forma de la partícula; las determinaciones realizadas en partículas irregulares y alargadas son generalmente inexactas debido a efectos producidos por la orientación de las partículas. [24]

✓ Sedimentación. Por este método se determina el tamaño de partícula empleando la Ley de Stokes:

$$v = \frac{d^2 (\rho_s - \rho_o) g}{18 \eta_o}$$

donde v = velocidad de sedimentación

d_{st} = diámetro promedio de las partículas según su velocidad de sedimentación

ρ_s = densidad de la partícula

ρ_o = densidad del medio de dispersión

η_o = viscosidad del medio

g = aceleración debida a la gravedad

Esta ecuación considera a las partículas como esferas cayendo libremente sin impedimentos u obstáculos y a velocidad constante. Si las partículas se someten sólo a la acción de la fuerza de gravedad, el límite más bajo de tamaño de partícula que obedece la ecuación de Stokes es alrededor de 0.5 μm . A tamaños inferiores el movimiento browniano se vuelve significativo y afecta la sedimentación libre de las partículas, en consecuencia se necesita aplicar una fuerza mayor para que la sedimentación sea cuantificable, por ejemplo con el uso de la ultracentrífuga, en cuyo caso se realizan determinaciones en muestras con tamaño menor a 5 μm . [2]

Este método puede aplicarse para medir partículas de forma irregular y varios tamaños, siempre que se considere que el diámetro obtenido corresponde a una partícula esférica de tamaño equivalente a la partícula irregular y que cae a la misma velocidad. Como en las técnicas anteriores se debe cuidar que las partículas no formen agregados ya que éstos caerían más rápidamente que las partículas individuales. Para evitar esto se puede utilizar un agente defloculante apropiado que mantenga a las partículas separadas mientras sedimentan. [21]

Otro requerimiento para poder aplicar esta ley es considerar que existe un flujo laminar del medio de dispersión alrededor de la partícula, es decir, la velocidad de sedimentación de la partícula no debe ser tan rápida que genere turbulencia en el medio afectando la sedimentación libre de la partícula. Un número de Reynolds > 0.2 nos indica si el flujo es turbulento y se define como:

$$Re = \frac{v d \rho_o}{\eta_o}$$

A continuación se muestra una tabla (5c) que condensa los principales puntos de los métodos para determinación de tamaño de partícula:

Tabla 5c. Determinación de tamaño de partícula

Método	Tamaño de partícula	Ventajas	Desventajas
Microscopía óptica	0.5 o 1 a 100 μm	<ul style="list-style-type: none"> Medición directa Observación de la forma y aglomeración Propiedades ópticas evidentes gracias a luz polarizada Posibilidad de digitalizar la imagen 	<ul style="list-style-type: none"> Asignar un diámetro representativo Lento, tedioso y cansado
Microscopía electrónica	Resolución de 0.01 μm	<ul style="list-style-type: none"> Muy pequeñas cantidades de muestra Imagen tridimensional 	<ul style="list-style-type: none"> Instrumento costoso Preparación compleja de la muestra
Tamizado	> 50 μm	<ul style="list-style-type: none"> Simple y rápido luego de estandarizar la técnica La apreciable cantidad de muestra disminuye riesgos de no tener muestra representativa 	<ul style="list-style-type: none"> Apreciable cantidad de muestra Se dificulta para polvos cerosos o cohesivos
Conteo electrónico u óptico	0.4 a 1200 μm (dependiendo el equipo)	<ul style="list-style-type: none"> Tiempo relativamente corto y resultados con cierta exactitud 	<ul style="list-style-type: none"> Limitaciones por la dispersión de la muestra en disolventes adecuados
Dispersión de la luz	0.5 a 50 μm	<ul style="list-style-type: none"> Rápido y relativamente no costoso 	<ul style="list-style-type: none"> Inexacto para partículas irregulares y alargadas El medio debe dispersar adecuadamente a la muestra
Sedimentación	Desde 0.5 μm o menor con una ultracentrífuga	<ul style="list-style-type: none"> Útil para polímeros de alto peso molecular 	<ul style="list-style-type: none"> Asume partículas esféricas Se debe asegurar un flujo laminar en el medio de dispersión

TESIS CON FALLA DE ORIGEN

5.4.4 Análisis estadístico de los resultados de distribución de tamaño de partícula

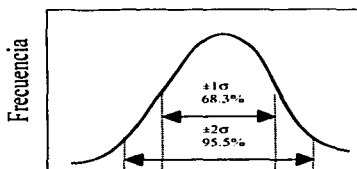
Procesar los resultados mediante técnicas estadísticas es de mucha utilidad para la comprobación de cambios a lo largo de un proceso, la comparación de especificaciones entre lotes o en el establecimiento de especificaciones de tamaño de partícula de materias primas durante el desarrollo del producto.

El primer paso es caracterizar a la población de manera que podamos representar adecuadamente la distribución de tamaño de partícula en un polvo ya que la mayoría de las veces nos encontraremos frente a polvos polidispersos, es decir, polvos con partículas de diversos tamaños en donde resultará conveniente encontrar un diámetro representativo de la población. [28]

La comparación de las poblaciones de partículas puede hacerse sólo cuando los datos han sido obtenidos a partir del mismo método y preferentemente del mismo equipo porque pueden variar algunas especificaciones entre equipos, aspectos de la calibración, fundamento del método, etc.

Cuando la medición se ha hecho sobre partículas individuales como en el método del microscopio, la primera tarea es agrupar a las partículas medidas en intervalos o rangos de tamaños convenientes y determinar un valor promedio para cada intervalo. Algunos equipos, por ejemplo los que determinan tamaño de partícula por conteo electrónico u óptico incluyen el software que proporciona los datos ya agrupados y algunos parámetros estadísticos ya calculados.

Los resultados pueden presentarse en forma tabulada pero la visualización se facilita con el uso de diagramas o gráficas. Comúnmente la distribución de tamaño de partícula se representa con un histograma de frecuencias, ya sea como gráfica de puntos (media del intervalo vs. frecuencia) o en forma de barras. En algunos casos nos encontraremos frente a polvos que presenten una distribución que gráficamente se observe como forma de campana o curva gaussiana y representa una distribución normal:



Variable

La distribución normal se define en términos de media y desviación estándar. La media representa la medida central de la distribución, es la suma de todos los tamaños dividido entre el número total de partículas y es útil cuando la distribución está simétricamente distribuida.

media $\bar{x} = \sum_{i=1}^n xi / n$ donde n = número de partículas

Ejemplo 1

Intervalo de tamaño (μ)	Valor medio (μ) "d"	No. partículas por intervalo "n"	"nd"
40-60	50	15	750
60-80	70	25	1750
80-100	90	95	8550
100-120	110	140	15400
120-140	130	80	10400

$$\text{Diámetro promedio} = \frac{\sum nd}{\sum n} = \frac{36,850}{355} = 103.8 \mu$$

$\bar{x} = \frac{\sum_{i=1}^n wi xi}{\sum wi}$ donde w = fracción en peso de las partículas en un intervalo dado

TESIS CON FALLA DE ORIGEN

Ejemplo 2

No. tamiz	Abertura promedio (mm)	Peso retenido (g)	% retenido	% retenido x abertura promedio
20/40	0.630	15.5	14.3	9.009
40/60	0.335	25.8	23.7	7.939
60/80	0.214	48.3	44.4	9.502
80/100	0.163	15.6	14.3	2.330
100/120	0.137	3.5	3.3	0.452

$$\Sigma = 108.7 \quad \Sigma = 100 \quad \Sigma = 29.232$$

$$\text{Diámetro promedio} = \frac{\Sigma(\% \text{ retenido} \times \text{abertura promedio})}{100} = \frac{29.232}{100} = 0.2923 \text{ mm}$$

La desviación estándar representa la medida de dispersión de los datos en la distribución. La desviación estándar de la muestra se define como:

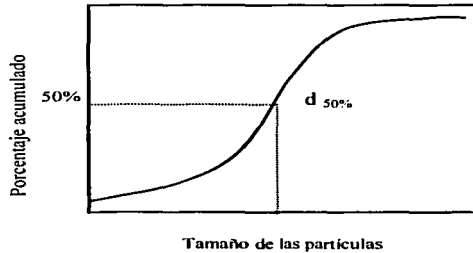
$$s = [\Sigma (x - \bar{x})^2 / (n-1)]^{1/2}$$

Otras medidas de tendencia central son la mediana y la moda. La mediana es el valor donde se encuentra el 50% de las partículas y la moda representa el tamaño que ocurre con mayor frecuencia. En una distribución perfectamente simétrica, la media, la mediana y la moda son los mismos valores. [24]

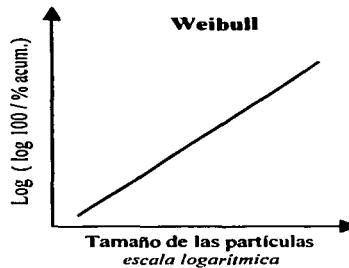
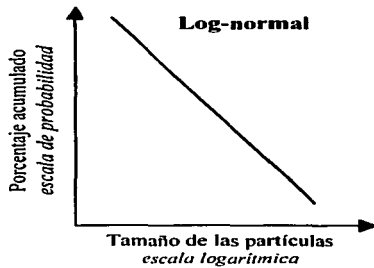
Cuando tenemos una población de distribución normal asimétrica es conveniente utilizar como medida representativa la mediana o la moda ya que la media se ve influenciada (desplazada) por valores extremos (muy altos o muy bajos) en la distribución.

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

Además del histograma de frecuencias es común expresar la distribución con datos acumulados (tamaño vs. frecuencia acumulada) dando regularmente una curva sigmoidea:



Esta curva se puede suavizar y llegar a linearizar con la aplicación de funciones de distribución, como la distribución de Weibull o la distribución log-normal. [30]



TESIS CON FALLA DE ORIGEN

5.5 Propiedades cristalinas

Un cristal es un arreglo periódico y tridimensional de átomos y puede generar diferentes sistemas que varían en ángulos y distancia entre dichos átomos. Los sólidos inorgánicos forman generalmente un solo sistema cristalino pero los sólidos orgánicos, dependiendo de las condiciones de recristalización, tienden a formar distintos sistemas cristalinos. [36] El 63% de los barbitúricos, el 67% de los esteroides, el 40% de las sulfamidas y casi todos los compuestos orgánicos de cadena larga presentan esta propiedad. [19]

La propiedad de las moléculas de cristalizar en más de una conformación o arreglo cristalino se le llama polimorfismo. A los compuestos capaces de cristalizar incluyendo en su estructura moléculas del disolvente se les denomina pseudopolimorfos. [5, 19, 24, 37] Si una forma sólida no presenta un arreglo molecular definido se le llama forma amorfa, que suelen considerarse líquidos sobreenfriados en virtud de que las moléculas presentan un arreglo desordenado o al azar como en el estado líquido. [21]

Dentro de la preformulación, el primer paso es saber si la molécula presenta polimorfos y las condiciones en las que se obtienen, su estabilidad relativa y las condiciones de manipulación y almacenamiento en que se mantienen sin cambios, para después identificar la forma cristalina o amorfa que posee las propiedades que más convienen para el proyecto en desarrollo y si un cambio polimórfico altera el comportamiento biológico o tecnológico esperado. [19]

Generalmente la capacidad de presentar polimorfos se determina desde la síntesis del compuesto. Normalmente se realizan una serie de cristalizaciones de la molécula con distintos sistemas de disolventes y variando el mecanismo de separación o cristalización. [19] También pueden ser obtenidos por solidificación del material fundido evaluando la estabilidad relativa entre las estructuras por microscopía óptica de luz polarizada o por métodos de fusión. A los distintos polimorfos de un compuesto se les asigna un número romano consecutivo según el punto de fusión que presenten. El número I es asignado a la forma que muestre el mayor punto de fusión. [5, 37]

Diferente estructura cristalina para una misma molécula muestra diferencias radicales en muchas de las propiedades del sólido como densidad, índice de refracción, higroscopicidad,

temperatura de fusión, solubilidad, velocidad de disolución, algunas propiedades espectrofotométricas, estabilidad, forma, dureza, compresibilidad, flujo, propiedades ópticas y propiedades eléctricas, entre otras. Por ello se ha reconocido que identificar y caracterizar polimorfos y pseudopolimorfos de una molécula de uso farmacéutico es crítico durante el desarrollo de un medicamento. [5, 24, 37]

De hecho es importante controlar que el proveedor conserve las condiciones de cristalización y grado de pureza entre lote y lote. En un estudio se evaluó la calidad del Clorhidrato de Oxitetraciclina de 6 proveedores distintos. Los lotes cumplieron con las especificaciones de calidad oficiales de identidad, pureza y potencia pero se modificaba la velocidad de disolución en las tabletas fabricadas. Se determinó el tamaño de partícula promedio y la distribución del tamaño de partícula para descartar la influencia por este factor. Finalmente se identificaron dos formas polimórficas, A y B; las tabletas que no cumplían con la especificación de disolución presentaban la misma forma polimórfica que era 28 veces menos soluble, de color más oscuro y no higroscópico en comparación con el otro polimorfo. [38]

Una vez reconocida la forma cristalina se debe mantener bajo control que el polimorfo no cambie durante el proceso de fabricación. Algunas sustancias son capaces de cambiar de estructura cristalina cuando se someten a operaciones tales como compresión y molienda, por las condiciones de temperatura, humedad y presión a las que son sometidas. [37] Actualmente se cuenta con una serie de técnicas para identificar cambios en la estructura cristalina del compuesto. De hecho, para confirmar la presencia de polimorfos y pseudopolimorfos es recomendable emplear más de un método. [5] A continuación se describen algunas de estas técnicas.

✓ Difracción de rayos X. Los rayos X son radiación electromagnética de un nivel energético entre la radiación UV y la radiación gamma en el espectro electromagnético y comprende un intervalo de longitud de onda desde 10^{-5} hasta 100 Å; la espectroscopia de rayos X convencional se limita a la región de aproximadamente 0.1 a 25 Å. Cuando los rayos X se hacen incidir sobre sólidos cristalinos, estos rayos se dispersan en todas direcciones; en algunas de estas direcciones

estos rayos están completamente en fase y se refuerzan (se superponen) uno a otro para formar los rayos difractados generando un patrón de difracción característico. [24, 39, 40]

El patrón de difracción se obtiene de cristales individuales o del polvo. [40] La identificación de especies a partir del patrón de difracción se basa en la posición de las líneas resultantes y en sus intensidades relativas. Tiene aplicación limitada en la identificación de materiales amorfos o de bajo grado de cristalinidad y en la evaluación de la calidad del compuesto porque normalmente no detecta pequeñas cantidades de impurezas. [39]

Esta técnica combina una absoluta especificidad y un alto grado de exactitud ya que en una mezcla de polvos cada fase cristalina produce su propio patrón de difracción independientemente de los otros componentes de la mezcla. Esta característica es una ventaja para identificar principios activos en una forma farmacéutica sin la necesidad de hacer una extracción del activo. La identificación puede realizarse sin previo conocimiento de los componentes en la formulación y se ha demostrado que se puede identificar más de un principio activo de forma simultánea al comparar con patrones que sirvan como referencia. [39]

El ICDD (International Centre for Diffraction Data) mantiene una colección de patrones de difracción para compuestos puros; cuenta con listas de compuestos inorgánicos, minerales y orgánicos, además de señalar la calidad o grado de pureza del material. De esta manera es posible comparar el patrón de difracción de un compuesto de prueba con el patrón reportado en la base de datos [24, 39]

La difracción de rayos X es una técnica que proporciona evidencia directa e inequívoca de la estructura cristalina del compuesto, lo que la hace apropiada para la identificación de polimorfos y pseudopolimorfos, estado de solvatación y grado de cristalinidad, mientras que con otras técnicas los resultados deben ser cuidadosamente interpretados. [24, 37]

Para obtener resultados confiables y reproducibles los cristales no deben tener una orientación preferente porque se afecta la intensidad de las líneas difractadas; incluso la forma de

llenar el contenedor del equipo puede generar una orientación preferente. Es posible minimizar este efecto diluyendo la muestra en un polvo amorfo o sometiendo a un proceso de molienda, aunque en este último caso se pueden inducir transiciones en la fase sólida. [24, 39]

Esta prueba generalmente se lleva a cabo a temperatura ambiente, aunque es posible obtener dichos patrones de difracción mientras se somete a la muestra a un proceso de calentamiento o enfriamiento y así evaluar transiciones inducidas por calor. [24]

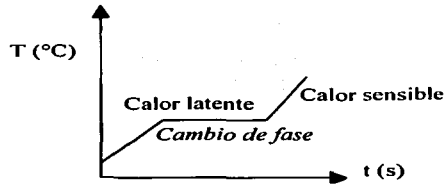
✓ Métodos de análisis térmico. Son técnicas en las que se evalúan cambios físicos y químicos del analito en función de la temperatura externa aplicada al sistema. Las reacciones que normalmente se monitorean son endotérmicas (fusión, ebullición, sublimación, vaporización, desolvatación, transiciones sólido - sólido, degradación química, etc.) o exotérmicas (cristalización, descomposición oxidativa, etc.). [24, 41]

Los métodos de análisis térmico son extremadamente útiles en preformulación y pueden ser empleados en la evaluación de pureza, polimorfismo, solvatación, degradación, compatibilidad con excipientes, entre otras. [21] Entre estos métodos encontramos:

o Determinación de punto de fusión

El punto de fusión es la temperatura a la cual la fase sólida existe en equilibrio con la fase líquida. Para su determinación requiere relativamente poco material y la información puede ser usada como parámetro de identificación o estimación de pureza. [24]

El punto de fusión representa la temperatura a la que las fuerzas atractivas que mantienen la estructura del sólido son vencidas por el aumento en el movimiento de átomos y moléculas por el incremento de energía. Si se calienta un sólido a velocidad constante y se monitorea la temperatura del sólido durante todo el proceso se obtiene una curva de temperatura contra tiempo, en donde se puede observar una meseta indicando que no hay un incremento de temperatura pero se requiere energía para llevar a cabo el cambio de fase.



