

00524
122



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA
DE MEXICO

FACULTAD DE QUIMICA

DESARROLLO DE TABLETAS DE MOCLOBEMIDA 150 mg
PARA GENERICO INTERCAMBIABLE

T E S I S
QUE PARA OBTENER EL TITULO DE:
QUIMICA FARMACEUTICA - BIOLOGICA
P R E S E N T A ,
PAOLA YAZMIN OLLERVIDES RUBIO



MEXICO, D. F.



EXAMENES PROFESIONALES
FACULTAD DE QUIMICA

2003

D



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



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. María del Socorro Alpizar Ramos
Vocal	Prof. Luis Jesús García Aguirre
Secretario	Prof. Antonio Santiago Regalado
1er Suplente	Prof. Eduardo Jiménez Leyva
2º Suplente	Prof. Joaquín González Robledo

Sitio donde se desarrolló el tema

Laboratorios Silanes S.A. DE C.V.
Amores 1304, Col. Del Valle

Asesorado por



Q.F.B. Antonio Santiago Regalado

Sustentante



Paola Yazmin Ollervides Rubio

Agradecimientos

A mis padres, quiero decirles que el objetivo alcanzado es también de ustedes ya que sin su apoyo no habría podido obtenerlo. Gracias a ti Mama por una vida de esfuerzo y por estar siempre a mi lado.

A la empresa Laboratorios Silanes S.A de C.V., por darme la oportunidad de realizar este proyecto y de impulsar mi desarrollo profesional. En especial agradezco a: Q.F.B. Antonio Santiago Regalado, Q.F.B. Martha Gorgonio, I.B.I. Miriam Pérez Toribio, Q.F.B. Sixto Espinoza de León, Q.F.I. Gregorio Balbuena; por ayudarme con sus conocimientos y principalmente por su amistad.

A mis hermanos, por su apoyo incondicional en todo momento.

A ti pequeño, por brindarme tu cariño, comprensión y sobre todo por estar en mi vida.

A mis amigos, por los gratos momentos que pasamos juntos y por estar presentes en los momentos difíciles.

ÍNDICE DE CONTENIDO

1. Justificación del Proyecto y Objetivos	9
2. Antecedentes	11
2.1 Preformulación	12
2.1.1 Propiedades Físicas	12
2.1.2 Propiedades Químicas	14
2.2 Tabletas	16
2.2.1 Componentes	17
2.2.2 Métodos de Fabricación	19
2.3 Medicamentos	24
2.3.1 Medicamento Innovador	24
2.3.2 Medicamento Genérico	25
2.3.3 Medicamento Genérico Intercambiable	25
2.4 Pruebas de Intercambiabilidad	27
2.4.1 Clasificación Biofarmacéutica	28

2.5 Estudio de Estabilidad	34
2.5.1 Estudio de Estabilidad Acelerada	34
2.5.2 Estudio de Estabilidad a Largo Plazo	36
2.5.3 Estudio de Estabilidad de Anaquel	36
2.6 Moclobemida	37
2.6.1 Descripción	37
3. Parte Experimental	40
3.1 Material	40
3.2 Equipos	40
3.3 Instrumentos	41
3.4 Procedimiento	42
4. Resultados	48
4.1 Preformulación	48
4.1.1 Selección del Producto de Referencia	48
4.1.2 Caracterización del Principio Activo	53
4.1.3 Selección de Excipientes	57
4.1.4 Propuestas de Formulación	58

4.2	Formulación	58
4.2.1	Fórmula 1	59
4.2.2	Fórmula 4	63
4.2.3	Fórmula 5	65
4.2.4	Fórmula 9	68
4.3	Prueba de Repetibilidad	72
4.4	Definición de Especificaciones	77
4.5	Selección del Material de Empaque	78
4.6	Estabilidad	78
4.6.1	Análisis inicial de lotes de Estabilidad	79
4.6.2	Análisis de Lotes de Estabilidad de 1 ^{er} mes a 40°C/75% H.R.	84
4.6.3	Análisis de Lotes de Estabilidad de 2 ^o mes a 40°C/75% H.R.	85
4.6.4	Análisis de Lotes de Estabilidad de 3 ^{er} mes a 40°C/75% H.R.	86
4.6.5	Análisis de Lotes de Estabilidad de 3 ^{er} mes a 30°C	87
5.	Análisis de Resultados	88
6.	Conclusiones	91
7.	Bibliografía	92

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. Etapas del Desarrollo Farmacéutico	11
Figura 2. Etapas para Granulación Húmeda	20
Figura 3. Etapas para Granulación Seca	22
Figura 4. Etapas para Compresión Directa	23
Figura 5. Estructura de Moclobemida	37
Figura 6. Distribución del Tamaño de Partícula del Principio Activo	55

ÍNDICE DE GRÁFICAS

Gráfica 1. Perfil de Disolución para Aurorex en Agua	50
Gráfica 2. Perfil de Disolución para Aurorex en Fluido Gástrico	51
Gráfica 3. Perfil de Disolución para Aurorex en Fluido Intestinal	52
Gráfica 4. Perfil de Disolución para la Fórmula 1 en Agua	59
Gráfica 5. Perfil de Disolución para la Fórmula 1 en Fluido Gástrico	60
Gráfica 6. Perfil de Disolución para la Fórmula 1 en Fluido Intestinal	61
Gráfica 7. Perfil de Disolución para la Fórmula 4 en Agua	62
Gráfica 8. Perfil de Disolución para la Fórmula 4 en Fluido Gástrico	63
Gráfica 9. Perfil de Disolución para la Fórmula 4 en Fluido Intestinal	64
Gráfica 10. Perfil de Disolución para la Fórmula 5 en Agua	65
Gráfica 11. Perfil de Disolución para la Fórmula 5 en Fluido Gástrico	66
Gráfica 12. Perfil de Disolución para la Fórmula 5 en Fluido Intestinal	67
Gráfica 13. Perfil de Disolución para la Fórmula 9 en Agua	68
Gráfica 14. Perfil de Disolución para la Fórmula 9 en Fluido Gástrico	69
Gráfica 15. Perfil de Disolución para la Fórmula 9 en Fluido Intestinal	70
Gráfica 16. Perfil de Disolución para Lotes de Repetibilidad en Agua	73
Gráfica 17. Perfil de Disolución para Lotes de Repetibilidad en Fluido Gástrico	74
Gráfica 18. Perfil de Disolución para Lotes de Repetibilidad en Fluido Intestinal	75
Gráfica 19. Perfil de Disolución para Lotes de Estudio de Estabilidad en Agua	80
Gráfica 20. Perfil de Disolución para Lotes de Estudio de Estabilidad en Fluido Gástrico	81
Gráfica 21. Perfil de Disolución para Lotes de Estudio de Estabilidad en Fluido Intestinal	82