TESIS CON FALLA DE ORIGEN

El punto de fusión es una herramienta útil en la identificación de polimorfos porque es una propiedad que se modifica por cambios en la estructura cristalina; las fuerzas atractivas que mantienen la estructura del sólido se verán modificadas por lo que también se modifica la energía necesaria para vencerlas. [24]

o Análisis térmico diferencial

En esta técnica, la muestra y la referencia son calentadas por una fuente de calor común y se someten a un proceso de calentamiento a velocidad controlada. Se monitorea la diferencia de temperatura en función de la temperatura o del tiempo. Los cambios típicos en el estado sólido son transformaciones de fase, rearrreglo en la estructura cristalina, reacciones de descomposición y procesos de desolvatación. Estos procesos absorben o liberan energía en forma de calor afectando la temperatura de la muestra en relación con la de la referencia no reactiva. Como material de referencia generalmente se emplea alúmina, carburo de silicio o vidrio. Los eventos se observan como picos en el termograma, ya sea endotermas o exotermas. [24, 41]

El análisis cuantitativo (integración de la endoterma o exoterma) se usa para calcular la entalpía de fusión para cada forma y así identificar el orden relativo de estabilidad entre los polimorfos, aunque también se pueden identificar por medio del punto de fusión.

Por ejemplo, la forma I del difosfato de cloroquina funde a 216°C mientras que la forma II funde a 196°C. El termograma de la forma I consiste sólo de una endoterma mientras que el

termograma de la forma II muestra una primera endoterma a 196°C asociada a fusión de esta forma II, seguida de una exoterma que corresponde a la cristalización de la forma I; finalmente la endoterma a 216°C estableciendo que la forma I es termodinámicamente más estable. [24]

Generalmente, las cámaras de la muestra y la referencia en un aparato para análisis térmico están diseñadas para permitir la circulación de un gas inerte, como el N₂ o el He, o un gas reactivo, como O₂ o aire que permite reacciones de oxidación y descomposición. [24]

Esta técnica es una herramienta poderosa en el estudio de polimorfos y pseudopolimorfos. Se ha empleado para monitorear la presencia de cambios polimórficos por micronización, así como para deducir la habilidad de los polimorfos de sufrir una conversión por cambios en la temperatura.

Sin embargo, factores como la naturaleza y cantidad de muestra, conductividad térmica y capacidad calorífica y la compactación del material determinan la resistencia al flujo de calor y, por lo tanto, afecta los resultados; por ello comúnmente las técnicas se encuentran estandarizadas. [24]

o Calorimetría Diferencial de Barrido

Es una técnica térmica en la que se miden las diferencias en la cantidad de calor entre la muestra y la referencia en función de la temperatura o en función del tiempo, cuando ambos materiales están sometidos a un programa de temperatura controlado (dH/dt en unidades de W /s, cal /s, J /s). El área bajo el pico en el termograma obtenido es directamente proporcional al calor absorbido o liberado del evento térmico y la integración del pico proporciona el valor de calor de reacción.

Para efectuar el análisis calorimétrico se cuenta con equipos basados en dos métodos: de potencia compensada y de flujo de calor. Los equipos que operan por flujo de calor son más sensibles que los de potencia compensada o los de análisis térmico diferencial; algunos presentan un límite de detección 1000 veces menor en comparación con los de potencia compensada. [42]

Este método es ampliamente usado para establecer identidad y pureza, obtener capacidad calorífica y calor de fusión, monitorear cinéticas de descomposición, estudio de polimorfos, etc. El uso de este método se limita al estudio de compuestos puros que fundan sin descomponerse.

Al igual que con el DTA, el tamaño de la muestra, tamaño de partícula, conductividad térmica y capacidad calorífica de la muestra así como la velocidad de calentamiento, atmósfera del horno, etc. son factores que afectan la resolución de los picos en el termograma. [24]

o Termomicroscopía

La microscopía óptica también puede ser usada en el estudio de procesos que involucran una conversión de fases. Luego de someter una muestra a un proceso de calentamiento o enfriamiento a velocidad controlada es posible determinar la temperatura a la que ocurren cambios polimórficos por medio de la observación de cambios en las propiedades ópticas de los cristales. Para conducir la prueba se monta la muestra en un sistema cuya temperatura esté exactamente controlada y monitoreada. Los sistemas que operan a temperaturas frías usualmente trabajan desde -50°C hasta temperatura ambiente, mientras que los que operan a temperaturas elevadas llegan hasta los 300°C - 350°C . [24]

Las determinaciones más útiles son la birrefringencia, la posición de extinción o el índice de refracción [24]. Cuando un haz de luz polarizada incide en un cristal anisotrópico, el haz que emerge se divide en dos componentes perpendiculares entre sí; cada componente tiene un índice de refracción distinto por lo que cada nuevo haz emerge a distinta velocidad y el retardo entre dichos componentes se le llama birrefringencia. Precisamente la pérdida de birrefringencia es el parámetro más sencillo de determinar ya que la transición generalmente termina en una condición isotrópica (el material presenta un sólo índice de refracción). [31, 43]

La extinción es una propiedad que presentan los cristales anisotrópicos al ser observados a través de filtros polarizadores. Se dice que la muestra o la partícula se extingue cuando su color disminuye en intensidad cada 90° de rotación de los filtros. Un cristal que ha sufrido extinción sólo

transmite la luz en la dirección de vibración que es paralela al plano de luz polarizada. Por ejemplo, la azurita es un cristal que en cierta posición de extinción sólo transmite luz de color azul y en la siguiente posición de extinción sólo transmite luz de color verde. [31, 43] Un cristal que sufre una modificación en su estructura puede modificar esta posición de extinción.

La desolvatación o descomposición del material puede ser también evaluado tras la análisis de discontinuidades en las propiedades ópticas pero estos procesos se monitorean mejor si la muestra se encuentra inmersa en un aceite por la evolución de gases que normalmente acompaña a estas transformaciones. [24]

o Termogravimetría

Es la medición de la pérdida de peso de un material en función de la temperatura aplicada. Generalmente se emplea una microbalanza para la determinación exacta de cambios del orden de miligramos. Comúnmente se emplea para estudiar procesos de desolvatación, descomposición, oxidación, vaporización o sublimación, determinación cuantitativa del contenido total de materia volátil o auxiliar en la determinación de humedad. [24, 41]

Este método es una herramienta auxiliar al estudio por DTA o DSC porque hace posible correlacionar los cambios de masa con los eventos térmicos observados. [24]

En la cámara donde se coloca la muestra se mantiene un control sobre el ambiente; las superficies son resistentes a cualquier tipo de gas que pueda desprenderse durante la prueba para asegurar que los cambios de masa son de la muestra y no a algún material que compone al instrumento. La temperatura exacta se mide por medio de termopares o de termómetros resistentes normalmente montados cerca de la muestra o incluso en contacto directo. [24]

La exactitud y precisión de los resultados dependen tanto de factores relacionados con el instrumento como factores relacionados con la naturaleza de la muestra: tamaño de muestra, tamaño de partícula, grado de compactación, naturaleza de los gases liberados, calor de reacción y conductividad térmica, entre otros. [24]

✓ Resonancia Magnética Nuclear. El giro del espín de un núcleo genera un momento magnético en su propio eje y cuando se aplica un campo magnético externo, el núcleo se puede alinear con el campo (alineación más estable) o contra el campo. La energía que absorbe el núcleo para alinearse contra el campo depende de la intensidad del campo externo aplicado y será más elevada la frecuencia de la radiación necesaria para conseguir esta inversión. [46]

Si se mantiene constante la frecuencia de radiación y se varía la intensidad del campo aplicado, en cierto valor de intensidad de campo la energía necesaria para invertir el núcleo coincide con el de la radiación y el núcleo absorbe la radiación proporcionada al sistema generando una señal en el espectro.



**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

La posición de las señales de NMR del núcleo activo pueden desplazarse dependiendo del ambiente químico, densidad electrónica alrededor del núcleo o interacciones con núcleos vecinos. El desplazamiento del núcleo activo queda determinado por su ambiente electrónico por lo que núcleos con ambientes distintos (no equivalentes) tienen desplazamientos químicos distintos. Por ejemplo, en espectroscopia ^1H NMR cada átomo de hidrógeno (núcleo activo) da por lo menos una señal, es decir, cada señal o banda en el espectro representa un tipo de protón. El espectro NMR del $\text{CH}_3\text{COOCH}_2\text{C}_6\text{H}_5$ mostrará una señal para los hidrógenos del grupo metilo, otra señal para los hidrógenos del grupo metileno y otra más que representa los hidrógenos del anillo aromático. [21]

NMR tiene un amplio campo de aplicación en el área farmacéutica ya que el espectro obtenido provee evidencia de la conformación molecular de un compuesto. La integración de la

señal es lineal y proporcional a la cantidad de átomos en el volumen de prueba y la altura de la señal es proporcional al número de núcleos de cada ambiente químico distinto. [44]

Como el espectro de NMR muestra la configuración o conformación del estado sólido, esta técnica es aplicable en la investigación de formas polimórficas; si un compuesto existe en dos o más formas polimórficas, cada una es conformacionalmente diferente y por lo menos uno de los núcleos estará situado en una geometría molecular distinta entre las estructuras polimórficas existentes. El núcleo no cambia en cuanto a enlaces entre átomos pero sí presenta un ambiente local distinto por lo que el polimorfismo puede inferirse de la diferencia en las frecuencias de resonancia para núcleos idénticos. [24]

La ventaja que ofrece esta técnica es que permite el estudio de formas sólidas no cristalinas o con bajo grado de cristalinidad que serían muestras no aptas para el análisis por difracción de rayos X. Además ni el tamaño ni la orientación de las partículas impactan en la intensidad de la señal en el espectro NMR. [44]

✓ Técnicas espectroscópicas de vibración. Las técnicas espectroscópicas IR y Raman pueden ser utilizadas en la identificación y cuantificación de sistemas polimórficos y pseudopolimórficos ya que la vibración de las moléculas puede modificarse para diferentes estructuras tridimensionales es potencialmente distinta. El análisis se ha perfeccionado para el estudio tanto de cristales sencillos como del material en polvo; las pruebas son de naturaleza no destructiva por lo que el material en estudio puede ser recuperado para otros análisis. Bajo ciertas condiciones permite un análisis cuantitativo; además, la información que provee complementa los datos obtenidos por otras técnicas. [24]

o Espectroscopia IR

La radiación infrarroja se encuentra entre las región visible y microondas e incluye radiaciones de longitud de onda entre 0.7 y 500 μm ; las bandas específicas se denotan por su frecuencia en cm^{-1} . La región IR suele dividirse en región cercana, media y lejana y el intervalo

espectral de mayor uso es la región media (200 cm^{-1} a 4000 cm^{-1}). Al hacer incidir radiación IR sobre una muestra, la molécula debe sufrir un cambio neto en el momento dipolar y sólo bajo estas circunstancias el campo eléctrico de la radiación puede interactuar con la molécula; las moléculas absorben esta radiación dando como resultado transiciones de energía que producen cambios en la amplitud de alguno de los movimientos que normalmente se presentan en la molécula (vibración, rotación, flexión y torsión). [21, 24, 41, 45]

Las bandas que forman el espectro de un compuesto orgánico permiten establecer su identidad y proveen información sobre los grupos funcionales de la molécula. Un grupo funcional da origen a bandas de absorción características, por ejemplo un grupo de alcoholes (-OH) absorbe fuertemente a $3200 - 3600\text{ cm}^{-1}$; el grupo cetónico (C=O) absorbe a 1710 cm^{-1} , etc. Incluso se ha identificado una región del espectro que se denomina región dactiloscópica ($1300 - 650\text{ cm}^{-1}$) en donde aparecen desplazamientos marcadamente influenciados por la estructura completa de la molécula. [24, 45]

La interpretación del espectro de IR no es sencilla ya que ciertas bandas pueden estar enmascaradas o desplazadas por la manifestación de características estructurales como atracción de electrones por un sustituyente vecino, conjugación, tensión angular o de van der Waals, puentes de hidrógeno, etc. [46]

Esta técnica se aplica al estudio del polimorfismo cuando de la muestra en estado sólido se pueden identificar desplazamientos en las bandas debidos a las diferencias en la vecindad de los átomos cuando la conformación cristalina es distinta. [24]

o Espectroscopia Raman.

Un espectro Raman se obtienen al irradiar una muestra con una fuente de radiación monocromática visible o IR. Cuando las moléculas dispersan la luz monocromática se observa que una pequeña parte de la luz dispersada tiene una frecuencia diferente a la de la luz irradiante, a lo que se le conoce como efecto Raman. Este efecto se produce cuando un haz de luz monocromática

intensa pasa a través de una muestra en donde las moléculas pueden modificar su polarización al vibrar. La magnitud de los desplazamientos Raman es independiente de la longitud de onda de excitación, y en general la excitación se realiza con radiación cuya longitud de onda está muy alejada de los picos de absorción del analito. [41, 45]

Los espectros Raman proveen información complementaria a la información dada por el espectro IR. Las vibraciones que son activas en Raman pueden ser inactivas en IR, como las moléculas diatómicas homonucleares. La actividad Raman tiende a ser una función del carácter covalente de los enlaces mientras que las características IR intensas son indicativas de segmentos polares. [45, 47]

Su aplicación en el estudio del polimorfismo tiene un fundamento similar que con la espectroscopia IR ya que las diferencias estructurales en un sólido determinan los desplazamientos que tienen lugar en los espectros.

Una de las mayores ventajas de la espectroscopia Raman es la posibilidad de analizar muestras en ambientes acuosos; el agua muestra tres picos de baja intensidad en el espectro Raman mientras que por IR mostraría una interferencia o ruido que se superpondría a las demás señales. Además, se pueden utilizar celdas de vidrio o de cuarzo, evitando el inconveniente de trabajar con ventanas de cloruro de sodio u otros materiales inestables en la atmósfera. [41, 47]

5.6 Propiedades funcionales

Uno de los objetivos en el desarrollo de un medicamento es diseñar un producto que pueda ser fabricado a nivel industrial y susceptible de ser validado. Por ello, además de la necesidad de evaluar propiedades físicas y químicas del fármaco, un estudio de preformulación debe involucrar también el estudio de aquellas propiedades que influyen en los procesos de fabricación, y son particularmente importantes cuando el principio activo constituye la mayor proporción en la formulación final. [2]

5.6.1 Densidad

La densidad se expresa comúnmente en g/cm^3 y se obtiene de la relación entre la masa de una sustancia y el volumen que ésta ocupa. Como depende del arreglo de las moléculas, varía con el grado de cristalinidad del sólido. La densidad del sólido puede asumir distintos valores según el método para medir el volumen ocupado por la muestra. [49]

- densidad verdadera: se obtiene de dividir la masa de la muestra entre el volumen real ocupado por ésta. Ayuda en la elección de excipientes ya que la distribución de las densidades de los diferentes componentes en una mezcla, , junto con la distribución de tamaño y forma de las partículas, es una de las principales características que causan segregación de mezclas, fenómeno que representa la mayor causa de fluctuaciones o variaciones en la homogeneidad o uniformidad de contenido en la mezcla. [27]

En la técnica empleada para su determinación se debe asegurar que los espacios entre las partículas se eliminan completamente, generalmente por medio de un gas o de un líquido.

- Picnómetro de gases. Se obtiene mejor precisión en las determinaciones, sobre todo con respecto al uso del picnómetro de líquidos. Suele utilizarse como medio gaseoso aire, helio, nitrógeno, etc. [49, 50]
- Picnómetro de líquidos. Se ha reportado que puede emplearse en la determinación de la densidad de sólidos siempre y cuando se consideren los cuidados para realizar la técnica y se tome en cuenta que generalmente se obtienen coeficientes de variación altos si se compara con el picnómetro de gases.

Para aplicar esta técnica el sólido debe ser insoluble en el líquido elegido, el cual debe mojar perfectamente al sólido de manera que penetre en todos los espacios vacíos. Se emplea un baño de ultrasonido para eliminar burbujas de aire y se ha observado que los tiempos de sonicación cortos y el tamaño de la muestra afectan los resultados; sin embargo después de 8 min según lo reportado los resultados son independientes de las condiciones experimentales. [50]

- Mercurio. Elimina bastante bien los espacios vacíos entre las partículas; sin embargo algunos poros en las partículas no pueden ser penetrados por este líquido por lo que el volumen medido será ligeramente mayor al real [49]
- Técnica de suspensión. Se consume mayor tiempo en comparación con el uso del picnómetro de líquidos y su mayor limitante es la elección del líquido adecuado con base en su densidad, volatilidad, estabilidad y toxicidad. [50]

Para esta técnica se reportan dos metodologías, ambas basadas en la deducción de la densidad del sólido conociendo la densidad del líquido en el que la cantidad de muestra sólida se mantiene suspendida:

- a) Un determinado líquido, por ejemplo el CCl_4 , se calienta lentamente entre 20° y 70°C hasta que se encuentra la temperatura a la cual las partículas del sólido se suspenden en el centro del líquido; una vez definida la temperatura se determina cual es la densidad del CCl_4 a esa temperatura que corresponde entonces a la densidad de la muestra. [30]
- b) La muestra se adiciona a una mezcla de líquidos miscibles y que no disuelvan al sólido en estudio. Uno de los líquidos debe tener una densidad ligeramente menor al sólido y el otro una densidad ligeramente mayor para cubrir el rango en el que puede encontrarse la muestra.

La composición de la mezcla de líquidos se modifica hasta que las partículas del sólido permanezcan suspendidas. Posteriormente se determina la densidad de la mezcla que corresponderá a la densidad del sólido evaluado. [50]

- Densidad aparente: se determina con base en el volumen que ocupa dicha muestra sin influir en los espacios que existen entre las partículas, es decir, se permite el libre acomodo de las partículas al tomar la lectura de volumen del polvo.

- o **Densidad compactada:** se obtiene considerando el volumen que ocupa la muestra luego de promover su compactación al someter el contenedor de la muestra a vibraciones que hacen que las partículas vayan cerrando espacios entre ellas. No es necesario aplicar una fuerza de compresión.

Tanto la densidad aparente como la densidad compactada están influenciadas por el tamaño y la forma de las partículas debido a que estas propiedades determinan los espacios que existirán entre ellas. Conociendo la densidad aparente podemos calcular el tamaño adecuado de los contenedores, mezcladores o el tamaño de una cápsula; mientras que las relaciones establecidas entre la densidad aparente y compactada pueden, como se verá más adelante, dar una idea del flujo del polvo.

Para determinar densidad aparente se puede utilizar el aparato de Scott. Este aparato consiste de una malla por la cual pasa la muestra y ayuda a desintegrar aglomerados; la muestra pasa a través de unos baffles que hacen caer al polvo en forma de cascada hasta un cilindro calibrado a un volumen específico. Se calcula directamente la densidad aparente por la relación [52]:

$$\text{Densidad aparente} = \frac{m \quad (\text{peso de la muestra})}{V \quad (\text{volumen del cilindro})}$$

Otro método comúnmente empleado es por medio de una probeta graduada; ésta se tara previamente y se toma la lectura del peso exacto de la muestra adicionada además del volumen ocupado por el polvo. Al vaciar el polvo debe caer en forma de cascada y se debe evitar agitar o mover de alguna manera el polvo para que no se compacte.

Posteriormente se promueve la compactación del polvo por medio del golpeteo de la probeta ya sea manual (contra la mesa) o por medio de un densímetro; con esta segunda lectura de volumen se calcula la densidad compactada. La cantidad de muestra, la capacidad de la probeta, el número de

golpeteos y el mecanismo en que estos se realizan para promover la compactación son condiciones experimentales que deben estandarizarse. [19]

5.6.2 Porosidad

La porosidad es una característica de los polvos y se debe al arreglo entre las partículas por la presencia de distintos tamaños, formas irregulares e interacciones electrostáticas. [12] Se define como la proporción de volumen de aire o volumen vacío entre las partículas en una muestra de polvo con respecto al volumen total y se calcula a partir de una relación entre las densidades aparente (ρ') y verdadera (ρ); se expresa en porcentaje [28]:

$$\varepsilon = 1 - (\rho' / \rho) \times 100$$

5.6.3 Reología

Las propiedades de flujo de polvos son críticas para muchas operaciones; un buen flujo asegura un mezclado eficiente y una uniformidad de peso aceptable. Cuando trabajamos con un polvo cohesivo, éste no fluye fácilmente y el mezclado y segregación son contrarrestados por interacciones entre partículas mediadas por fuerzas de van der Waals, fuerzas electrostáticas, puentes de hidrógeno, etc. que son responsables de la cohesión y adhesión del polvo. [27]

El tamaño y la forma de las partículas son dos de los principales factores que afectan el flujo de un polvo. Por un lado, entre más se acerque la partícula a una forma esférica su flujo es mejor; de hecho los cristales aciculares exhiben un flujo pobre. En cuanto al tamaño, partículas pequeñas son más cohesivas porque se tiene mayor área de contacto; la fuerza cohesiva entre las partículas por debajo de un cierto diámetro se vuelve más fuerte que la fuerza de gravitación y limita la libre caída de las partículas [2, 28]. También los materiales con baja densidad y aquellos que generan cargas electrostáticas exhiben un flujo pobre. [2]

Así, desde la etapa de preformulación se puede identificar si el polvo presenta un flujo pobre y se podrán tomar decisiones en cuanto a la elección de ciertos excipientes como lubricantes o deslizantes, o recomendar métodos de fabricación como una granulación vía húmeda o una precompresión. [2]

Se encuentran reportados algunos parámetros que permiten caracterizar el flujo de un polvo y obtener valores para comparar muestras. Regularmente, los parámetros que se determinan son el ángulo de reposo, la velocidad de flujo, el índice de Carr o índice de compresibilidad, y el índice de Hausner.

○ Ángulo de reposo.

Es una medida relativa de la fricción y cohesión de las partículas en el polvo [13] Entre mayor es la fuerza cohesiva entre las partículas mayor será este ángulo. [28]

Existen varios métodos reportados para llevar a cabo la determinación. Básicamente se permite que el polvo se acomode en forma de un montón apilado cónico que permanece estático. Generalmente se deja caer desde un embudo puesto a una altura fija de una superficie plana de manera que sólo la gravedad actúe en él.

Otra técnica implica mantener en un contenedor o cilindro cierta cantidad de polvo que debe reposar sobre la superficie plana (fig. a) de tal manera que cuando se retire el cilindro el polvo forme libremente la estructura cónica (fig. b) [13]:

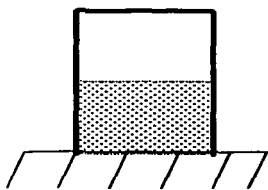


Fig. a

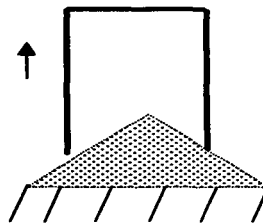
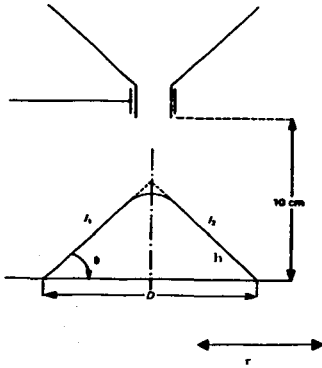


Fig. b

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

El ángulo formado entre la base sobre la que cae el polvo (plano horizontal) y una de las aristas del cono se le conoce como ángulo de reposo (θ). Generalmente varía entre 25 y 45° y los valores más bajos indican un mejor flujo del polvo. [2, 19]



Relación entre el ángulo de reposo y el flujo del polvo

Ángulo de reposo (θ)	Flujo
< 25	Excelente
25-30	Bueno
30-40	Aceptable
> 40	Pobre

TESIS CON FALLA DE ORIGEN

Para calcular el ángulo de reposo se pueden emplear dos fórmulas:

$$\theta = \arccos [D / (l_1 + l_2)] \quad \text{o bien} \quad \theta = \arctan (h / r)$$

o Velocidad de flujo.

En esta prueba se toma el tiempo que tarda en pasar una cantidad de polvo por el orificio de un embudo. La única fuerza que influye en la caída del polvo es la gravedad. La velocidad de flujo a través de un orificio depende del diámetro de este orificio y de la longitud del brazo del embudo por lo que son medidas que deben estandarizarse para evitar variaciones debidas a la técnica. [19] Regularmente se lleva a cabo a la par de la prueba de ángulo de reposo, así que la distancia del brazo del embudo al plano horizontal y la cantidad de muestra también están estandarizados.

o Índice de Carr.

El índice de Carr es un parámetro empírico muy útil para inferir el flujo del polvo a partir de la relación entre densidad compactada y la densidad aparente del polvo. [19]

$$\% \text{ compresibilidad} = \frac{\rho \text{ compactada} - \rho \text{ aparente}}{\rho \text{ compactada}} \times 100$$

Interpretación del índice de Carr para el flujo de polvos

Índice de Carr (%)	Flujo
5-15	Excelente
12-16	Bueno
18-21	Aceptable
23-35	Pobre
33-38	Muy pobre
> 40	Mucho muy pobre

TESIS CON FALLA DE ORIGEN

o Radio de Hausner

Al igual que el índice de Carr, se basa en las densidades aparente y compactada del polvo para proporcionar una relación empírica con el flujo [19]:

Radio de Hausner = $\rho \text{ compactada} / \rho \text{ aparente}$; valores < 1.25 son indicativos de buen flujo
valores > 1.5 indican flujo pobre

5.6.4 Propiedades de Compresión

Una tableta es una de las formas farmacéuticas sólidas más comunes de desarrollar y en general consiste en una mezcla de polvos sometidos a un proceso de compresión para producir un cuerpo rígido.

Posiblemente el factor más significativo en un proceso de tableteado radica en la necesidad de producir tabletas con un peso uniforme por medio de la alimentación de volúmenes constantes del material homogéneo a las cavidades donde se comprime, además de la obtención de un comprimido de suficiente dureza como para soportar la manipulación durante los procesos siguientes (por ejemplo el acondicionamiento) pero también de una dureza tal que le permita la liberación del fármaco al tiempo y sitio previstos. [18] Estos requerimientos implican ciertas demandas en el polvo o granulado, como un buen flujo, capacidad de deformarse o que el polvo no se adhiera a las superficies metálicas.

En el proceso de compresión se ejerce una presión sobre una cantidad apropiada de material contenido en una cavidad por medio de dos punzones; la fuerza ejercida permite la formación de un sólido que posteriormente se expulsa dando lugar a una tableta [13]. La capacidad de un polvo para formar compactos con características aceptables está determinada por la compresibilidad y la compactabilidad de cada componente. Compresibilidad se define como la capacidad del polvo de reducir su volumen o, de manera más simple, de disminuir los espacios vacíos entre las partículas. La compactabilidad, por otro lado, es la capacidad del material de formar un comprimido por la acción de una fuerza específica actuando sobre él. [2]

En una tableteadora, los gránulos fluyen hacia las cavidades sufriendo cierta compactación por la propia vibración del equipo. Durante el proceso de compresión hay primero un reacomodo de las partículas o gránulos dentro de esa cavidad mientras los punzones empiezan a ejercer presión, posteriormente hay una deformación del material y se obtiene el comprimido. [28]

Si después de que es liberada la fuerza, la deformación del material desaparece completamente (regresa a su forma original) se trata de una deformación de tipo elástica. [13]

Cuando un material es capaz de mantener esa deformación de forma permanente se trata de un comportamiento plástico. [19]

En general, en un material predomina ya sea una deformación plástica, una deformación elástica o la fragmentación del material tras la aplicación de la fuerza de compresión [13].

Una buena dureza en una tableta se logra cuando se presentan suficientes interacciones entre las partículas que mantengan al material comprimido. Si un material sufren una extensa fragmentación está generando nuevas áreas de contacto y puede formar compactos de alta dureza cuando las fuerzas intermoleculares son lo suficientemente fuertes o aún si son más débiles pero es mayor el número de zonas de contacto. Aunado a esto se debe presentar un comportamiento elástico pobre para que el comprimido mantenga la deformación. [24]

En un material que exhibe una extensa deformación plástica, como sucede con muchos aglutinantes amorfos, la fuerza del comprimido se debe probablemente a un número mucho mayor de interacciones, aún siendo éstas débiles. También materiales con una superficie de textura rugosa son capaces de formar un número relativamente grande de áreas de contacto. [24]

De hecho los excipientes usados para mejorar las propiedades de compresión de una formulación lo hacen proporcionando una mayor área de contacto ya sea por una extensa fragmentación, una buena deformación plástica o por una superficie rugosa importante. La celulosa microcristalina es un buen ejemplo de material que presenta una superficie de textura rugosa y una buena deformación plástica que le hacen ser un material que genera compactos de alta dureza. [24]

Si la dosis del fármaco es pequeña no impactará tanto en las propiedades de compresión de la formulación final ya que los excipientes dominarán el comportamiento de la mezcla durante la compresión. [19] De ser necesario, se pueden conocer las propiedades de compresión de un fármaco (elástico, plástico o fragmentable) comprimiendo 3 muestras a las siguientes condiciones (tabla 5d):

Tabla 5d. Condiciones de prueba para evaluar propiedades de compresión de un fármaco.

Muestra: 500mg fármaco + 1% estearato de magnesio	Condiciones		
	A	B	C
Tiempo de mezclado	5 min	5 min	30 min
Fuerza de compresión	1 ton	1 ton	1 ton
Tiempo de compresión	2 s	30 s	2 s
Almacenamiento (tiempo de recuperación)	24 h	24 h	24 h

Con la determinación de la dureza de los comprimidos obtenidos y la descripción de su apariencia podemos deducir el tipo de deformación que sufren según los siguientes resultados (tabla 5e):

Tabla 5e. Resultados de la prueba para evaluar las propiedades de compresión de un fármaco.

Dureza	Comportamiento
$C < A < B$	Deformación Plástica
$A = B = C$	Fragmentación
A: se lamina B: probablemente se mantenga la integridad del comprimido pero será muy débil C: se lamina	Deformación Elástica

Aunque un material presente un comportamiento plástico, el uso incorrecto de un lubricante al adicionarse en mayor cantidad de la necesaria o exceder los tiempos de mezclado, generan uniones más débiles entre las partículas y se obtiene menor dureza. De la misma manera, al incrementar el tiempo en que se aplica la fuerza de compresión se incrementan las interacciones entre las partículas y la dureza incrementa también. Si en el material predomina la fragmentación, ni la presencia de lubricante y el tiempo de mezclado o el tiempo de compresión afectarán la dureza de la tableta. [19]

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

Cuando se ha identificado el tipo de comportamiento del fármaco en el proceso de compresión y se acepta que por la dosis manejada se tendrá un impacto en las características finales se define entonces qué tipo de excipientes se deben elegir así como el proceso requerido para lograr comprimidos con las características deseadas.