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Parámetros para medicamentos con fármacos nuevos	35
Tabla 2. Parámetros para medicamentos con fármacos conocidos	35
Tabla 3. Evaluación del Producto de Referencia	49
Tabla 4. Datos del Perfil de Disolución para Aurorex en Agua	50
Tabla 5. Datos del Perfil de Disolución para Aurorex en Fluido Gástrico	51
Tabla 6. Datos del Perfil de Disolución para Aurorex en Fluido Intestinal	52
Tabla 7. Descripción del Principio Activo	53
Tabla 8. Análisis por DSC del Principio Activo	53
Tabla 9. Caracterización Reológica del Principio Activo	54
Tabla 10. Análisis Químico del Principio Activo	56
Tabla 11. Evaluación Fármaco-Excipiente	57
Tabla 12. Listado de Fórmulas a evaluar	58
Tabla 13. Fórmula Cualicuantitativa de la Fórmula 1	59
Tabla 14. Datos de Perfil de Disolución para la Fórmula 1 en Agua	59
Tabla 15. Datos de Perfil de Disolución para la Fórmula 1 en Fluido Gástrico	60
Tabla 16. Datos de Perfil de Disolución para la Fórmula 1 en Fluido Intestinal	61
Tabla 17. Fórmula Cualicuantitativa de la Fórmula 4	62
Tabla 18. Datos de Perfil de Disolución para la Fórmula 4 en Agua	62
Tabla 19. Datos de Perfil de Disolución para la Fórmula 4 en Fluido Gástrico	63

Tabla 20. Datos de Perfil de Disolución para la Fórmula 4 en Fluido Intestinal	64
Tabla 21. Fórmula Cualicuantitativa de la Fórmula 5	65
Tabla 22. Datos de Perfil de Disolución para la Fórmula 5 en Agua	65
Tabla 23. Datos de Perfil de Disolución para la Fórmula 5 en Fluido Gástrico	66
Tabla 24. Datos de Perfil de Disolución para la Fórmula 5 en Fluido Intestinal	67
Tabla 25. Fórmula Cualicuantitativa de la Fórmula 9	68
Tabla 26. Datos de Perfil de Disolución para la Fórmula 9 en Agua	68
Tabla 27. Datos de Perfil de Disolución para la Fórmula 9 en Fluido Gástrico	69
Tabla 28. Datos de Perfil de Disolución para la Fórmula 9 en Fluido Intestinal	70
Tabla 29. Datos de Factor de Similitud para la Fórmula 9	71
Tabla 30. Evaluación de Lotes de Repetibilidad	72
Tabla 31. Datos de Perfil de Disolución para Lotes de Repetibilidad en Agua	73
Tabla 32. Datos de Perfil de Disolución para Lotes de Repetibilidad en Fluido Gástrico	74
Tabla 33. Datos de Perfil de Disolución para Lotes de Repetibilidad en Fluido Intestinal	75
Tabla 34. Datos de Factor de Similitud para Lotes de Repetibilidad	76
Tabla 35. Especificaciones para Producto Terminado	77
Tabla 36. Resultados del Análisis Inicial de Lotes para Estudio de Estabilidad	79
Tabla 37. Datos de Perfil de Disolución para Lotes de Estudio de Estabilidad en Agua	80

Tabla 38. Datos de Perfil de Disolución para Lotes de Estudio de Estabilidad en Fluido Gástrico	81
Tabla 39. Datos de Perfil de Disolución para Lotes de Estudio de Estabilidad en Fluido Intestinal	82
Tabla 40. Datos de Factor de Similitud para Lotes de Estudio de Estabilidad	83
Tabla 41. Resultados del Análisis de 1 ^{er} mes a 40°C/75% H.R.	84
Tabla 42. Resultados del Análisis de 2 ^o mes a 40°C/75% H.R.	85
Tabla 43. Resultados del Análisis de 3 ^{er} mes a 40°C/75% H.R.	86
Tabla 44. Resultados del Análisis de 3 ^{er} mes a 30°C	87

1. JUSTIFICACIÓN DEL PROYECTO Y OBJETIVOS

El Programa de Genéricos Intercambiables (GI) fue establecido en 1998 en un esfuerzo conjunto entre el Gobierno Federal, a través de la Secretaría de Salud (SSA) y la Industria Químico-Farmacéutica, y tiene como finalidad proveer a la población medicamentos que tienen como características calidad farmacopeica y acción farmacológica igual al producto innovador que ya ha demostrado su eficacia, calidad y seguridad, pero a un bajo costo. ⁽¹⁾

Un medicamento Genérico Intercambiable es aquella especialidad farmacéutica elaborada cuando vence la patente de exclusividad del laboratorio que comercializa el producto innovador, tiene el mismo fármaco o sustancia activa, con igual concentración o potencia, que utiliza la misma vía de administración y con especificaciones farmacopeicas iguales o comparables, que después de cumplir con las pruebas reglamentarias requeridas, ha comprobado que sus perfiles de disolución o su biodisponibilidad u otros parámetros, según sea el caso, son equivalentes a las del medicamento innovador o producto de referencia. ^(2,3)

En México, cerca del 60% de la población económicamente activa (PEA) tienen acceso a los servicios de salud públicos, como el Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS), el Instituto de Seguridad y Servicios Sociales de los Trabajadores del Estado (ISSSTE), el Desarrollo Integral de la Familia (DIF) y la Secretaría de Salud (SSA). Estas instituciones son las principales consumidoras de estos medicamentos. ⁽⁴⁾

Es por esto que a la empresa Laboratorios Silanes S.A de C.V. ha tenido el interés de involucrarse en el Programa de Genéricos Intercambiables y por consiguiente desarrollar el producto " Tabletas de Moclobemida 150 mg "

1.1 OBJETIVO GENERAL:

Desarrollar una formulación de Tabletas de Moclobemida 150 mg para ser evaluado como Genérico Intercambiable.

1.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS:

- 1.2.1 Realizar los estudios de preformulación para establecer los componentes y condiciones para obtener una formulación y un proceso viable.
- 1.2.2 Definir la fórmula y el proceso de fabricación óptimos para la fabricación de Tabletas de Moclobemida 150 mg.
- 1.2.3 Establecer especificaciones del producto terminado.
- 1.2.4 Determinar la estabilidad del producto Tabletas de Moclobemida 150 mg desarrollado.

2. ANTECEDENTES

El desarrollo farmacéutico es el conjunto de actividades que se realizan dentro del conocimiento de la ciencia, tecnología y ética farmacéutica destinadas a obtener el máximo aprovechamiento de un fármaco como medicamento. Las etapas que comprende se muestran en la figura 1.



Figura 1. Etapas del Desarrollo Farmacéutico

2.1. PREFORMULACIÓN ^(5,6)

Fase del proceso de investigación y desarrollo en la que se caracterizan las propiedades físicas, químicas y mecánicas de un fármaco con el fin de desarrollar formas farmacéuticas estables, seguras y eficaces.

2.1.1 PROPIEDADES FÍSICAS:

- A) Descripción: Es sumamente importante consignar el aspecto general, el color y el olor del fármaco. Estas características proporcionan una base para la comparación con lotes futuros. El sabor usualmente requiere ciertas consideraciones, sobre todo si el fármaco está previsto para su uso oral en formas farmacéuticas pediátricas.