5.6.5 Adhesión

Las partículas en un polvo además de estar sujetas a interacciones entre las superficies del mismo material (fuerzas de cohesión) están sujetas a interacciones entre superficies de distintos materiales (fuerzas de adhesión) [67] como es el caso de las interacciones entre las partículas de un polvo y las superficies metálicas de equipos como mezcladores, tolvas, punzones, etc. Tales interacciones estarán determinadas por características como tamaño y forma de la partícula, humedad al equilibrio, grado de cristalinidad, etc.

El grado de adhesión generalmente se determina para evaluar la efectividad de lubricantes, proporciones, tiempo de mezclado, etc. y básicamente se contemplan tres formas de obtener una medida de este grado de adhesión: a) por medio de la medición de la fuerza sobre las paredes de la cavidad donde se comprime (fuerza residual); b) por medio de la medición de la fuerza necesaria para expulsar una tableta de esta cavidad (fuerza de expulsión): entre mayor es la adhesión del polvo mayor será la fricción y, por lo tanto, la resistencia al momento de la expulsión; c) por inspección visual de los punzones o extracción del material adherido a ellos. [67, 68]

Un polvo muy adhesivo genera serios problemas durante la fabricación e impacta en la calidad del producto. Un ejemplo muy claro es la variación de peso y dureza en comprimidos fabricados a partir de polvos muy finos que se adhieren a punzones y matriz de la tableteadora; conforme avanza el proceso se va engrosando la capa de partículas adheridas a las superficies metálicas aumentando la fricción y haciendo que se modifique el peso y dureza que se habían ajustado al inicio además de forzar la maquinaria de la tableteadora.

Por lo anterior se ha visto la necesidad de implementar una prueba que ayude a identificar desde la etapa de preformulación el grado de adhesión del polvo y poder diseñar la estrategia con la

que se contrarreste este problema, ya sea modificando características del polvo o seleccionando el lubricante o antiadherente adecuado.

A continuación se plantea una propuesta para montar una prueba que ayude en la determinación del grado de adhesión de un polvo así como los factores a controlar.

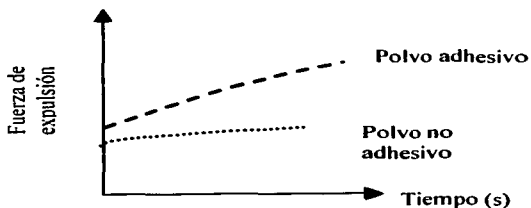
o Prueba de adhesión

Para implementar una prueba que ayude a determinar el grado de adhesión es necesario tanto elegir el parámetro de medición así como identificar los factores que deben estandarizarse para hacer los resultados reproducibles y comparables.

Como ya hemos dicho, se puede relacionar el grado de adhesión de un polvo con la fuerza de expulsión de la tableta; sin embargo es difícil establecer una relación directa entre este parámetro y el grado de adhesión ya que el resultado se vería influenciado por las propiedades de compresión del polvo, la fuerza de compresión aplicada y el tamaño y forma del comprimido.

Para evitar que las propiedades de compresión del polvo de prueba impactaran en el resultado de grado de adhesión de dicho polvo se sugiere que, al montar la prueba se mezcle el polvo de prueba con un diluyente de buenas propiedades de compresión como una celulosa microcristalina (o una mezcla de diluyente + lubricante fija).

Por otro lado tomar un valor puntual no sería muy reproducible ya que conforme avanza el proceso las partículas se van acumulando en las superficies provocando que para los comprimidos finales la fuerza de expulsión sea mayor a la de los comprimidos iniciales. Por ello sería más adecuado construir una gráfica fuerza de expulsión vs. tiempo; lo que se espera es que para un polvo adhesivo la fuerza de expulsión se incremente conforme transcurre el tiempo del proceso mientras que con un polvo no adhesivo prácticamente se observaría una meseta:



Por lo anterior, la prueba básicamente consistiría en formar mezclas del polvo de prueba con un diluyente (o mezcla diluyente-lubricante fija) preestablecido en diferentes proporciones. Estas mezclas se comprimen en una tableteadora instrumentada de manera que podamos mantener fuerza de compresión, tamaño y forma del comprimido constantes; se mide la fuerza de expulsión a intervalos de tiempo fijos y aquella mezcla en la que se observe el comportamiento de un polvo no adhesivo (cuando la fuerza de expulsión es prácticamente constante) se toma para correlacionar con el grado de adhesión del polvo. Así, a mayor factor de dilución (mayor cantidad de diluyente en relación al polvo de prueba), el polvo tendría un mayor grado de adhesión y viceversa.

Seguramente tras la evaluación de diferentes polvos podemos encontrar una relación empírica y construir una escala para clasificar el factor de dilución según el grado de adhesión. La escala podría quedar como sigue:

Tabla 5f. Relación empírica entre el factor de dilución de un polvo y el grado de adhesión.

Factor de dilución	Grado de adhesión	Consideraciones
1: 0.5	No adhesivo	Sin problemas
1:1	Poco adhesivo	Evaluación de lubricantes y antiadherentes, proporciones, tiempos de mezclado, etc.
1:1.5		
1:2	Moderadamente adhesivo	Cambios en características del polvo: tamaño de partícula, humedad residual, etc.
1:2.5	Muy adhesivo	Serios problemas en la fabricación
1:3		

5.7 Higroscopicidad

La humedad a la que está expuesto un sólido juega un papel clave en la estabilidad física y química de éste porque afecta desde la velocidad de disolución, cambios polimórficos, interacción entre componentes en una mezcla y la degradación química, como la susceptibilidad a hidrólisis, hasta propiedades como flujo, compactación, adherencia y cohesión entre partículas. [55-58]

Para minimizar posibles cambios físicos y químicos y, más aún, para anticiparse a ellos, se requiere conocer el fenómeno de captación de agua y cómo este evento influye en las cualidades finales del producto. [55] Por lo tanto, los estudios de preformulación en este rubro proporcionarán las bases para la selección adecuada de excipientes, procesos de fabricación, condiciones ambientales y de manipulación del sólido, material de empaque y el establecimiento de especificaciones. [19, 59]

Con base en numerosos estudios en este rubro, se sabe que el agua puede interactuar con un sólido básicamente por cuatro mecanismos [58]:

- **Condensación capilar**. Se observa generalmente en sólidos que presentan ciertos espacios en sus superficies que, a valores realmente bajos de humedad relativa, permiten la oclusión de moléculas de agua. [58]
- **Delicuescencia**. Es la adsorción de vapor de agua de la atmósfera por un sólido cristalino hasta que dicho cristal eventualmente se disuelve a sí mismo formando una solución saturada. [43]
- **Formación de hidratos**. Las moléculas de agua forman parte de la estructura cristalina del sólido dando lugar a hidratos. Estas moléculas tienen un grado de unión que no les permite estar disponibles para interactuar con otras especies. Es decir, el agua está retenida en una relación estequiométrica y con un patrón definido en la red cristalina [56]
- **Adsorción de vapor de agua en la interface sólido – aire**. El agua, como molécula polar, interactúa con moléculas polares en la superficie del sólido. La fuerza de las interacciones

entre el agua y estas moléculas así como el número de éstas, determinan las condiciones en las que se forma una capa en la superficie del sólido. Esta adsorción es generalmente reversible por cambios en la temperatura o la humedad relativa por lo que se les considera moléculas móviles o libres; la cantidad de moléculas de agua libres determinan la sensibilidad del sólido a la humedad del ambiente, [56, 58] por lo que será el punto en el que nos enfocaremos.

Un sólido que es soluble o parcialmente soluble en agua capta humedad formando una capa de moléculas de agua en su superficie y, eventualmente, formará una solución saturada. La condensación de agua ocurre mientras la presión de vapor de agua en la atmósfera es mayor que la presión de vapor de agua en la solución saturada. La velocidad de captación de agua es proporcional al gradiente entre ambas presiones por lo que depende de la temperatura y humedad relativa en la atmósfera; así mismo, es directamente proporcional al área superficial expuesta. [28]

Generalmente para evaluar la captación de humedad y poder relacionar dicho fenómeno con los efectos que produce se determina la higroscopicidad del compuesto; es una propiedad intrínseca de cada estructura química o de series de compuestos y se entiende como la capacidad y velocidad de captar humedad bajo condiciones ambientales definidas. No existe una definición específica porque involucra tanto aspectos termodinámicos como cinéticos. [60, 61] Algunos autores (Callahan et.al.) clasifican el grado de higroscopicidad en 4 clases [19] (Figura 1):

Clase 1. No higroscópico: no hay un incremento de humedad a humedad relativa por debajo de 90%. El incremento de contenido de humedad después de almacenar la muestra por una semana arriba de 90% H.R. es menos del 20%.

Clase 2. Poco higroscópico: no hay un incremento de humedad a humedad relativa por debajo de 80%. El incremento de contenido de humedad después de almacenar la muestra por una semana arriba de 80% H.R. es menos del 40%.

Clase 3. Moderadamente higroscópico: el incremento en el contenido de humedad no es mayor al 5% al almacenar la muestra a humedades relativas menores de 60%. El incremento en el contenido de humedad después de almacenar la muestra por una semana arriba de 80% H.R. es menor al 50%.

Clase 4. Muy higroscópico: ocurre un incremento en el contenido de humedad a humedades relativas de 40% a 50%. El incremento arriba del 90% H.R. excede el 30%.

Deliquescente. Toma libremente humedad del ambiente en una humedad relativa por arriba de un punto crítico, específico y bien definido.

Eflorescente. Pierde agua para formar un hidrato de menor número de moléculas de agua o se convierte en sustancia anhidra.

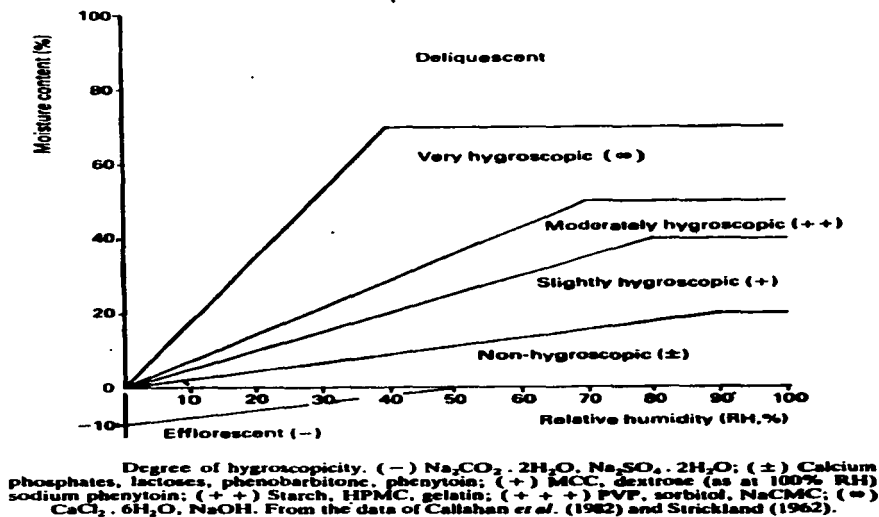


Fig. 1

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Para evaluar higroscopicidad se consideran parámetros como la humedad relativa crítica (HRo), contenido de humedad al equilibrio (Heq) y velocidad de captación de humedad.

La humedad relativa crítica (HRo) es el %HR en el que el gradiente entre la presión de vapor de agua en la atmósfera y la presión de vapor de agua en la solución saturada en la superficie del material expuesto se vuelve cero, es decir, las presiones se igualan y no hay adsorción de humedad. Por ejemplo, si el HRo de un fármaco "A" es 30% HR y se almacena por debajo o en condiciones de 30% HR no se observará adsorción de humedad; si por el contrario se almacena a humedades relativas mayores de 30% adsorberá agua del ambiente a una velocidad que depende del %HR y la temperatura. La humedad de equilibrio (Heq) es, en cambio, el contenido de humedad de un material que permanece constante a una humedad relativa y temperatura definidas.

Para algunas sustancias la solubilidad en medio acuoso puede estar relacionado con el grado de higroscopicidad del material, por ejemplo el caso de la barbitona comparándola con la barbitona sódica. Sin embargo no es un hecho generalizable (Tabla 5g) [19]:

Tabla 5g. Comparación entre la solubilidad en agua de un fármaco y su higroscopicidad.

Fármaco	Solubilidad en agua (mg/mL)	Higroscopicidad (%H ₂ O a HR%)
Cloranfenicol	2.5	< 0.5%
Hidroquinona	71.4	No higroscópico
Barbitona	6.2	< 0.5%
Barbitona sódica	200.0	8.0% a 100% HR

Por otro lado, para sustancias hidrofóbicas se lleva a cabo una adsorción de humedad en la superficie de las partículas pero no hay una disolución del compuesto en dicha capa. (Tabla 5h) [11, 61]:

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

Tabla 5h. Comparación entre la solubilidad en agua de un compuesto hidrofóbico y su higroscopicidad.

Compuesto	Solubilidad en agua (mg/mL)	Higroscopicidad (%H ₂ O a HR%)
Crospovidona	Prácticamente insoluble	Contenido máx. de humedad 60%
Dióxido de silicio coloidal	Prácticamente insoluble	80% Heq a 100% HR

Para evaluar la higroscopicidad de un material es necesario conocer las técnicas para mantener el control de %HR al que la muestra va a ser expuesta. Una de las técnicas es el uso de soluciones salinas saturadas. Una solución salina saturada, cuando se mantiene en un contenedor cerrado y se mantiene a temperatura constante provee una humedad constante al sistema que es igual al valor de HR₀ de la sal a una temperatura definida. (Tabla 5i) [57, 61]

Tabla 5i. %HR crítica de solución salinas saturadas a temperatura constante.

Sal	% Humedad relativa crítica			
	Temperatura (°C)			
	25	35	45	50
LiCl	11.3	11.2	11.2	11.1
CH ₃ COOK	21.6	21.6	21.5	21.5
MgBr ₂	30.7	30.2	29.8	29.7
CrO ₃	40.0	44.8	45.2	45.4
NaI	38.2	37.4	31.0	29.2
Mg(NO ₃) ₂	52.8	50.0	47.1	45.5
NaBr	57.5	54.0	52.0	50.9
NaCl	75.3	74.8	74.7	74.7
Li ₂ SO ₄	87.8	87.5	88.0	88.3
KNO ₃	93.7	90.8	87.0	84.8
K ₂ SO ₄	97.3	96.7	96.2	95.8

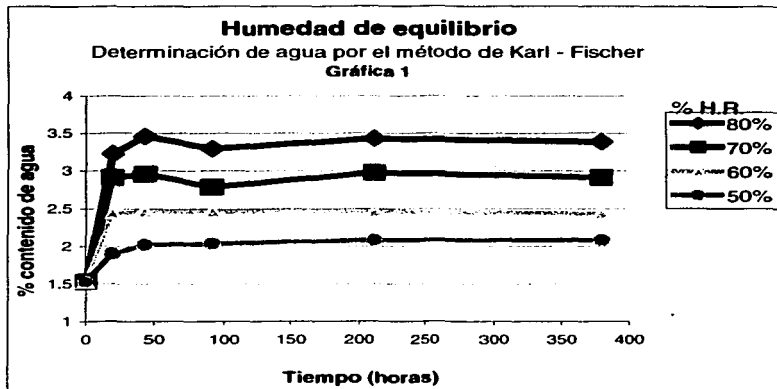
TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

De la misma forma las soluciones acuosas de ácido sulfúrico proveen también una humedad relativa constante en un sistema cerrado, por ejemplo (Tabla 5j) [62]:

Tabla 5j. % HR de soluciones de ácido sulfúrico con respecto a su densidad.

Densidad de la solución	% Humedad relativa
1.00	100.0
1.10	93.9
1.20	80.5
1.25	70.4
1.30	10.1

Para desarrollar el modelo de captación de humedad, se expone al compuesto a un ambiente de %HR controlada y se determina la ganancia de peso de la muestra o la cantidad de humedad ganada en función del tiempo. Si representamos gráficamente la relación entre estas dos variables se observa una meseta cuando el material ha alcanzado el equilibrio (Gráfica 1). [28, 57]



**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

Determinando la humedad de equilibrio de cada compuesto a T y %HR específicas puede predecirse la H eq en una mezcla de componentes ya que la Heq de una formulación depende directamente de la Heq de cada uno de los componentes y de la proporción en la que se encuentren. De esta manera se predice el comportamiento de adsorción o desorción de agua en el producto (Tabla 5k).

$$W_{mezcla} = \Sigma \{ (W_a m_a) + (W_b m_b) + \dots \}$$

donde: W_{mezcla} = Contenido de agua en la mezcla

W_a = Contenido de agua del componente individual a %HR y temperatura específicas

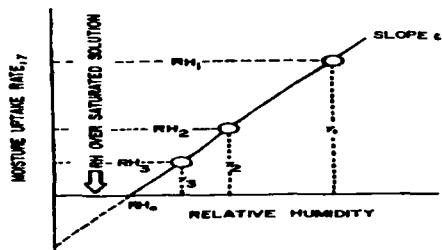
m_a = Fracción en peso del componente en la mezcla

Tabla 5k. Comparación del %H eq reportado y determinado experimentalmente para 5 componentes distintos en una formulación:

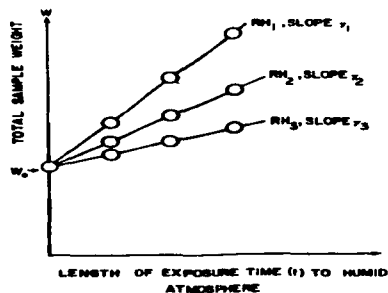
% HUMEDAD DE EQUILIBRIO									
Componente	% HR	50%		60%		70%		80%	
	% w/w (m)	Heq reportada	Heq* m	Heq reportada	Heq* m	Heq reportada	Heq* m	Heq reportada	Heq* m
A	28.83%	2.00	0.58	4.20	1.21	4.20	1.21	5.40	1.56
B	3.00%	32.00	0.96	32.00	0.96	37.00	1.11	38.00	1.14
C	0.25%	10.00	0.03	10.00	0.03	10.00	0.03	20.00	0.05
D	1.25%	14.00	0.18	15.00	0.19	15.00	0.19	22.00	0.28
E	66.67%	1.36	0.90	10.31	6.87	11.77	7.85	13.25	8.83
Heq calculada		2.6%		9.3%		9.3%		11.8%	
Heq experimental		3.8%		8.6%		10.3%		11.3%	

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

Si se toman los puntos de la curva que muestran una relación lineal y se obtiene la ecuación de la recta, su pendiente representa la velocidad de adsorción de humedad (Gráfica 2). La HRO se obtiene al graficar la velocidad de captación de humedad en función de %HR y la intersección de la recta con el eje de las abscisas representa la HRO del material en estudio (Gráfica 3). [28]



Gráfica 2



Gráfica 3

Al tiempo que se obtienen los datos necesarios para estudiar la higroscopicidad del material, se lleva también el monitoreo de cambios físicos o químicos en la muestra a los diferentes tiempos y %HR para relacionar esta propiedad con efectos observables en el material.

El monitoreo de la captación de humedad se puede realizar por varios métodos analíticos como son la granulometría, la titulación de agua por Karl Fischer, termogravimetría, cromatografía de gases, entre otras; en la USP se contempla también el método de destilación azeotrópica con tolueno. [63] La elección del método estará en función de algunas propiedades de la muestra, la cantidad de agua esperada e incluso la precisión deseada en el resultado.

✓ Titulación por Karl- Fischer. Es una determinación directa del contenido total de agua en la muestra sin discriminar entre moléculas libres o de cristalización; se basa en una reacción cuantitativa entre el agua y una solución anhídrica de dióxido de azufre y yoduro disueltos en piridina anhídrica y metanol. [63]

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Después de que el agua ha reaccionado con el yodo libre se produce en la solución un cambio de color, además de la posibilidad de detectar el punto final de la titulación utilizando un microamperímetro. Es indispensable que la titulación se lleve a cabo evitando la exposición con la humedad de la atmósfera. Generalmente para la determinación se emplea una cantidad de muestra conocida que se estime contiene de 10 a 250 mg de agua. [63]

La reproducibilidad en la determinación depende de factores como la concentración relativa de reactivos, naturaleza del disolvente, agitación, etc., por lo que para lograr la exactitud y precisión deseadas es necesario estandarizar la técnica, la cual está reportada en farmacopeas. [63]

Esta técnica permite obtener buena exactitud en la determinación de agua con un buen número de materiales, aunque en muchos casos se presentan reacciones secundarias que causan interferencia debido a las propiedades de óxido – reducción del yodo – yoduro involucrado en la reacción principal. [63]

✓ Destilación azeotrópica con tolueno. Este método se basa en la destilación por arrastre de vapor de agua contenida en una muestra bajo condiciones establecidas. La cantidad de muestra necesaria para realizar la determinación es la que se espera que contenga entre 2 y 4 mL de agua; el tubo que recibe el agua condensada tiene una escala graduada cada 0.1 mL y una capacidad de 5 mL. La técnica y el aparato para la determinación se describen en farmacopeas. [63]

✓ Titulación coulométrica. Se fundamenta en la reacción de Karl – Fischer pero el yoduro no es adicionado en forma de solución volumétrica sino que es producido en la solución por oxidación anódica. El yoduro producido inmediatamente reacciona con el agua presente en el compartimiento; cuando toda el agua del sistema ha sido consumida se genera un exceso de yoduro que es detectado eléctricamente indicando el punto final. Es necesario que los componentes sean compatibles para evitar reacciones secundarias. El uso de esta técnica predomina para sustancias con muy baja cantidad de agua (0.1% a 0.0001%). [63]

✓ Método gravimétrico. Este método monitorea la pérdida de peso por secado y está indicado en farmacopeas para determinación de materia volátil. Cuando el agua es el único componente volátil en la muestra se recomiendan los métodos de titulación o destilación enunciados. El análisis termogravimétrico involucra la determinación de masa de una muestra en función de la temperatura, tiempo de calentamiento o ambos. Empleado adecuadamente provee información más útil que la pérdida por secado a una temperatura fija. [64]

El inconveniente de estos métodos es que su uso estará restringido a sustancias que no se degraden a las temperaturas en que se presenta la pérdida de agua. Por ejemplo, en un estudio se demostró que el método de pérdida por secado a 105°C detectaba mayor cantidad de agua que llevándolo a cabo a 60°C en donde se llevaba a cabo un secado parcial de la muestra; además se encontró buena correlación con los resultados por titulación Karl – Fischer. Sin embargo por este método no se puede hacer la determinación de cantidad de agua en materiales que sufran algún tipo de degradación a estas temperaturas. [65]

✓ Calorimetría diferencial de barrido. Se ha visto que esta técnica puede mostrar en el termograma picos que representan una desolvatación, y el área bajo el pico representa la energía o calor requerido para dicho proceso. De ahí que se pueda asumir que esta medición cuantitativa del contenido de agua se correlacione con la energía de unión del agua con el sólido. La desventaja es que se trata de un método de difícil interpretación ya que los picos de otros eventos que ocurran a la vez de una desolvatación podrían superponerse, como cambios polimórficos, sublimación o descomposición, con lo cual no se obtendrían resultados confiables. [66]

5.8 Estabilidad

Los productos farmacéuticos deben mantener ya en el mercado, la apariencia y cualidades con que fueron desarrollados y mostrar una potencia no menor de 90% o 95% bajo las condiciones recomendadas de almacenamiento, durante un periodo definido de caducidad. [19] Los estudios de estabilidad en los medicamentos, en general tienen como finalidad comprobar el contenido de principio(s) activo(s) y confirmar la ausencia de cambios en la presentación de las formas

farmacéuticas durante su almacenamiento y transporte en un empaque y condiciones de almacenamiento determinadas por un periodo de tiempo establecido. [53]

Desde el punto de vista del desarrollo de medicamentos, los estudios de estabilidad no se circunscriben exclusivamente a la determinación de la fecha de caducidad sino que se tienen objetivos diferentes a lo largo de cada una de las etapas del desarrollo del producto. Por ejemplo, un estudio de estabilidad puede tener como propósito seleccionar el empaque primario más conveniente para una formulación propuesta; pueden ser también estudios a largo plazo con propósito de registro y se llevan a cabo usando lotes piloto con procedimiento de manufactura, fórmula y material de empaque definidos y criterios establecidos para ensayos de control de producto. [53]

Estos estudios a largo plazo confirman aspectos de estabilidad y permiten la determinación de la fecha de caducidad para la forma farmacéutica final. Sin embargo estos estudios son costosos y consumen mucho tiempo; en consecuencia los estudios de preformulación deben estar encaminados a lograr que estos estudios muestren la mayor probabilidad de éxito. [2]

Las pruebas de estabilidad en la etapa de preformulación tienen como objetivo identificar aquellos factores que pueden alterar la identidad del principio activo de manera que sea posible manipularlos y así mantener o mejorar la integridad del fármaco en la formulación. [2, 19] Con este tipo de evidencia será posible definir o recomendar condiciones de exposición, almacenamiento y manipulación de principio(s) activo(s), necesidades de empaque, excipientes, etc.

Factores como presencia de impurezas, humedad, temperatura, luz, oxígeno, pH en solución y estudios de compatibilidad principio activo-excipiente se evalúan por medio de un diseño adecuado que indique la influencia de cada factor por separado e interacciones que puedan potenciar ciertas reacciones. Por ejemplo, determinadas condiciones de temperatura y humedad pueden hacer que un material propenso a reaccionar con el oxígeno atmosférico reaccione en menor tiempo, o que la presencia de humedad genere un material termolábil. [2]

Cualquier investigación con respecto a estabilidad debe iniciar con el examen de la estructura química, que provee algunas indicaciones de la reactividad química por la presencia de grupos funcionales característicos. En general, los sólidos pueden degradarse como resultado de solvólisis, oxidación, fotólisis y pirrólysis. Por ejemplo ésteres, anillos lactámicos, y en menor grado amidas son susceptibles de solvólisis; la presencia de insaturaciones o centros ricos en electrones hacen a la molécula susceptible de reacciones por radicales libres y oxidación catalizada por luz. Teniendo en cuenta las posibles reacciones luego del análisis de la estructura química, se puede diseñar el estudio de estabilidad eligiendo las condiciones de estrés que permitan comprobar o retar dichas sospechas. [2]

También conviene considerar el estado cristalino del sólido; como regla general un material amorfo es menos estable que su cristal correspondiente. [2]

Los mecanismos de degradación en el estado sólido son difíciles de elucidar; conocer el mecanismo exacto de degradación es útil pero no es el objetivo de los estudios de estabilidad más bien están encaminados a identificar aquellos factores que pueden causar un cambio químico o físico que comprometa la identidad de las sustancias o el producto mismo. [2]

o Efecto de la temperatura

La temperatura ejerce un efecto claro sobre la estabilidad de los materiales al proporcionar mayor energía al sistema afectando la cinética de las reacciones. Generalmente un incremento de 10° C produce un incremento en la velocidad de la reacción 2 a 5 veces; sin embargo hay ocasiones en que no sólo la cinética sino el mecanismo de la reacción se ven alterados por la temperatura, por lo que se debe tener cuidado al emitir conclusiones. [19]

Las temperaturas más comúnmente usadas para los estudios de estabilidad son 30, 40, 50 y 60° C fijando las condiciones de %H R apropiadas. Se examinan las muestras monitoreando cambios físicos y químicos en periodos o intervalos de tiempo frecuentes y comparando con un control que usualmente se almacena a 5° C ó -20° C. Si no se observan cambios después de 30 días

en la muestra a 60° C el pronóstico es excelente. La evidencia se corrobora con las muestras almacenadas a menor temperatura pero por periodos más largos, por ejemplo, las muestras almacenadas a 5° C o a temperatura ambiente se siguen monitoreando hasta por 6 meses. [2]

Los datos obtenidos a temperaturas elevadas pueden ser extrapolados usando la ecuación de Arrhenius para determinar la velocidad de degradación a temperaturas menores. [2]

o Efecto de la luz

Cuando las moléculas son expuestas a radiación electromagnética absorben luz de longitudes de onda específicas causando un incremento en la energía del compuesto. Debido a esto puede presentarse una fotodegradación que depende de la intensidad y longitud de onda de la luz absorbida y usualmente está mediada por radicales libres. [19] Generalmente se observa en la muestra un oscurecimiento en la zona expuesta a la radiación; que en el mejor de los casos sólo representa un problema antiestético que puede enmascararse con el uso de colorantes. [2] Fármacos como el diazepam, dexametasona, sulfacetamida y doxiciclina son fotosensibles y prácticamente es obligatoria la protección de la luz por medio de un empaque adecuado. [19]

Para evaluar la fotosensibilidad se expone al fármaco a condiciones controladas de iluminación (400 y 900 ftc por 4 y 2 semanas respectivamente). Durante estos periodos las muestras deben ser examinadas frecuentemente para identificar cualquier cambio físico o químico, comparándose con los respectivos controles (muestras almacenadas bajo las mismas condiciones pero protegidas de la luz). [2]

o Oxidación

La luz, la presencia de metales y el oxígeno atmosférico son los factores principales que producen o catalizan oxidación en las sustancias, aunque compuestos que contienen en su estructura grupos sulfhidrilos son más susceptibles a la oxidación en presencia de humedad. Los productos de la oxidación generalmente son coloridos y terapéuticamente inactivos o tóxicos y la susceptibilidad

a la oxidación es un parámetro a evaluar dentro de los estudios de preformulación para no comprometer la apariencia, efectividad y seguridad del producto. [2, 19]

Cuando la reacción se debe al oxígeno molecular y es espontánea a la temperatura ambiente, se le conoce como auto oxidación. Derivados fenólicos, grasas y aceites son susceptibles a este tipo de oxidación así como algunos fármacos, por ejemplo el ácido ascórbico, cianocobalamina, heparina, morfina, penicilinas, tetraciclinas y muchas otras. [19]

Frecuentemente las reacciones de oxidación son vía radicales libres por lo que conviene incluir en la fórmula un antioxidante. Los antioxidantes típicos son sulfito de sodio, ácido ascórbico, tiosulfato de sodio, lecitina, etc. Un prerequisite para que la actividad del antioxidante sea efectiva en la formulación, es que dicho antioxidante esté en su forma reducida con respecto a la molécula del fármaco. También puede ser útil el uso de agentes quelantes cuando los iones metálicos presentes son los responsables de iniciar una reacción de oxidación. Ejemplos de estos agentes son la ferrocianida, EDTA y la etilendiamina. [19]

Para evaluar la sensibilidad a la oxidación se somete al fármaco a una atmósfera de alta tensión de oxígeno; usualmente una atmósfera de 40% O₂ permite una rápida evaluación; los resultados se comparan con aquellas muestras almacenadas bajo atmósferas inertes o ambiente. [2] Otra propuesta es promover la oxidación adicionando una solución al 0.3% de peróxido de hidrógeno y almacenando la muestra durante 24 horas a temperatura ambiente en contenedores cerrados. Puede evaluarse conjuntamente el efecto de la luz almacenando una de las muestras protegida de la luz y la otra exponiendo a una radiación conocida.

o Efecto de la humedad

En presencia de humedad, muchas sustancias pueden hidrolizarse, reaccionar con otras sustancias o hacerse más susceptibles a la oxidación. Los estudios de preformulación son útiles para determinar si el material debe ser protegido y almacenado en condiciones de baja humedad o si es posible emplear aglutinantes acuosos para la granulación. También ayuda a definir si se debe evitar

el uso de excipientes que adsorban humedad. [2] Por su importancia, este aspecto se estudia a detalle en el tema de higroscopicidad.