- B) Distribución del tamaño de las partículas: La frecuencia con que ocurren partículas de diversos tamaños. La velocidad de disolución, la velocidad de absorción, la uniformidad del contenido, el color, el sabor, la textura y la estabilidad dependen en mayor o menor grado del tamaño y la distribución de las partículas. Los métodos más comunes para determinar el tamaño de las partículas de los polvos utilizados en la industria farmacéutica consisten en tamizado, microscopía, sedimentación y rastreo de corriente.

- C) Examen microscópico: El examen microscópico da una indicación aproximada del tamaño de las partículas y de las propiedades características de los cristales.

- D) Efecto de partición: Desde una perspectiva biológica, para que ocurra una respuesta farmacológica es necesario que la molécula del fármaco atraviese una membrana biológica. La membrana, compuesta por materiales proteicos y lipídicos, actúa como una barrera lipofílica frente a la mayoría de los fármacos. Conociendo el efecto de partición se puede estimar el sitio de absorción de una nueva entidad química.
- E) Polimorfismo: El polimorfismo es un estado cristalino sólido de un compuesto dado resultante de la posibilidad de cómo mínimo dos ordenamientos distintos de las moléculas del compuesto en el estado sólido. Es la capacidad de cualquier elemento o compuesto para cristalizar en la forma de más de una especie cristalina. La solubilidad, el punto de fusión, la densidad, la dureza, la forma de los cristales, las propiedades ópticas y eléctricas, la presión de vapor, la estabilidad, etc., varían según la forma polimórfica.
- F) Solubilidad: Cuando se manejan nuevos fármacos es sumamente importante conocer algo acerca de sus características de solubilidad, especialmente en sistemas acuosos, dado que estos compuestos pueden tener alguna solubilidad acuosa insuficiente para inducir una respuesta terapéutica.

2.1.2 PROPIEDADES QUÍMICAS:

- A) Estabilidad del fármaco: Es sumamente importante determinar la estabilidad del fármaco a granel con la mayor rapidez posible. No se deben preparar formas farmacéuticas con fármacos que no son estable en su estado puro. Las muestras de la sustancia química generalmente son expuestas a distintas condiciones de luz, calor y humedad en presencia y ausencia de oxígeno. Cuando se detectan problemas de estabilidad en el fármaco puede ser importante determinar la vía de degradación e iniciar estudios para estabilizar el compuesto con aditivos apropiados.
- B) Degradación hidrolítica: La hidrólisis probablemente represente el proceso de degradación observado con mayor frecuencia en la formulación de nuevos fármacos. Puede presumirse que la mayoría de los fármacos estarán expuestos al agua durante su procesamiento o su conservación, en consecuencia existe el riesgo de hidrólisis a menos que las condiciones sean óptimas. La hidrólisis tiene lugar con ésteres, amidas, sales de ácidos débiles y bases fuertes y tioésteres, entre otros compuestos.
- C) Oxidación: La degradación oxidativa es tan importante como la hidrólisis en la evaluación preliminar de la estabilidad de nuevos fármacos. Deben iniciarse estudios para establecer la vía oxidativa, para ver cuales son los aditivos capaces de minimizar la degradación oxidativa. La reacción oxidativa depende de varios factores, tales como la temperatura, la concentración de oxígeno en el líquido, las impurezas presentes y la concentración del compuesto oxidable.

D) Interacción fármaco-excipiente: Los estudios de interacción entre los fármacos y los excipientes se diseñan con el fin de determinar qué excipientes pueden utilizarse de manera sistemática en las formas farmacéuticas finales.

Las mediciones por análisis térmico sirven para evaluar los cambios físicos y químicos que pueden tener lugar al someter a calentamiento una muestra, por consecuencia se puede medir una absorción o liberación de calor. Las reacciones normalmente monitoreadas pueden ser exotérmicas (debido a cristalización, descomposición oxidativa, etc) o endotérmicas (debido a vaporización, fusión, sublimación, degradación química, etc). Estos métodos pueden ser usados para indicar la existencia de posibles interacciones fármaco-excipiente en propuestas de formulación.

El método más comúnmente utilizado es el de Escaneo Diferencial por Calorimetría (DSC), la muestra y la referencia son mantenidas a la misma temperatura y el flujo del calor equivalente a temperatura es medido. Las curvas de DSC son obtenidos graficando la velocidad diferencial de calentamiento contra la temperatura. El área de un pico en la curva obtenida es directamente proporcional al calor absorbido, la integración de las áreas de éstos picos indican el calor de la reacción (en cal/ seg*gr ó J/ seg*gr). ^(7,8)

2.2 TABLETAS

Las tabletas o comprimidos son formas farmacéuticas sólidas, de dosificación única y que se pueden preparar por métodos de compresión y moldeo. Presentan ventajas y desventajas tales como:

A) Ventajas:

- ❖ Fácil administración, no dolorosa.
- ❖ Proceso sencillo de fabricación.
- ❖ Fácil transporte.

B) Desventajas:

- ❖ No enmascaran olor y mal sabor.
- ❖ No se administran a lactantes, personas con problemas gastrointestinales, ancianos y personas inconscientes.
- ❖ Presenta problemas cuando se trata de fármacos higroscópicos.

El uso de alguna clase de proceso de recubrimiento para modificar las características de las tabletas ha estado en práctica desde décadas pasadas en la industria farmacéutica. Algunos de los beneficios son los siguientes:

- ❖ Mejorar la estabilidad del producto protegiendo al fármaco del medio ambiente.
- ❖ Enmascarar el sabor y mejorar su ingestión.
- ❖ Facilitar la identificación y mejorar la apariencia del producto.

- ❖ **Facilitar el manejo del producto terminado (por ejemplo, en líneas de envasado a alta velocidad).**
- ❖ **Modificar las características de liberación del fármaco, como con productos con capa entérica y de liberación prolongada.**

Se puede llevar a cabo el proceso de recubrimiento mediante dos metodologías, convencional y película. Mientras que los recubrimientos farmacéuticos fueron predominantes de azúcar, ahora el recubrimiento de película ha venido a representar el proceso de elección en la industria farmacéutica.

2.2.1 COMPONENTES

Además del componente activo o terapéutico, los comprimidos contiene una cantidad de materiales inertes conocidos como aditivos o excipientes. Éstos pueden clasificarse de acuerdo con su papel en el comprimido terminado.

A) **Diluentes:** Los diluentes se agregan para aumentar el volumen, con el propósito de que el comprimido tenga un tamaño práctico para la compresión; en la formulación de nuevos agentes terapéuticos debe considerarse la compatibilidad de los diluentes con el fármaco. Si el fármaco es poco soluble en agua, se recomienda utilizar diluentes que sean solubles, para evitar posibles problemas de biodisponibilidad.

B) **Aglutinantes:** Los agentes utilizados para impartir cualidades cohesivas a los materiales en polvo se denominan aglutinantes o granuladores. Estas sustancias otorgan a las formulaciones de los comprimidos una cohesividad que asegura que éstos permanezcan intactos después de la compresión, pero también mejoran las cualidades de libre flujo. Son empleados tanto en solución como en forma seca, lo cual depende de los otros componentes de la formulación y del método de preparación.

C) **Lubricantes:** Los lubricantes cumplen varias funciones en el proceso de elaboración de los comprimidos. Evitan la adhesión a la superficie de las matrices y los punzones, reducen la fricción entre las partículas y pueden mejorar la velocidad de flujo de la granulación del comprimido. En la mayoría de los casos son materiales hidrófobos, una selección deficiente o una cantidad excesiva pueden originar la impermeabilización de los comprimidos cuyo resultado es una escasa desintegración del comprimido o una disolución retardada, o ambos inconvenientes.

D) **Deslizantes:** Un deslizante es una sustancia que mejora las características del flujo de una mezcla de polvos. Es especialmente importante optimizar el orden de la adición y el proceso de mezclado de estos materiales con el objeto de maximizar su efecto y asegurar que su influencia sobre el lubricante sea mínima.

E) **Desintegrantes:** Un desintegrante es una sustancia, o una mezcla de ellas, agregada a un comprimido para facilitar su ruptura o desintegración después de su administración. Los componentes activos deben liberarse de la matriz del comprimido, tan eficientemente como sea posible, para permitir su rápida disolución. Además de la presencia de los desintegrantes, otros factores que pueden afectar el tiempo de desintegración de los comprimidos son el aglutinante, la dureza del comprimido y el lubricante.

F) **Colorantes:** Los colorante en los comprimidos compactados no tienen otra función que mejorar la apariencia estética de la forma farmacéutica. Todos los colorantes utilizados en los productos farmacéuticos deben de ser aprobados y certificados por la FDA.

2.2.2 MÉTODOS DE FABRICACIÓN ^(6, 10)

2.2.2.1 GRANULACIÓN HÚMEDA

Es el método más ampliamente utilizado debido a que se pueden obtener los requerimientos físicos conveniente para la compresión de buenos comprimidos, esto es, se puede aumentar la densidad de la mezcla de polvos además de mejorar las propiedades de compresión reduciendo la presencia de polvo fino en la mezcla. Sus principales desventajas son la cantidad de pasos separados involucrados, así como el tiempo y el trabajo necesario para llevar a cabo el proceso. Los pasos del método húmedo se muestran en la figura 2.

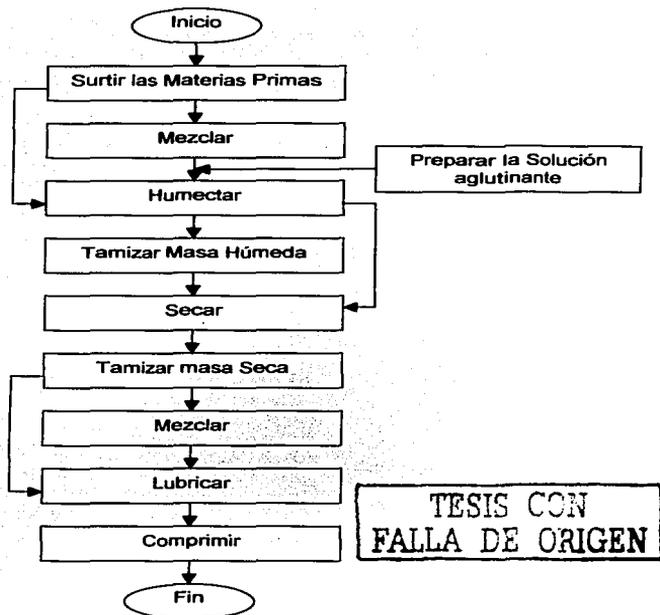


Figura 2. Etapas para Granulación Húmeda

En este procedimiento se obtienen los gránulos a partir de las partículas de los polvos, con la ayuda de un disolvente junto con un 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 forman

puentes sólidos. Estos puentes sólidos garantizan la permanencia de las partículas formando aglomerados, y constituyen las fuerzas de cohesión de los mismos.

2.2.2.2 GRANULACIÓN EN LECHO FLUIDO

El concepto es rociar una solución granulante en las partículas suspendidas, que luego deberán secarse con rapidez en el aire suspendido. La velocidad en el agregado del aglutinante, la temperatura en el lecho de las partículas, la temperatura del aire, el volumen y la humedad del aire ejercen un papel importante en la calidad y el rendimiento del producto final. El beneficio principal de este sistema es que la granulación y el secado del polvo se produce en un lapso breve.

La granulación en lecho fluido es una operación para obtener gránulos con excelentes propiedades de flujo y con una distribución del tamaño con baja dispersión. Produce partículas de gran porosidad y con buenas propiedades de compresibilidad y compactabilidad.

2.2.2.3 GRANULACIÓN SECA

Cuando los componentes de los comprimidos son sensibles a la humedad o incapaces de soportar temperaturas elevadas durante el secado, o cuando los componentes de los comprimidos poseen propiedades inherentes aglutinantes o

cohesivas por lo que no se logra alcanzar el parámetro de tamaño de partícula y se requiere de aumentarlo, puede utilizarse la granulación seca también denominada precompresión o doble compresión. El beneficio principal es que elimina varios pasos con respecto a la granulación vía húmeda. Los pasos para la granulación seca se muestran en la figura 3.

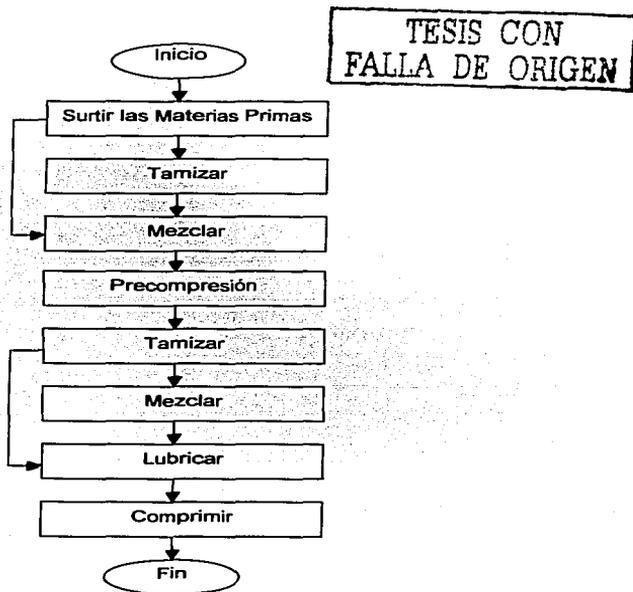


Figura 3. Etapas para Granulación Seca

2.2.2.4 COMPRESIÓN DIRECTA

La compresión directa consiste en compactar los comprimidos de manera directa a partir del material en polvo sin modificación de su naturaleza física, se utiliza cuando se desea aumentar la eficacia de las operaciones necesarias relativas a los comprimidos y reducir los costos con la menor cantidad posible de espacio físico y de mano de obra para una operación dada. En este solo tiene lugar las operaciones unitarias que se muestran en la figura 4, resultan suficientes para la obtención de tabletas que cumplan las especificaciones establecidas.