Por otro lado este estudio puede ser conducido investigando la estabilidad del fármaco bajo tres categorías [2]:

- a) Estabilidad del fármaco en estado sólido
- b) Estabilidad del fármaco en solución
- c) Compatibilidad del fármaco con excipientes

5.8.1 Estabilidad del fármaco en estado sólido

Las reacciones en estado sólido son en general lentas y es común realizar estos estudios bajo condiciones de estrés o pruebas de estabilidad acelerada que permiten disminuir el tiempo en que se llevarán a cabo las reacciones químicas o cambios físicos en un fármaco o forma farmacéutica. Los datos obtenidos se extrapolan para hacer predicciones de la estabilidad bajo condiciones apropiadas de almacenamiento. [2] Se trata de visualizar los posibles efectos físicos y químicos a largo plazo además de efectos por tiempos de exposición cortos pero a condiciones climáticas extremas que se llegaran a presentar durante el transporte del producto o de las materias primas. [53]

El riesgo de hacer pruebas de estabilidad acelerada radica en suponer que las condiciones de estrés simplemente modificarán la velocidad a la que se llevan a cabo las reacciones. Por ejemplo algunos antibióticos experimentan cambios considerables a temperaturas altas pero estos cambios no se presentan a temperaturas más bajas aún incrementando el tiempo de exposición; en este caso las reacciones observadas en estudios de estabilidad acelerada no se observarían en las pruebas a largo plazo. [2, 19]

5.8.2 Estabilidad en solución

Las reacciones en solución proceden considerablemente más rápido que aquellas correspondientes al estado sólido. Entre otras razones, estos estudios deben asegurar que el fármaco, si va a ser administrado por vía oral, no sufrirá degradación significativa al entrar en contacto con el fluido gastrointestinal.

Estos estudios son también útiles para determinar si existe susceptibilidad del fármaco ante el empleo de soluciones o disolventes que sirvan como aglutinantes para un proceso de granulación, y bajo las condiciones de secado previstas. [2]

Una propuesta es evaluar la estabilidad del fármaco en una solución de jugo gástrico al 1%, almacenando la muestra por 3 horas a una temperatura de 37° C [54], es decir, se evalúa la estabilidad del fármaco precisamente en el medio en el que se encontrará al ingerir el medicamento vía oral y prever si es una vía de administración adecuada para llegar en su forma activa al sitio de acción.

5.8.3 Compatibilidad con excipientes

El desarrollo de una formulación para una forma farmacéutica efectiva y estable depende de una buena elección de los excipientes empleados para facilitar su administración, promover una liberación y biodisponibilidad consistente del fármaco, así como proteger a los componentes de la degradación. [19]

Un estudio que evalúa compatibilidad fármaco – excipiente tiene como propósito establecer, en un tiempo corto los excipientes que pueden ser usados en el nuevo producto que no comprometen su estabilidad. Este estudio se puede extender a la evaluación entre principios activos para identificar posibles interacciones y plantear las estrategias convenientes para evitarlas.

o Evaluación

Al diseñar el esquema para evaluar compatibilidad con excipientes el primer paso es una búsqueda bibliográfica para considerar incompatibilidades ya reportadas en la literatura. Con base en los resultados de esta búsqueda y los primeros estudios de preformulación sobre el principio activo se decide qué excipientes incluir en el estudio en función de las necesidades de la formulación (funcionalidad) para después elegir 2 o 3 excipientes de cada clase (diluentes, lubricantes, etc.).

En este tipo de pruebas generalmente se someten a evaluación mezclas binarias de proporción 1:1, aunque estas proporciones pueden variar en función de la proporción real entre fármaco y excipiente en la forma farmacéutica. Tal es el caso de la evaluación de compatibilidad con el estearato de magnesio, que generalmente se encuentra entre 0.5 y 1% w/w; si se evaluaran mezclas de proporciones 1:1 podrían observarse cambios que muy probablemente no se presentarían a las proporciones reales en la formulación final. [19]

En el protocolo de estudios de compatibilidad se deben definir las condiciones de temperatura, humedad, tensión de oxígeno y luz para evaluar su efecto; decidir las proporciones de los componentes individuales e incluso cómo mezclar dichos componentes. En algunos casos se tratan de acentuar las interacciones granulando con agua u otro disolvente, o comprimiendo la mezcla. [2, 54]

5.8.4 Métodos de evaluación

o Cambios físicos:

El primer paso es realizar una evaluación de posibles cambios en la apariencia del polvo que salten a la vista; la incompatibilidad entre los componentes es más evidente cuando se detectan cambios físicos como en el color y olor, cambios en el flujo, formación de aglomerados o en la consistencia del polvo (se hace pegajoso o aumenta su adherencia a contenedores).

Cuando no hay cambios evidentes en la muestra es indispensable evaluar cambios químicos y poder asegurar que no hay productos de degradación. [54]

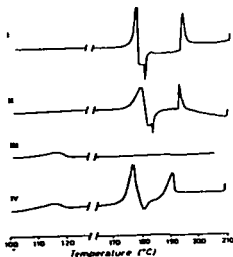
o Cambios químicos:

✓ Análisis térmico. Generalmente se emplea la calorimetría diferencial de barrido (DSC por sus siglas en inglés) para predecir interacciones entre los componentes de una formulación; su principal ventaja es la rapidez del análisis. Se someten a evaluación las mezclas binarias fármaco – excipiente definidas y puede detectarse el punto eutéctico y otras transformaciones que involucren cambios en la cantidad de calor (interacciones que involucren procesos endotérmicos o exotérmicos).

Como ya se ha mencionado, la principal desventaja de esta técnica es trabajar con temperaturas tan altas forzando reacciones que posiblemente no ocurran a temperaturas a las que normalmente será expuesto el producto, aún si las muestras fueran almacenadas un periodo de tiempo prolongado. [2, 19]

Para esta técnica sólo se requieren 5 mg de la mezcla con excipiente a una proporción 1:1. La prueba se hace a una velocidad de 2, 4 o 10° C m⁻¹ y bajo una atmósfera de nitrógeno para evitar efectos oxidantes o pirólisis. Como las propiedades térmicas de la mezcla son básicamente la suma de los eventos que muestran cada uno de los componentes individuales, las interacciones se muestran como nuevos eventos térmicos o desaparición de picos en los termogramas originales. [2, 19]

Estudios de Compatibilidad Termogramas DSC



La presencia del talco no
cambia el rango de
temperatura ni el ΔH del pico

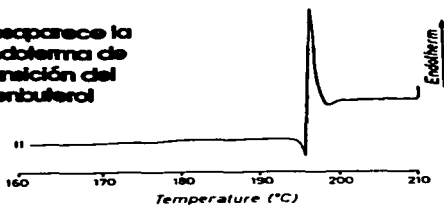
Se presentan los picos
característicos de los
componentes individuales

Termogramas DSC: I- Clenbuterol; II- Mezcla
Clenbuterol, talco; III- Estearato de magnesio; IV-
Mezcla clenbuterol, estearato de magnesio

Estudios de Compatibilidad Termogramas DSC



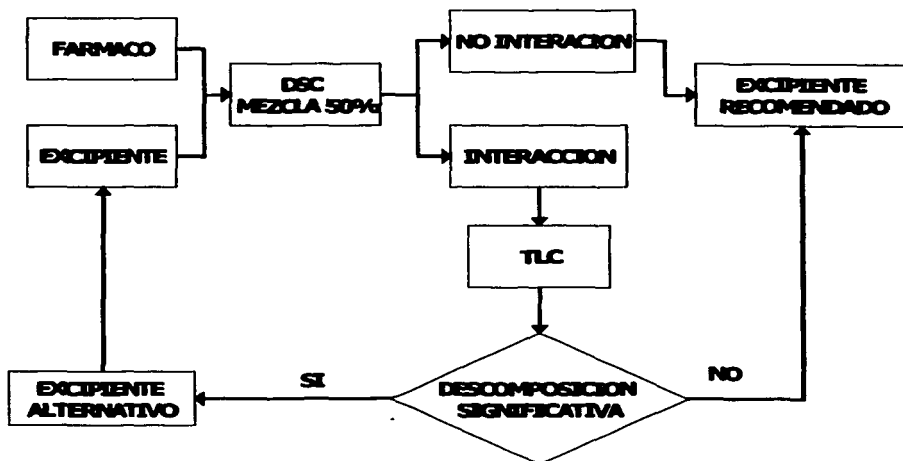
Desaparece la
endoterma de
transición del
clenbuterol



Termogramas DSC: I- Lactosa pregelatinizada; II- Mezcla
Clenbuterol, lactosa pregelatinizada

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

Por otro lado, la interpretación de los termogramas no es sencilla ya que evaluar mezclas de componentes implica ya comprometer la pureza de la muestra y los materiales con impurezas generalmente muestran termogramas con picos menos definidos y la temperatura de fusión se ve desplazada a temperaturas menores. Por ello, cuando se sospecha de una interacción, la incompatibilidad se confirma por TLC, sobre todo en aquellos casos en que el excipiente tiene buenas posibilidades en la formulación con respecto a su funcionalidad y se desea confirmar que dicha interacción compromete la estabilidad del producto. [2]



TESIS CON FALLA DE ORIGEN

✓ **Análisis cromatográfico.** Se emplea comúnmente la cromatografía en capa fina (Thin Layer Chromatography) y algunas veces la cromatografía de líquidos de alta eficiencia (HPLC por sus siglas en inglés). Son técnicas rápidas que permiten la confirmación de interacciones al mostrar evidencia inequívoca de productos de degradación. Como estas técnicas permiten separar los componentes en una mezcla, los productos de degradación encontrados pueden ser también identificados. La técnica puede proveer también datos cuantitativos para el estudio de la cinética de las reacciones que se llevan a cabo. [2]

Muchos investigadores complementan los estudios de DSC almacenando las muestras a 50°C por 3 semanas, que equivale a 12 semanas a temperatura ambiente, y posteriormente evalúan por TLC. [19]

Capítulo 6. ESTRATEGIA PARA CONDUCIR UN ESTUDIO DE PREFORMULACIÓN

Uno de los fines primordiales en este trabajo es presentar una propuesta que ayude al investigador de desarrollo farmacéutico a conducir un estudio de preformulación completo pero sobre todo útil para el desarrollo de la formulación de interés, específicamente para el desarrollo de medicamentos que contienen fármacos conocidos. Ya hemos hablado de que en el desarrollo de productos farmacéuticos se reconoce como la etapa inicial a la preformulación; sin embargo antes de empezar la búsqueda de información y de realizar las pruebas experimentales es común que se lleven a cabo ciertas actividades previas a la etapa de preformulación cuya finalidad es hacer una mejor planeación de la información nos es útil de acuerdo a las necesidades específicas del proyecto.

6.1 Perfil del Producto

El proyecto comienza cuando se ha definido el medicamento que se desea desarrollar, es decir, se cuenta con objetivos claros que permiten concentrarse en el perfil del producto y poder así plantear la mejor estrategia de trabajo. Estas características del producto las define básicamente el área de Dirección Médica y Mercadotecnia con el apoyo del área de Desarrollo Farmacéutico.

Para definir más claramente lo que queremos indicar como perfil del producto a continuación se muestra un formato que contiene las características más importantes en la definición de un perfil de producto y posteriormente la explicación de los principales puntos de este formato:

PERFIL DEL PRODUCTO

- Nombre del proyecto:
- Clave:
- Fecha de solicitud:
- Solicitado por:
- Fecha de implementación tentativa:
- Datos Generales:
 - ✓ Principio(s) activo(s) y dosis:

Capítulo 6. ESTRATEGIA PARA CONDUCIR UN ESTUDIO DE PREFORMULACIÓN

- ✓ Forma Farmacéutica:
- ✓ Vía de administración:
- ✓ Tipo de liberación:
- ✓ Indicación terapéutica:

□ Tipo de producto:

⇒ *Innovador*

⇒ *Genérico*

- Combinación de activos
- Dosis
- Vía de administración
- Forma farmacéutica
- Otra (especificar):

- Intercambiable
- Reformulación

○ ¿Se parte de un producto existente en la empresa?

no
sí

¿Se requiere mantener imagen existente? sí no

□ Mercado:

Nacional

Internacional

□ Restricciones de diseño:

- ✓ Apariencia del producto:
- ✓ Material de empaque:
- ✓ Restricciones de excipientes:
- ✓ Restricciones de proceso:
- ✓ Límite de costo por unidad:

□ Estudios especiales proyectados:

□ Observaciones:

-
1. La primera parte de los datos que se solicitan en este formato identifican al proyecto como tal dentro de la empresa. Nombre del proyecto, clave, fecha de solicitud y por quién fue solicitado (proyecto interno o externo a la empresa), fecha de implementación tentativa y tipo de producto son aspectos que permiten llevar un control de gastos y avances del mismo

así como el establecimiento de prioridades entre los proyectos dentro de la compañía. Este formato puede modificarse según las necesidades de cada organización.

2. Se especifica el mercado al que va dirigido para tomar en cuenta la regulación aplicable, e incluso aclarar, cuando así se requiera, si el medicamento va dirigido a una población en particular (niños, pacientes diabéticos, etc.).
3. A continuación se hace un desglose de las restricciones de diseño para el producto final en cuanto al proceso de fabricación (por ejemplo si se prefiere compresión directa en lugar de granulación húmeda), límite de costos, material de empaque (blister, aluminio, frasco, etc.), excipientes (por ejemplo no incluir carbohidratos asimilables porque el medicamento está destinado a pacientes diabéticos), apariencia (color, sabor, forma), etc. Generalmente este tipo de restricciones se perciben como las ideales porque se han definido antes de hacer una investigación profunda. Por supuesto el investigador marcará este tipo de restricciones como objetivos pero, conforme avance el proyecto, podrán ser susceptibles de cambio bajo la justificación y autorizaciones pertinentes.
4. Los estudios especiales proyectados van desde análisis sensoriales, estudios clínicos, etc. con el fin de planear las actividades como la fabricación placebos, fabricación del producto en determinados tamaños de lote, controles especiales para la fabricación de material clínico, etiquetado y empaque temporales, etc. Ya hemos mencionado que este *perfil del producto* es definido básicamente por las áreas de Dirección Médica y Mercadotecnia, por lo que al solicitar se contemplen estos estudios se está tomando en cuenta también el costo de los mismos, por lo que en este punto puede solicitarse también una estimación de costos de estos estudios especiales.

6.2 Estudio de factibilidad

A partir de esta primera información el investigador de desarrollo farmacéutico debe ahondar un poco más y realizar un análisis del entorno, es decir, identificar aquellos factores externos que pueden, en un momento dado, cambiar el rumbo del proyecto, replantear alguno de los

Capítulo 6. ESTRATEGIA PARA CONDUCIR UN ESTUDIO DE PREFORMULACIÓN

objetivos e incluso evaluar la factibilidad de los primeros objetivos ya establecidos. A continuación se muestran algunos de los puntos que se consideran más importantes en el estudio de factibilidad de un proyecto:

ESTUDIO DE FACTIBILIDAD

Información General:

- Nombre del Proyecto:
- Clave del Proyecto:

✓ *Principio(s) activo(s):*

▪ Descripción general:

- Nombre común:
- Nombre químico:
- Sinónimos:
- Estructura Química:
- Grupos Funcionales:
- Peso Molecular:

✓ *Dosis:*

✓ *Forma Farmacéutica:*

✓ *Vía de administración:*

✓ *Tipo de liberación:*

✓ *Indicación terapéutica:*

Fecha de inicio:

Productos en el mercado nacional e internacional:

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

	<i>Producto</i>	<i>Laboratorio</i>	<i>Características</i>
<i>Nacional</i>			
<i>Internacional</i>			

Capítulo 6. ESTRATEGIA PARA CONDUCIR UN ESTUDIO DE PREFORMULACIÓN

- Patentes (En México e Internacionales):**

<i>Clave</i>	<i>Título</i>	<i>Puntos Principales</i>

- Proveedores de principio(s) activo(s) y costos:**

<i>Proveedor</i>	<i>Fabricante</i>	<i>Costo</i>

- Farmacopeas en las que se encuentre reportado:**

<i>Farmacopea</i>	<i>Página</i>	
	<i>Materia Prima</i>	<i>Forma Farmacéutica</i>

- Propiedades del principio activo:**

- Organolépticas (color, olor, sabor):
- Estabilidad e incompatibilidades reportadas:
- Polimorfos reportados:
- Otras:

- Proceso de fabricación propuesto:**

- Requerimientos nuevos de fabricación (necesidades de inversión):**

- Áreas:*
- Equipos:*
- Materias primas nuevas:*

- Cronograma tentativo de actividades:**

<i>Actividad</i>	<i>Tiempo Estimado</i>	<i>Fecha Programada</i>

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

Capítulo 6. ESTRATEGIA PARA CONDUCIR UN ESTUDIO DE PREFORMULACIÓN

- Estimación de horas - hombre:**

<i>Tipo de Actividad</i>	<i>Personal</i>	<i>Horas Estimadas</i>

- Otros:**
 Conclusión (Factibilidad de las especificaciones solicitadas):
 Fecha de término del estudio:
 Bibliografía:

Productos en el mercado nacional e internacional

Para evaluar la competencia actual y buscar elementos que representen una ventaja en el nuevo producto se hace una búsqueda de los productos existentes en el mercado, precio al público, laboratorio que lo fabrica, etc. Esta búsqueda puede ser vía Internet aunque también existe un compendio, impreso o en CD-Rom, de productos nacionales (Diccionario de Especialidades Farmacéuticas - PLM) en donde se puede buscar por principio activo, por laboratorios y por efecto terapéutico. Existe también un compendio (USP Dispensing Information, Volume III- Approved Drug Products and Legal Requirements) en donde se enlistan productos aprobados por FDA, requerimientos mínimos de calidad y su número de patentes, entre otros datos.