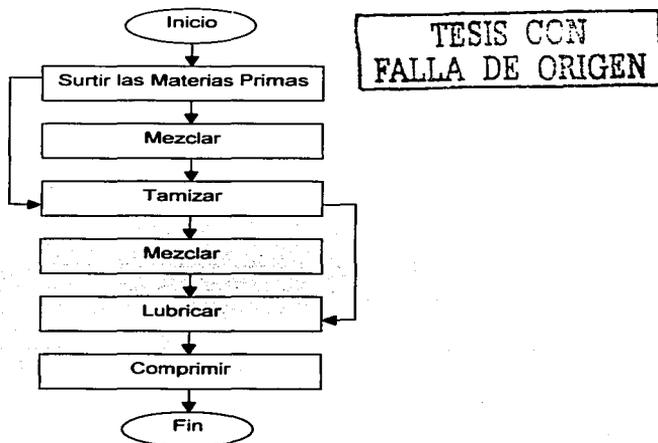


Figura 4. Etapas para Compresión Directa

Para los comprimidos en los que el fármaco mismo constituye la mayor proporción del peso del comprimido total, es necesario que éste posea las características físicas requeridas para la formulación a ser comprimida directamente. Para los comprimidos que contiene el 25% o menos del fármaco, la compresión directa puede usarse con frecuencia formulándolos con diluentes adecuados que actúan como portadores o vehículos del fármaco, estos vehículos o excipientes deben tener buenas características de fluidez y compresibilidad.

2.3 MEDICAMENTOS

Un medicamento es toda sustancia o mezcla de sustancias de origen natural o sintético que tenga efecto terapéutico, preventivo, rehabilitatorio o de diagnóstico, que se presente en forma farmacéutica y se identifique como tal por su actividad farmacológica, características físicas, químicas y biológicas. ⁽¹¹⁾

2.3.1 MEDICAMENTO INNOVADOR ⁽¹²⁾

Son medicamentos registrados y comercializados por un laboratorio innovador que realizó, en su momento, los esfuerzos de investigación y desarrollo necesarios para el descubrimiento de una determinada molécula para su posterior utilización en el diagnóstico o tratamiento de enfermedades. Cuenta con la patente a nivel mundial, de manera que, durante el tiempo en el que persisten estos derechos, dicho laboratorio goza de total monopolio en su comercialización.

2.3.2 MEDICAMENTO GENÉRICO ⁽¹²⁾

Son medicamentos fabricados y comercializados por laboratorios distintos de los que descubrieron y comercializaron inicialmente el medicamento original, pero que lo hacen cuando no existe o está caducada la patente correspondiente. Por lo tanto, son nuevas marcas de medicamentos, que pueden tener la misma composición, dosis, forma de presentación, etc. que la del medicamento del cual son similar. Como consecuencia de ello se han comercializado numerosos productos que son similares de productos originales, pero obtenidos por procedimientos diferentes al del laboratorio original. Cuando estos productos se comercializan usando como marca el nombre del fármaco seguido por el nombre del laboratorio estamos ante lo que se conoce como genérico. Esta denominación indica que tales productos no han demostrado bioequivalencia con el original a diferencia de los Genéricos Intercambiables que sí lo han hecho.

2.3.3 MEDICAMENTO GENÉRICO INTERCAMBIABLE (GI) ^(13, 14)

Son medicamentos con la misma eficacia terapéutica, seguridad y calidad que el original. Sus características principales son:

- ❖ Tener igual composición cualitativa y cuantitativa en principio activo y la misma forma farmacéutica que el medicamento innovador o de referencia, cuyo perfil de eficacia y seguridad esté suficientemente establecido para su continuo uso clínico.

- ❖ Equivalente a medicamento de referencia en base a pruebas de disolución (factor f), bioequivalencia (biodisponibilidad) u otros parámetros según sea el caso.
- ❖ Figurar en su etiquetado las siglas «GI».

2.3.3.1 VENTAJAS

Los genéricos intercambiables presentan una acción terapéutica semejante a la del producto innovador. Proporcionan un beneficio económico al pagar menos por el producto y contribuyen a racionalizar el gasto público en medicamentos, sin que por ello baje la calidad y la eficacia del medicamento. Son más baratos por que los gastos de investigación y promoción comercial son inferiores a los demás. ^(10, 11, 12)

2.3.3.2 SELECCIÓN DEL MEDICAMENTO DE REFERENCIA

(15)

El medicamento de referencia es el indicado por la Secretaría de Salud como tal, cuenta con el registro de dicha dependencia, se encuentra disponible comercialmente y es seleccionado conforme a los siguientes criterios:

- Es el medicamento innovador, en caso de no existir, se elige cualquiera de los siguientes en el orden en que aparecen:
 1. Producto cuya bioequivalencia esta determinada.
 2. Producto que cuente con el registro más antiguo ante la autoridad sanitaria y que haya demostrado su eficacia y seguridad.
 3. Producto con una correlación in vitro – in vivo establecida.

2.4 PRUEBAS DE INTERCAMBIABILIDAD (1, 15)

Las pruebas de intercambiabilidad son aquellas que deben aprobar los Medicamentos Genéricos Intercambiables para demostrar que su comportamiento dentro del organismo es el mismo que el del Medicamento Innovador. Para demostrar este comportamiento los medicamentos deberán cumplir con diferentes tipos de pruebas, dependiendo de la naturaleza del medicamento, y podrán ser:

- ❖ Perfil de disolución
- ❖ Bioequivalencia o biodisponibilidad

Estas pruebas se realizan en prestigiados laboratorios nacionales de investigación, autorizados por la SSA y que se les denomina " Terceros Autorizados " debiendo para llevar a cabo las pruebas sujetarse a lo que establece la " Norma Oficial Mexicana NOM-177-SSA1-1998 " .

2.4.1 CLASIFICACIÓN BIOFARMACÉUTICA

En base a la solubilidad y la permeabilidad de los fármacos se tiene la siguiente Clasificación Biofarmacéutica recomendada en la literatura ^(16,17):

Grupo 1: Fármacos con Alta Solubilidad / Alta Permeabilidad

Grupo 2: Fármacos con Alta Solubilidad / Baja Permeabilidad

Grupo 3: Fármacos con Baja Solubilidad / Alta Permeabilidad

Grupo 4: Fármacos con Baja Solubilidad / Baja Permeabilidad

Los fármacos que se encuentran en el grupo 1 no requieren ser sometidos a pruebas de disolución o bioequivalencia; los que se encuentra en el grupo 2 y 3 requieren someterse a pruebas de bioequivalencia y/o perfil de disolución respectivamente; y los que se encuentra en el grupo 4 es preferible no utilizar el fármaco en una forma de dosificación oral.

Basándose en la clasificación anterior, la SSA señala el tipo de pruebas de intercambiabilidad a realizar de la siguiente forma ⁽¹⁾:

Grupo A: Fármacos que no requieren pruebas de disolución o bioequivalencia.

Grupo B: Fármacos que requieren pruebas de perfil de disolución.

Grupo C: Fármacos que requieren pruebas de bioequivalencia.

2.4.1.1 BIOEQUIVALENCIA

La biodisponibilidad es la proporción del fármaco que se absorbe a la circulación general después de la administración de un medicamento y la velocidad que requiere para hacerlo (15). Un ensayo clínico cuyo objetivo sea la comparación de la biodisponibilidad de dos formulaciones farmacéuticas de un mismo fármaco, se denomina estudio de bioequivalencia.

Cuando se dice que dos formulaciones de un mismo fármaco son bioequivalentes, se asume que tendrán el mismo efecto terapéutico o que serán equivalentes terapéuticos. Existen varias opciones experimentales aceptables para demostrar la bioequivalencia, se mencionarán en orden de prioridad (18, 19, 20):

1. Estudio en donde se evalúe el curso temporal de las concentraciones plasmáticas, séricas o sanguíneas del fármaco y/o sus metabolitos por un tiempo adecuado. Mediante éste método, las concentraciones pueden medirse más fácilmente y de manera más exacta y precisa que los efectos, considerando la premisa de que a igual concentración circulante del fármaco se producirá un efecto igual. Se evalúa el tiempo suficiente para que se haya eliminado el 80% del fármaco, esto se logra tomando muestras por un periodo de tres a cinco vidas medias del compuesto a estudiar. En general, en la mayor parte de los casos se emplea esta alternativa experimental, ya que ha demostrado dar buenos resultados.
2. En el caso de que la opción 1 no se pueda realizar o no se obtengan resultados adecuados, se realiza la determinación del curso temporal de la excreción

urinaria del fármaco y/o sus metabolitos. En este caso se tiene que garantizar el poder seguir el curso temporal de la excreción del fármaco el tiempo suficiente para que se haya excretado al menos un 90% de la dosis administrada.

3. Cuando no se puedan realizar las opciones 1 y 2, se lleva a cabo la evaluación del curso temporal del efecto farmacológico del compuesto en estudio. Esta opción es poco frecuente, pero existen algunas ocasiones en las cuales es posible poder cuantificar las concentraciones del fármaco en plasma u orina.
4. En caso de que ninguna de las opciones anteriores se puedan realizar, se hace la evaluación clínica del fármaco. Esto implica la conducción de estudios de fase clínica como si se estuviera desarrollando un nuevo fármaco, en los que participarían pacientes que tuvieran la enfermedad a tratar y que, por lo tanto, puedan mostrar respuestas muy variables al fármaco, de tal modo que para poder concluir adecuadamente la equivalencia terapéutica, se necesitarían una gran cantidad de pacientes haciendo que el costo de estos estudios sea sumamente alto.

Los estudios en los que se compara la biodisponibilidad de dos formulaciones puede ser bajo un diseño cruzado o un diseño paralelo. El diseño paralelo es un diseño aleatorizado completo en el que cada sujeto se asigna a uno y sólo un tratamiento. A pesar de que este diseño es muy fácil y cómodo, no es muy usado en los estudios de bioequivalencia es virtud de que no es capaz de identificar y remover la variabilidad intersujeto.

- El diseño cruzado es un diseño modificado de bloque aleatorizado en los cuales cada bloque recibe más de una formulación de un fármaco en diferentes periodos de tiempo. Los sujetos de cada bloque reciben los medicamentos en una diferente secuencia de administración. Este diseño presenta las siguientes ventajas con respecto al diseño paralelo ⁽²⁰⁾:

1. Cada sujeto sirve como su propio control; esto permite la comparación de las formulaciones en el mismo sujeto.
2. Remueve la variabilidad intersujetos de la comparación entre las formulaciones.
3. Con una adecuada aleatorización de los sujetos a la secuencia de administración, da el mejor sesgo para las diferencias entre las formulaciones evaluadas.

2.4.1.2 DISOLUCIÓN

Dado que la absorción del fármaco y la disponibilidad fisiológica dependen de tenerlo en solución, las características adecuadas de disolución son una propiedad importante de un comprimido. Sirve para medir el porcentaje de fármaco que pasa a solución en un intervalo de tiempo ⁽²¹⁾.

Hay varios tipos de aparatos para realizar la prueba de disolución ^(22,23):

- ❖ Aparato 1: Canastillas
- ❖ Aparato 2: Paletas
- ❖ Aparato 3: Cilindros Reciprocantes
- ❖ Aparato 4: Celdas de Flujo Continuo
- ❖ Aparato 5: Paletas sobre Cilindros
- ❖ Aparato 6: Cilindros
- ❖ Aparato 7: Soporte Reciprocante

Los aparatos de canastillas y paletas son simples, robustos, fácilmente estandarizables y utilizados internacionalmente, por ésta razón los métodos oficiales de disolución in Vitro para estos, son descritos en la U.S. Pharmacopeia (USP). Los aparatos de disolución 3 al 7 pueden ser considerados si es necesario aunque estas alternativas son utilizadas en base a los requerimientos del producto en particular ⁽²¹⁾.

Los aparatos que se utilizan comúnmente para la evaluación de disolución en tabletas son los aparatos 1 y 2. ^(17,18)

La disolución in vitro es la prueba físico-química más usada para: estimar la liberación del fármaco a partir de la forma dosificada, evaluar la variabilidad intertote en cuanto a características de liberación y en algunos casos, para predecir la biodisponibilidad (BA) y bioequivalencia (BE) de los productos.

En la Norma Oficial Mexicana NOM-177-SSA1-1998 se establecen los criterios y requisitos para la evaluación de perfiles de disolución en formas farmacéuticas sólidas de liberación inmediata. Un perfil de disolución es la determinación experimental de la cantidad de fármaco disuelto a diferentes tiempos, en condiciones experimentales controladas, a partir de la forma farmacéutica. Para realizar el perfil de disolución, se deben seleccionar por lo menos cinco tiempos de muestreo (excepto el tiempo cero) que permitan caracterizar apropiadamente la curva ascendente y la fase de meseta. Únicamente dos puntos estarán en la meseta de la curva y los otros tres distribuidos entre la fase ascendente y de inflexión. Una vez que es obtenido el perfil de disolución promedio del medicamento de prueba si el coeficiente de variación es menor o igual al 20% para el primer tiempo y menor o igual que el 10% para los tiempos subsecuentes, se compara el perfil de disolución contra el obtenido del medicamento de referencia usando el factor (f_2) en base a la siguiente ecuación:

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

Donde:

n = número de tiempos de muestreo

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

P_t= porcentaje disuelto promedio en el tiempo t del medicamento de referencia

Un factor de similitud entre 50 y 100 indica que los perfiles de disolución son similares.

2.5 ESTUDIOS DE ESTABILIDAD ⁽²⁵⁾

Los estudios de estabilidad son pruebas que se efectúan a un medicamento para determinar el periodo de caducidad y las condiciones de almacenamiento en que sus características físicas, químicas, fisicoquímicas, microbiológicas y biológicas permanecen dentro de límites especificados, bajo la influencia de diversos factores ambientales como temperatura, humedad y luz.

2.5.1 ESTUDIOS DE ESTABILIDAD ACELERADA

Son estudios diseñados para incrementar la velocidad de degradación química y/o biológica o el cambio físico de un medicamento, por medio del empleo de condiciones exageradas de almacenamiento. El propósito de los estudios de estabilidad acelerada es el registro de un medicamento o modificaciones a las condiciones de registro. Se debe llevar a cabo en tres lotes piloto o de producción con la formulación y el material de envase sometidos a registro. Las condiciones de prueba se muestran en las tablas 1 y 2.

Tabla 1. Parámetros para medicamentos con fármacos nuevos.