Patentes

La búsqueda de patentes relacionadas es útil porque por un lado da al investigador algunas opciones del camino que se puede seguir al inicio del desarrollo, y por el otro evita incurrir en problemas legales por violar aspectos protegidos por la patente. Para esta búsqueda también existen bases de datos especializadas: .

Oficina Española de Patentes y Marcas

www.oepm.es

European Patent Office

www.european-patent-office.org

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

Capítulo 6. ESTRATEGIA PARA CONDUCIR UN ESTUDIO DE PREFORMULACIÓN

Banco de patentes

www.bancopatentes.gov.co

Patentes en México

www.marcas.com.mx/Patentes/Patentes1.htm

es.espacenet.com

Proveedores

Otro de estos factores externos es la búsqueda de proveedores de la materia prima y evaluación de costos, tiempo de entrega, historial de calidad y cumplimiento de especificaciones, prestigio, etc. Ya sea como fabricantes o como distribuidores, la búsqueda de proveedores puede ser vía Internet en las propias páginas de las compañías o por medio de bases de datos especializadas, a partir de catálogos o contactando vía telefónica a los agentes con los que ya se ha trabajado. Existe también un compendio de fabricantes de todo el mundo para productos químicos (Directory of World Chemical Producers).

Por otro lado, las bases de datos de proveedores pueden ser específicas a un país o internacionales, para todo tipo de productos o especialidades en productos de la industria farmacéutica; algunas de las bases de datos más útiles se encuentran en:

www.cosmos.com.mx

www.tableting.com

www.prisminternacionalinc.com

www.brenntag.be

www.pharmaportal.com

Es importante señalar que la búsqueda de proveedores no se limita a establecer contacto con aquellas compañías que cuenten con la materia prima que estamos buscando. En algún momento se tendrá que establecer un vínculo formal con el fabricante o distribuidor y debemos asegurarnos desde un inicio que dicho proveedor va a satisfacer los estándares de calidad de la compañía.

Capítulo 6. ESTRATEGIA PARA CONDUCIR UN ESTUDIO DE PREFORMULACIÓN

De hecho el fabricante de un medicamento debe asegurarse, según lo marca la NOM-176-SSA1-1998 que sus proveedores de fármacos cumplen también las disposiciones de dicha norma para asegurar la calidad de sus productos. Entre las principales disposiciones destacan:

- Cumplimiento de especificaciones de calidad según la edición vigente de la FEUM u otras farmacopeas y bibliografía científica reconocida internacionalmente.
- Cumplimiento de Buenas Prácticas de Fabricación según lo dispuesto en la NOM-164-SSA1-1998, Buenas Prácticas de Fabricación de Fármacos.
- Etiquetado de envases con el nombre y domicilio del fabricante, número de lote y nombre del producto.

Una vía que se ha optado para asegurar la calidad de las materias primas que una industria recibe es por medio de una validación de proveedores, en donde se verifica que la empresa que nos provee una materia prima cuenta con un sistema adecuado para cumplir con los requerimientos de calidad y servicios acordados. Con ello, la industria farmacéutica contará con proveedores que garanticen calidad, mejor servicio y optimización en los costos de los productos que suministra, por lo que en la etapa de desarrollo es conveniente trabajar con proveedores validados cuando sea posible, y si es necesario trabajar con proveedores que no están validados, deben entrar en un programa de validación.

A pesar de las ventajas que representa contar con proveedores validados (evitar rechazos o re-procesos, reducir controles de análisis y evitar retrasos en los procesos de manufactura, reducir tiempos de entrega), se tienen también desventajas que hay que solucionar como son los costos involucrados en una auditoría, una reducción en el universo de proveedores disponibles e incluso un incremento en el costo de los materiales.

Actualmente existe una agrupación voluntaria de laboratorios farmacéuticos nacionales y multinacionales que trabajan para adoptar un proceso armonizado de evaluación, auditoría y validación de proveedores, tanto de materias primas como de material de empaque. De hecho entre

Capítulo 6. ESTRATEGIA PARA CONDUCIR UN ESTUDIO DE PREFORMULACIÓN

sus proyectos se señala la iniciativa que sirvió de base para la elaboración de la norma oficial mexicana para la aprobación de proveedores de fármacos para la elaboración de medicamentos (NOM-176-SSA1-1998), y promueve ahora la elaboración de una norma oficial para la aprobación de proveedores de materias primas no activas (aditivos), materiales de empaque e impresos para la Industria Farmacéutica.

Cabe señalar que si bien estas normas servirán para mejorar y unificar la calidad de los productos que ofrecen los fabricantes de materias primas, no sólo estos aspectos son los que debe considerar el investigador. Estas normas señalan requerimientos mínimos de calidad pero el investigador de Desarrollo Farmacéutico debe contemplar también que otras especificaciones no varíen entre lotes, como es el caso de la distribución de tamaño de partícula, que afectaría a su vez otros aspectos como el flujo o algunas propiedades funcionales como en el caso de lubricantes o excipientes para compresión directa.

Farmacopeas

Un aspecto importante para el investigador de desarrollo farmacéutico es conocer la legislación aplicable ya sea para contemplar los estudios obligatorios para registro del producto o cumplir con las especificaciones de calidad incluidas en farmacopeas. Para cumplir con los requerimientos mínimos de calidad se realiza una revisión por supuesto obligatoria en la farmacopea mexicana (FEUM) y cuando una materia prima, forma farmacéutica o método de análisis no están reportados se recurre al apoyo de otras farmacopeas oficiales como la USP, la farmacopea británica (BP), la española, etc.

Estimación de costos

La estimación de costos es en algunas ocasiones un punto fundamental para dar por completo aceptado el nuevo proyecto; la alta dirección debe estar consciente de la inversión que requerirá el nuevo proyecto para que el área de desarrollo cuente con el apoyo económico necesario durante el diseño y desarrollo del nuevo medicamento y pueda cumplir con las expectativas planteadas.

Capítulo 6. ESTRATEGIA PARA CONDUCIR UN ESTUDIO DE PREFORMULACIÓN

Esta estimación requiere tomar en cuenta tanto las necesidades nuevas en equipos, materiales, áreas, materias primas, etc. como del tiempo requerido por cada profesional (horas-hombre) en las áreas y equipos ya disponibles (uso, limpieza, mantenimiento) para cada una de las actividades contempladas (preformulación, formulación, estudios de estabilidad, etc.) que a su vez se traducirá en costos de inversión.

6.3 Protocolo de preformulación

Una vez que se han definido claramente los detalles del problema y se han determinado los objetivos (*perfil del producto y estudio de factibilidad*), el último paso antes de iniciar propiamente los estudios de preformulación es elaborar un protocolo para detallar de manera clara y organizada la información bibliográfica necesaria y las pruebas a realizar.

Este protocolo básicamente debe incluir: perfil del producto, factores externos (evaluados en el estudio de factibilidad) y, propiamente los estudios de preformulación que se incluirán y que contemplan desde la caracterización del(los) principio(s) activo(s), como una evaluación preliminar de excipientes y, cuando así lo amerite, la descripción de las características o atributos específicos de la forma farmacéutica a desarrollar. Generalmente este último punto es necesario cuando se trata de una forma farmacéutica novedosa o en la que se tenga poca experiencia.

Por supuesto, un investigador debe planificar (diseñar) cuidadosamente los estudios experimentales que requiere, por lo que en un protocolo no sólo se incluye la prueba o determinación a realizar sino cómo se va a realizar. Es importante para muchas de las pruebas experimentales definir desde un inicio las condiciones en que se llevarán a cabo, el método por el cual se llevarán a cabo e incluso cuando así se requiera, especificar el equipo u otras observaciones pertinentes.

En algunos casos se puede estar trabajando con más de una variable, por ejemplo los estudios de compatibilidad con excipientes o cuando el investigador decide plantear en esta etapa estudios para establecer una relación entre propiedades como puede ser el caso de la influencia del tamaño de partícula con la reología del polvo. Ya que la experimentación es normalmente cara y en

Capítulo 6. ESTRATEGIA PARA CONDUCIR UN ESTUDIO DE PREFORMULACIÓN

muchos casos limitado por el costo de tiempo y recursos, lo ideal es que el menor número de experimentos permita obtener la información buscada.

Por lo anterior, conviene hacer mención que en aquellos casos en donde se trabaje con más de una variable o factor se aplique el diseño estadístico de experimentos. Esto no es más que una herramienta para disminuir la tendencia de la obtención de respuestas por medio del ensayo y error. El diseño estadístico de experimentos en una metodología basada en modelos matemáticos y estadísticos con el objetivo de ayudar al experimentador a seleccionar la estrategia experimental óptima para obtener la información buscada con el mínimo coste y una mayor facilidad para evaluar los resultados obtenidos.

Existen varios modelos que pueden ajustarse al problema experimental planteado y es tarea del investigador seleccionar el tratamiento adecuado a las variables que influyen en la respuesta y el tipo de respuesta esperada.

Por otro lado, se propone que los estudios de preformulación se clasifiquen o agrupen tomando en cuenta el principal impacto que tiene la información resultante sobre un aspecto específico en el desarrollo (desempeño biológico, aceptación, identificación, proceso y estabilidad); esto con el fin de que el investigador de desarrollo farmacéutico tenga siempre claro porqué requiere conocer determinada característica, a sabiendas de que una o más características pueden también tener un impacto sobre los otros aspectos.

Para algunas características es fácil inferir el impacto, por ejemplo color, sabor y olor impactan en la aceptación del producto; para otras no es tan sencillo. El tamaño de partícula puede ser un factor decisivo en desempeño biológico (velocidad de disolución), o en la estabilidad (un polvo micronizado presenta mayor área susceptible al efecto de factores ambientales); sin embargo, la distribución de tamaño de partícula impacta principalmente en el proceso (uniformidad de contenido, adhesión, segregación, etc.) porque se requiere una especificación de tamaño de partícula para que exista una consistencia en el proceso. Por ello se recomienda agrupar cada característica según el impacto más significativo (en nuestro ejemplo la distribución de tamaño de

Capítulo 6. ESTRATEGIA PARA CONDUCIR UN ESTUDIO DE PREFORMULACIÓN

partícula se incluye como parte del proceso de fabricación) siempre que no se pierda de vista que puede ser un factor decisivo sobre otros aspectos.

A continuación se proponen los aspectos que puede contener un protocolo de preformulación para el desarrollo de formas farmacéuticas sólidas que contienen fármacos conocidos.

Se sugiere, por fines prácticos, que el protocolo que se diseñe para conducir los estudios de preformulación esté estructurado de tal forma que sirva a su vez como informe. De esta manera se debe cuidar que tenga una buena organización de la información y que ésta esté completa. Un informe permite contar con una compilación de la información recopilada y generada además de ser accesible para cualquier persona y no sólo para quién elaboró el documento.

PROTOCOLO DE PREFORMULACIÓN

Perfil del Producto

- Principio (s) activo (s) y dosis:
 - Principio activo:
 - Dosis:
 - Indicación terapéutica:
- Vía de administración:
- Forma farmacéutica:
- Restricciones de diseño:
- Restricciones de proceso:
- Restricciones de material de empaque:
- Límite de costo:
- Límite de tiempo:

Factores externos

- Patentes relacionadas:
- Mercado (nacional o internacional):

- Sector de la población al que va dirigido el producto:
- Productos en el mercado:
- Proveedores de materias primas y costos:
- Farmacopeas:
- Requerimientos de inversión (equipos, áreas):

Caracterización del principio activo

IDENTIFICACIÓN Y PUREZA

- Descripción General:

Nombre común:

Nombre químico:

Fórmula molecular:

Peso molecular:

Estructura química y evaluación de grupos funcionales presentes:

- Rotación óptica ():
- Punto de fusión ():
 método
- Polimorfismo ():
 método
- Ensayo de pureza y validación del método:
- Perfil de impurezas ():
- Sustancias relacionadas y productos de degradación ():
- Identificación por medio de espectros ():
 método

DESEMPEÑO BIOLÓGICO

- Clasificación biofarmacéutica ():
- Disolución intrínseca ():
- Coeficiente de partición ():
- Constante de ionización ():
- Degradación en fluidos biológicos ():

ACEPTACIÓN

- > Color:
- > Olor:
- > Textura:
- > Sabor:

PROCESO (al menos 3 lotes distintos del mismo proveedor)

- > **Propiedades de la partícula**
 - Distribución de tamaño (método):
 - Forma:
 - Área superficial (método):
- > **Densidad**
 - Aparente (método):
 - Compactada (método):
- > **Reología**
 - Ángulo de reposo:
 - Índice de Carr o Radio de Hausner:
 - Velocidad de flujo:
- > **Propiedades de compresión**
 - Tipo de comportamiento plástico/elástico/fractura:
 - Adhesión a superficies metálicas:

ESTABILIDAD

- > **En solución (métodos):**
 - Efecto del pH:
 - Efecto de la temperatura:
 - Efecto de la luz:
 - Efecto de la presencia de metales:
- > **En estado sólido (métodos):**
 - Efecto de la temperatura:
 - Efecto de la luz:
 - Efecto de la humedad:

- > Higroscopicidad:
- > Humedad al equilibrio:
- > Efecto oxidante del O₂:
- > Efecto de la presencia de metales:
- > Condiciones de almacenamiento para la materia prima y/o necesidades de empaque:

Evaluación de excipientes

PROCESO

- > Estudios comparativos para evaluación de funcionalidad:

Diluentes: Velocidad de flujo

Densidad

Distribución de tamaño de partícula

Compresión

Factor de dilución

Lubricantes o deslizantes: Fuerza de expulsión

Desintegrantes: Tiempo de desintegración

etc.

ESTABILIDAD

- > Higroscopicidad
- > Humedad al equilibrio
método
- > Compatibilidad
método

Evaluación de la forma farmacéutica

DEFINICIÓN

CARACTERÍSTICAS ESPECIALES

OPERACIONES INVOLUCRADAS EN EL PROCESO

VARIABLES O CONTROLES DE PROCESO

Capítulo 7. CONCLUSIONES

Los resultados de los estudios de preformulación tienen como propósito obtener información tanto bibliográfica como experimental que permita al formulador tomar decisiones sustentadas a lo largo del proceso de desarrollo de un medicamento.

Cuando se incluye en la estrategia de trabajo la definición del perfil del producto, el análisis de factibilidad y la elaboración de un protocolo de preformulación se pueden planear y organizar los estudios de preformulación para que éstos sean útiles y específicos a los objetivos proyectados.