Duración: 180 días	
Condiciones de almacenamiento para formas farmacéuticas sólidas	Análisis
40°C ± 2°C con 75% ± 5% de H.R.	Se realiza a los 30, 60, 90 y 180 días
30°C ± 2°C	Se realiza a una muestra inicial, a 90 y 180 días

* H.R. : Humedad Relativa

Tabla 2. Parámetros para medicamentos con fármacos conocidos.

Duración: 90 días	
Condiciones de almacenamiento para formas farmacéuticas sólidas	Análisis
40°C ± 2°C con 75% ± 5% de H.R.	Se realiza a los 30, 60, y 90 días
30°C ± 2°C	Se realiza a una muestra inicial y 90 días

2.5.2 ESTUDIOS DE ESTABILIDAD A LARGO PLAZO

Son estudios en los que se evalúan las características físicas, químicas, fisicoquímicas, biológicas o microbiológicas del medicamento durante el periodo de caducidad bajo condiciones de almacenamiento normales o particulares y se realizan cuando el medicamento no cumple con la estabilidad acelerada. Se lleva a cabo en tres lotes piloto o de producción a $30^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$ o a las condiciones particulares, por un periodo mínimo igual al periodo de caducidad tentativo, para confirmarlo. Se analiza cada tres meses durante el primer año, cada seis meses durante el segundo año y después anualmente.

2.5.3 ESTUDIOS DE ESTABILIDAD DE ANAQUEL

Son estudios diseñados para verificar la estabilidad del medicamento a partir de lotes de producción almacenados, en las condiciones normales o particulares establecidas y se analiza anualmente.

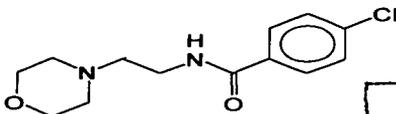
2.6 MOCLOBEMIDA

2.6.1 DESCRIPCIÓN (26, 27, 28)

NOMBRE QUÍMICO: 4-cloro-N-2[2-(4-morfolinil)-etil]benzamida

FÓRMULA CONDENSADA: C₁₃H₁₇ClN₂O₂

FÓRMULA DESARROLLADA: Se muestra en la figura 5.



TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Figura 5. Estructura de Moclobemida

PESO MOLECULAR: 268.74 g/mol.

PROPIEDADES: Polvo de color blanco a ligeramente rosa, inoloro, fotosensible, no contiene agua y no es higroscópico. Muy soluble en cloroformo, soluble en acetona, poco soluble en acetato de etilo y prácticamente insoluble en agua. Punto de fusión 137°C. El pKa es aproximadamente 6.2. ⁽²²⁾

USO TERAPÉUTICO:

Tratamiento de síndromes depresivos, Tratamiento de fobia social.

FARMACODINAMIA:

Antidepresivo de tipo IMAO (Inhibidor de la Monoamino Oxidasa), del grupo de las banzamidas. Es un inhibidor reversible de la Monoamino Oxidasa A (MAO A), y provoca un incremento de la concentración neuronal de diversos neurotransmisores, especialmente serotonina y norepinefrina. Como resultado de su efecto de elevación del estado de ánimo y la actividad sicomotora, alivia los síntomas como disforia, exhaustación, falta de ánimo y de habilidad para concentrarse.

FARMACOCINÉTICA:

Absorción: Tras la administración oral, la moclobemida se absorbe completamente del tracto gastrointestinal hacia la circulación portal.

Distribución: La moclobemida es lipofílica. El volumen aparente de distribución es de cerca de 1.2 L/Kg. La unión de la droga a proteínas plasmáticas, principalmente albúmina, es de (50%).

Metabolismo: El metabolismo ocurre en gran medida por vías de reacciones oxidativas en la porción morfolínica de la molécula. Se ha demostrado que la moclobemida es metabolizada en parte por las isoenzimas polimórficas CYP2C19 y CYP2D6.

Eliminación: La moclobemida se elimina rápidamente del cuerpo. La depuración total es de 20-50L/h. La vida media de eliminación durante dosis múltiples es de aproximadamente 3 horas y va de 2-4. Los metabolitos se eliminan por vía renal.

CLASIFICACIÓN BIOFARMACÉUTICA:

Moclobemida pertenece al grupo 3 que corresponde a los fármacos con baja solubilidad y alta permeabilidad. De acuerdo a la SSA pertenece al grupo C. (1, 15)

Es importante mencionar que moclobemida no aparece tanto en la farmacopea nacional como en las farmacopeas internacionales, y de acuerdo con su clasificación se tendrá que realizar un estudio de bioequivalencia.

3. PARTE EXPERIMENTAL

3.1. MATERIAL

Material de vidrio volumétrico

Mallas de acero inoxidable calibre 40

Tamices calibre 40, 60, 80, 100, 200

Espátulas y cucharones de acero inoxidable

3.2. EQUIPOS

Apizonador Erweka SVM/2UZ

Calorímetro Mettler TC-II

Desintegrador Vankel VK-100

Disolutor Vankel VK7010

Durómetro Vankel 40-2000

Espectrofotómetro Vankel Cary 50 UV/Visible

Friabilizador Vankel 45-2100

Granulador Erweka FGS

Mezclador de Pantalón Chico Erweka

Potenciómetro Beckman ψ 41

Tableteadora Stokes RB2

Tamiz Mecánico Ficcsa

Vernier Mitutoyo CD-8°C

Equipo de recubrimiento

3.3. INSTRUMENTOS

Balanza Mettler PG-503-S

3.4 PROCEDIMIENTO

Para el desarrollo de esta formulación se realizaron las siguientes actividades:

3.4.1 RECOPIACIÓN DE INFORMACIÓN TÉCNICO-CIENTÍFICA

- Revisión en Farmacopeas, Martindale, Florey, Index Merck, etc.
- Revisión de información de FDA
- Revisión en Guía Naranja para evaluación de Patentes
- Revisión de artículos y libros concernientes al tema en desarrollo, etc.

3.4.2 PREFORMULACIÓN

- Selección y descripción del producto de Referencia
1. Selección del producto de referencia mediante los criterios establecidos por la Secretaría de Salud.
 2. Evaluación Físicoquímica:
 - A. Peso Promedio: General information <2091> ⁽²³⁾.
 - B. Espesor: Método Interno de Laboratorios Silanes.
 - C. Dureza: Método Interno de Laboratorios silanes.
 - D. Friabilidad: General information <1216> ⁽²³⁾.
 - E. Tiempo de Desintegración: General information <701> ⁽²³⁾, MGA 0261 ⁽²²⁾.
 - F. Evaluación del Material de Empaque: Método Interno de Laboratorios Silanes.

3. Perfil de disolución (12 unidades diferentes), para establecer el comportamiento del producto en distintos medios de disolución:

A. Agua Purificada (pH 7)⁽²²⁾

B. Fluido Gástrico (pH 1.2)⁽²²⁾

C. Fluido Intestinal (pH 6.8)⁽²²⁾

Las condiciones experimentales propuestas para la prueba de disolución fueron las siguientes:

- ❖ Aparato 1: Canastillas
- ❖ Medio: Agua, Fluido Gástrico o Fluido Intestinal.
- ❖ Volumen del medio: 900 mL
- ❖ Longitud de Onda: 265 nm
- ❖ Velocidad de agitación: 50 rpm
- ❖ Temperatura: 37° C
- ❖ Tiempo: 45 minutos

Esta actividad fue realizada por el Departamento de Desarrollo Analítico.