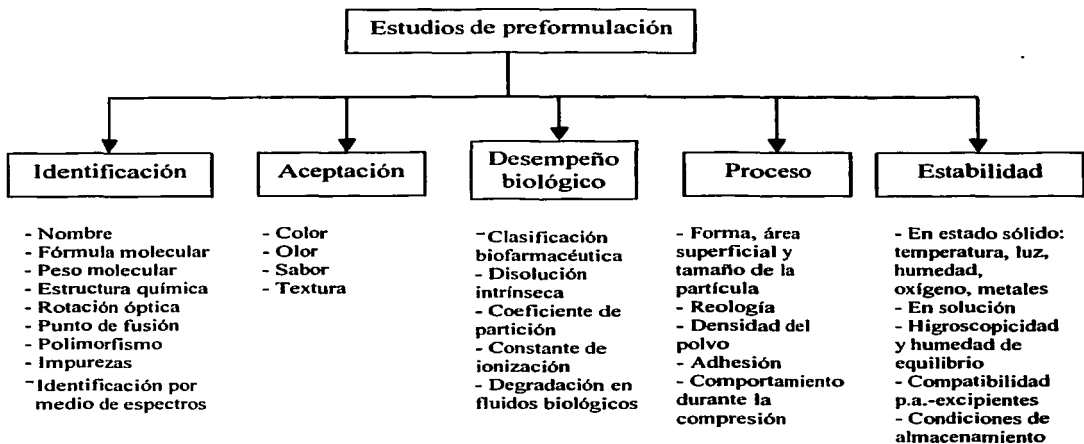
Un trabajo de preformulación completo reduce el riesgo de fracaso en el desarrollo así como el tiempo y costo empleados debido a que es posible identificar los factores críticos en el desarrollo de un medicamento.

La estrategia de recopilación de información esta determinada por el tipo de producto, esto es si se trata de un medicamento que contiene un fármaco nuevo (molécula nueva) o si se trata de un fármaco ya conocido, así como el tipo de la forma farmacéutica, la vía de administración y las características físicas, químicas y funcionales del principio activo.

Algo también importante para un grupo de desarrollo es uniformar criterios tanto de evaluación como de análisis de resultados y reporte. Por ejemplo tenemos la necesidad de estar de acuerdo y uniformar los términos para describir las propiedades organolépticas, o definir qué tipo de análisis se debe llevar a cabo para evaluar distribución de tamaño de partícula, comparación entre lotes y establecimiento de especificaciones.

Capítulo 8. COMENTARIOS FINALES

Queremos resaltar la ventaja que podría representar al investigador farmacéutico, que en el propio protocolo de preformulación se clasifiquen los estudios de preformulación según su impacto sobre la identificación, aceptación, desempeño biológico, proceso o estabilidad del producto. Esto, además de que permite organizar mejor la información, ayuda a no perder de vista el objetivo por el cual decidimos incluir determinada prueba o resultado. Esta clasificación quedaría como sigue:



Por otro lado, debido a que hemos enfocado este trabajo a los estudios de preformulación de formas farmacéuticas sólidas, y las tabletas, particularmente las destinadas a administración oral, comprenden una parte importante del mercado actual, consideramos conveniente destacar algunas pruebas por los riesgos que disminuyen durante el desarrollo del medicamento.

TESIS CON FALLA DE ORIGEN

Tal es el caso del sistema de clasificación biofarmacéutica, que permite predecir el desempeño biológico de un fármaco en el organismo por medio de parámetros *in vitro* cuando éste se administra vía oral y es de liberación inmediata. Este sistema de clasificación de fármacos destaca por las ventajas que ofrece, porque prácticamente sustituye a otros parámetros que se han venido utilizando y por ser el punto de partida para que se sigan realizando estudios y se cuente con parámetros que permitan predecir el desempeño biológico de un fármaco en muchos más casos.

Otra prueba que vale la pena resaltar es la evaluación del grado de adhesión de un polvo. La adhesión de un polvo a superficies metálicas en los equipos siempre acarrea problemas durante los procesos de fabricación así que la prueba propuesta para predecir el grado de adhesión permite al formulador tomar acciones para contrarrestar este efecto a tiempo con la adecuada selección de excipientes, con una granulación del polvo, etc.

Por otro lado, la humedad de equilibrio (Heq) es uno de los parámetros que nos permite evaluar la higroscopicidad de un material y por lo tanto predecir su impacto en los procesos de fabricación y en la estabilidad. El montaje de la prueba es relativamente sencillo y es prácticamente una necesidad considerando los riesgos que se reducen.

Capítulo 9. BIBLIOGRAFÍA

1. D. Román Fernando; Innovación y Desarrollo Farmacéutico; Asociación Farmacéutica Mexicana, A.C.; México, D.F.; 1990.
2. Lieberman H.A., Lachman L., Schwartz J.B.; Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets; Volume 1; 2nd edition; Marcel Dekker; USA; 1989.
3. Rác, I; Drug Formulation; John Wiley and Sons; Hungary; 1989.
4. O'Grady J., H. J. Pieter; Handbook of Phase I/II Clinical Drug Trials; CRC Press; 1997.
5. Remington; Farmacología; Tomo 2; 19a edición; Editorial Médica Panamericana; 1998.
6. Graffner C., et al.; Preformulation studies in a drug development program for tablet formulations; Journal of Pharmaceutical Sciences; 1985; 74 (Jan); 16 – 20.
7. Berge M.S., et al.; Pharmaceutical Salts; Journal of Pharmaceutical Sciences; Vol. 66; No. 1; 1977; 1.
8. Brittain H.G. et. al. ; Physical Characterization of Pharmaceutical Excipients: Practical Examples ; Pharmaceutical Technology ; 15(10), 38 (1991).
9. Reyes V., et. al.; Application of sensory evaluation triangle tests for quality control of liquid antacid; Drug Development and Industrial Pharmacy; 1995; 21 (10); 1203 – 1210.
10. United States Pharmacopeia 25; Physical test <631> Color and Achromicity; The United States Pharmacopeial Convention, Inc.; Rockville, Md.; 2002.
11. Kibbe H.A.; Handbook of Pharmaceutical Excipients; third edition; American CRC Press; USA; 2000.
12. Parrott E.L.; Pharmaceutical Technology. Fundamental Pharmaceutics; Alpha Editions; USA; 1970; p. 158.
13. Lieberman H.A., Lachman L., Schwartz J.B.; Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets; Volume 2; 2nd edition; Marcel Dekker; USA; 1990.
14. Guía para la industria. Estudios de biodisponibilidad y bioequivalencia para productos farmacéuticos administrados oralmente – consideraciones generales. Departamento de Salud y Servicios Humanos de los Estados Unidos, Administración de Alimentos y Medicamentos, Centro de Evaluación e Investigación de Fármacos. Octubre 2000.
15. Guidance for Industry. Waiver of In Vivo Bioavailability and Bioequivalence Studies for Immediate – Release Solid Oral Dosage Forms Based on a Biopharmaceutics Classification

- System. U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research. August 2000.
16. Guidance for Industry. Immediate Release Solid Oral Dosage Forms. Scale – up and Post – Approval Changes: Chemistry, Manufacturing and Controls, In Vitro Dissolution Testing, and In Vivo Bioequivalence Documentation. Center for Drug Evaluation and Research (CDER). November 1995.
 17. Dressinan J. et. al.; The BCS: Where do we go from here?; Pharmaceutical Technology ; 25(7) ; July 2001 ; 68 – 76
 18. Banker G.S., et al.; Modern Pharmaceutics. Drugs and the Pharmaceutical Sciences; second edition; Volume 40; Marcel Dekker; USA; 1990.
 19. Wells, James I.; Pharmaceutical Preformulation: The Physicochemical Properties of Drug Substances; Ellis Horwood Limited; England; 1988.
 20. United States Pharmacopeia 25; physical test <776> Optical Microscopy; The United States Pharmacopœial Convention, Inc.; Rockville, Md; 2002.
 21. Martin A; Physical Pharmacy. Physical Chemical Principles in the Pharmaceutical Sciences; fourth edition; Williams & Wilkins; USA; 1993.
 22. Chowhan Z.T.; Drug substance physical properties and their relationship to the performance of solid dosage forms; Pharmaceutical Technology; 1994; 18 (Mar); 44-60.
 23. Bergeron M, et al.; Effets of particle morphology in selecting pharmaceutical excipients; Drug Development and Industrial Pharmacy; 1986; 12(6); 915 – 926.
 24. Brittain H.G.; Physical Characterization of Pharmaceutical Solids; Drugs and the Pharmaceutical Sciences; Volume 70, Marcel Dekker; USA; 1995.
 25. Carstensen J.T.; Drug Stability. Principles and Practices; Drugs and the Pharmaceutical Sciences; Vol. 43; Marcel Dekker; USA; 1990.
 26. British Pharmacopoeia 2000; Volume II; Specific Surface Area by Gas Adsorption; A294; Appendix XVIII.
 27. Chowhan Z.T.; Segregation of Particulate Solids, Part I; Pharmaceutical Technology; Vol. 9; N. 5; 1995.
 28. Carstensen J.T.; Pharmaceutics of Solids and Solid Dosage Forms; John Wiley & Sons; USA; 1977.

29. Guide To Inspections Of Oral Solid Dosage Forms Pre/Post Approval Issues For Development And Validation; January, 1994
30. Villafuerte Robles Leopoldo; Productos Farmacéuticos Sólidos. Operaciones Unitarias farmacéuticas; Volumen 1; Instituto Politécnico Nacional; México, D.F.; 1999.
31. <http://www.sewanee.edu/chem/Chem&Art/MS/OMB/OMB.htm> Fundamentos de la microscopía de luz polarizada. (consultada el 3 de mayo de 2002)
32. United States Pharmacopeia 25; physical test <1181> Scanning Electron Microscopy; The United States Pharmacopeial Convention, Inc.; Rockville, Md; 2002.
33. United States Pharmacopeia 25; physical test <786> Particle Size Distribution Estimation by Analytical Sieving; The United States Pharmacopeial Convention, Inc.; Rockville, Md; 2002.
34. Manual equipo Accusizer
35. United States Pharmacopeia 25; physical test <846> Specific Surface area; The United States Pharmacopeial Convention, Inc.; Rockville, Md; 2002.
36. Carstensen J.T.; Advanced Pharmaceutical Solids; Drugs and the Pharmaceutical Sciences Series; Vol. 110; Marcel Dekker; USA; 2001.
37. Brittain H.G.; Perspective on Polymorphism; Pharmaceutical Technology; 18, 8, Aug 1994, 50 - 52.
38. Liebenberg W, et al.; Effect of polymorphism on powder compaction and dissolution properties of chemically equivalent oxytetracycline hydrochloride powders; Drug Development and Industrial Pharmacy; 1999; 25 (9); 1027 - 1033.
39. Neelima V., et al.; Identification of drugs in pharmaceutical dosage forms by X-ray powder diffractometry; Journal of Pharmaceutical and Biomedical analysis; 25 (2997); 9109 - 9411.
40. United States Pharmacopeia 25; physical test USP <942> X -Ray Powder Diffraction; The United States Pharmacopeial Convention, Inc.; Rockville, Md; 2002.
41. Skoog, et al.; Principios de Análisis Instrumental; 5a edición; Mc Graw - Hill; Madrid, España; 2001.
42. DSC Balances Out; Analytical Chemistry; Vol. 67; No. 9; May 1; 1995; 323 A - 327 A.
43. Dictionary of Scientific and Technical Terms; third edition; Mc Graw - Hill; USA; 1984.

44. Ulrike H., et al.; *NMR Spectroscopy in pharmacy*; Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis; Vol. 17; Issues 4 –5; August 1998; 557 – 616.
45. Willard H. et. al.; *Métodos Instrumentales de Análisis*; Compañía Editorial Continental; 2ª edición en español; México; 1981.
46. Morrison & Boyd; *Química Orgánica*; 5a ed; Addison–Wesley Iberoamericana; USA; 1990.
47. Findlay W.P., et. al; *Utilization of Fourier Transform - Raman Spectroscopy for the study of Pharmaceutical Crystal Forms*; Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis; Volume 16; Issue 6; Feb 1998; 921 - 930.
48. Dawoodbhai S., Rodees C.T.; *The effect of moisture on powder flow and on compaction and physical stability of tablets*; Drug Development and Industrial Pharmacy, 15(10), 1577 – 1600 (1989).
49. *United States Pharmacopeia 25*; physical test USP <699> Density of Solids; The United States Pharmacopeial Convention, Inc.; Rockville, Md; 2002.
50. Armstrong N.A., et.al.; *Density Determination of Powders by Liquid Displacement Methods*; Drug Development and Industrial Pharmacy, 15(4), 549 – 559 (1989).
51. Picker K.M., et.al.; *True Density of Swellable Substances at Different Relative Humidities – A New Approach to its Determination*; Eur. J. Pharm. Biopharm., 42(1) 82-84 (1996).
52. *United States Pharmacopeia 25*; physical test USP <616> Bulk Density and tapped density; The United States Pharmacopeial Convention, Inc.; Rockville, Md; 2002.
53. Villafuerte Robles L.; *Estabilidad de Medicamentos*; Escuela Nacional de Ciencias Biológicas; Instituto Politécnico Nacional; México.
54. Schepky G.; *Preformulation – The Role of Moisture in Solid Dosage Forms-*; Drug Development and Industrial Pharmacy, 15(10), 1715 – 1741 (1989).
55. During T., Fassih A.; *Preformulation study of moisture effect on the physical stability of pyridoxal hydrochloride*; International Journal of Pharmaceutics; 1991; 77 (Nov 15); 315 - 319.
56. Heidemann D.R., Jarosz P.J.; *Preformulation studies involving moisture uptake in solid dosage forms*; Pharmaceutical Research; 1991; 8 (Mar); 292 - 297.

57. L. Amidon Gordon, et al.; *Transport Process in Pharmaceutical Systems*; Drugs and the Pharmaceutical Sciences Series; - Heat and Mass Transport: Higrscopicity; Vol. 102; Marcel Dekker; USA; 2000.
58. Ahlneck C., Zografi G.; *The molecular basis of moisture effects on the physical and chemical stability of drugs in the solid state*; International Journal of Pharmaceutics; 62(1990)87-95.
59. Wolfgang G.; *Stability Testing of Drug Products*; Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbt; 1987.
60. Carstensen J.T.; *Pharmaceutical Principles of Solid Dosage Forms*; "Equilibrium moisture content of solids"; Technomic Publishing Co.; USA; 1993.
61. Kaisi Umprayn and R.W. Menders; *Hygroscopicity and moisture adsorption kinetics of pharmaceutical solids: a review*; Drug Development and Industrial Pharmacy; 13 (4 & 5), 653 - 693 (1987).
62. *Handbook of Chemistry and Physics*; 70th edition; CRC Press; 1989 – 1990; E-43; F-6.
63. *United States Pharmacopeia 25*; physical test USP <921> Water Determination; The United States Pharmacopeial Convention, Inc.; Rockville, Md; 2002.
64. *United States Pharmacopeia 25*; physical test USP <891> Thermal Analysis; The United States Pharmacopeial Convention, Inc.; Rockville, Md; 2002.
65. Chad R. Dalton, et.al.; *Processing and storage effects on water vapor sorption by some model pharmaceutical solid dosage formulations*; International Journal of Pharmaceutics; 156(1997)143-151.
66. Khankari R.K., et .al.; *Determination of water content in pharmaceutical hidrates by DSC*; International Journal of Pharmaceutics; 82(1992) 117 – 127.
67. Alderborn G., Nyström C.; *Pharmaceutical Powder Compaction Technology*; Drugs and the Pharmaceutical Sciences; Volume 71; Marcel Dekker; USA; 1996.
68. Shah N.H., et al.; *Evaluation of two new tablet lubricants.- sodium stearyl fumarate and glyceryl behenate. Measurement of physical parameters (compaction, ejection and residual forces) in the tableting process and the effect on the dissolution rate*; Drug Development and Industrial Pharmacy, 12 (8&9), 1986; 1329 – 1346.

69. Abdou, H.M.; *Dissolution, Bioavailability & Bioequivalence*; Mack Publishing Company; USA; 1989.
70. Schultz Thomas; *Problem Solver and Reference Manual* cap. Preformulation; FMC Corporation; 1998.
71. J.T. Carstensen; *Pharmaceutical Preformulation*; Technomic Publishing; 1998.
72. James W. Mc Gynity; Arden House Conference; 1994.
73. Norma Oficial Mexicana, NOM-073-SSA1-1993, ESTABILIDAD DE MEDICAMENTOS.