4. Valoración: Método Interno de Laboratorios Silanes.

- Evaluación del Fármaco

1. Descripción
2. Análisis por Escaneo Diferencial por Calorimetría (DSC)⁽⁷⁾
3. Caracterización reológica^(10, 22, 23):
 - A. Distribución del tamaño de partícula
 - B. Densidad aparente y compactada
 - C. Ángulo de reposo
 - D. Velocidad de flujo
4. Análisis Químico.

- Listado de posibles excipientes

En base a la información encontrada en la revisión bibliográfica se enlistaran los posibles excipientes a utilizar en las pruebas de formulación.

- Evaluación del fármaco con las distintas alternativas de excipientes

Se realizaron pruebas de compatibilidad mediante el Método de Escaneo Diferencial por Calorimetría mencionado en la sección 2.1.2. en un rango de temperatura de 0°C a 300°C para de esta forma realizar una selección adecuada de los excipientes a utilizar en la formulación.

De las gráficas obtenidas. Si se detecta un pico exotérmico es un indicativo de una degradación y por lo tanto de una incompatibilidad; además al comparar las gráficas correspondientes para los componentes de forma individual con la resultante de la mezcla, la aparición de un pico diferente, muestra de igual forma una señal de incompatibilidad.

- Propuestas de Fórmula

Una vez determinada la compatibilidad fármaco-excipiente se presentaron propuestas de fórmulas para ser evaluadas.

3.4.3 FORMULACIÓN

- Pruebas de compresión con fórmulas propuestas

Se realizó la evaluación de los comprimidos obtenidos en cada una de las propuestas mediante pruebas físicas como son peso, friabilidad, dureza, espesor, desintegración, mencionadas anteriormente.

- Evaluación del Perfil de Disolución

De las propuestas de fórmula en las que se obtuvieron resultados físicos adecuados, se evaluó el perfil de disolución a diferentes pH para conocer el comportamiento (agua, fluido gástrico, fluido intestinal) y de esta forma poder compararlo con el producto de referencia en cada caso para seleccionar la fórmula con mejores resultados. Bajo las condiciones antes mencionadas.

- Evaluación de resultados fisicoquímicos

Se realizó una evaluación global de los resultados físicos y químicos para poder definir la fórmula.

- Prueba de Repetibilidad

Una vez definida la fórmula y con el objeto de confirmar los resultados, se fabricaron lotes de mayor tamaño para tener la seguridad del comportamiento del producto y de esta forma definir las especificaciones.

- Selección del material de empaque

La selección se realizó considerando las propiedades de cada uno de los componentes de la fórmula para que de esta forma el material de empaque brindara una protección física además de tomar en cuenta el costo y la accesibilidad.

3.4.4. ESTABILIDAD

- Lotes Piloto para Estudio de Estabilidad

Para poder someter el producto a un Estudio de Estabilidad Acelerada, se fabricaron tres lotes piloto mediante un procedimiento que simule aquel que será utilizado durante la producción, en base a la fórmula y especificaciones definidas. Se realizó el acondicionamiento el producto en materia: de empaque seleccionado.

- Evaluación Físicoquímica

Se realizó la evaluación inicial de cada uno de los lotes piloto para poder realizar una comparación con los resultados obtenidos en cada etapa de análisis durante el periodo de estabilidad.

- Estudio de Estabilidad

Como es un fármaco conocido las condiciones de prueba fueron las mencionadas en la sección 2.5.1.

4. RESULTADOS

4.1 PREFORMULACIÓN

4.1.1 SELECCIÓN DEL MEDICAMENTO DE REFERENCIA

La selección del medicamento de referencia para llevar a cabo la evaluación del producto en desarrollo se realizó en base a los criterios mencionados en la sección 2.3.3.2.

Por lo anterior el producto que tiene la patente a nivel mundial y que además cuenta con el registro más antiguo en México ante la S.S.A es el producto AUROREX Comprimidos (Moclobemida 150 mg) que pertenece a Laboratorios Roche S.A. de C.V.

4.1.1.1 DESCRIPCIÓN DEL PRODUCTO DE REFERENCIA

Se realizó la evaluación de tres lotes diferentes del producto de referencia, los resultados se muestran en la tabla 3.

Tabla 3. Evaluación del producto de referencia

Producto:		Concentración:	
Aurorex (Moclobemida) Comprimidos		150 mg	
Presentación:		Fabricante:	
Caja con 30 comprimidos		Laboratorios Roche	
Envase-Primario:		Precio en Farmacia:	
Blister PVC-Aluminio		\$246.40	
Descripción:			
Tableta oblonga recubierta color beige con logo "Roche 150" ranurada			
Determinación:	Lote: T15768	Lote: T16621	Lote: X25606
Peso (mg)	415.7	416.5	416.6
Espesor (mm)	4.65	4.87	4.88
Dureza (Kp)	15.6	14.8	15.3
Dimensiones (mm)	14.65 X 7.66	14.7 X 7.71	14.72 X 7.72
Tiempo de Desintegración (min)	10' 41"	9'59"	10'05"
(%) Disolución en Agua a 45 minutos*	96.7	93.6	91.2
(%) Disolución en Fluido Gástrico a 45 minutos*	97.30	102.2	102.8
(%) Disolución en Fluido Intestinal a 45 minutos*	101.42	99.5	100.9
(%) Valoración*	99.8	100.1	102.0

(*) Actividad realizada por el Área de Desarrollo Analítico

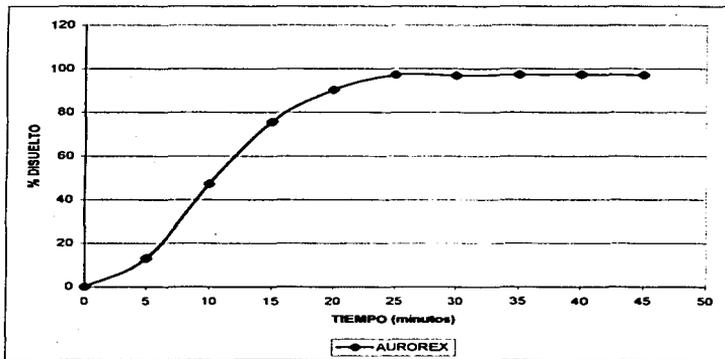
Se determinó el perfil de disolución del producto de referencia, los resultados promedio de los tres lotes evaluados se muestran en las tablas 4-6 y en las gráficas 1-3.

Tabla 4. Datos del Perfil de Disolución para AUROREX en Agua

Determinaciones	Tiempo (minutos)								
	5	10	15	20	25	30	35	40	45
% Disuelto Promedio (n*= 18)	13.2	47.2	75.7	90.4	97.3	97	97.3	97.4	97.2
% CV**	15.3	7.1	4.5	3.1	3.1	3.0	3.0	3.0	3.0

* Numero de muestra evaluadas

**Coeficiente de Variación

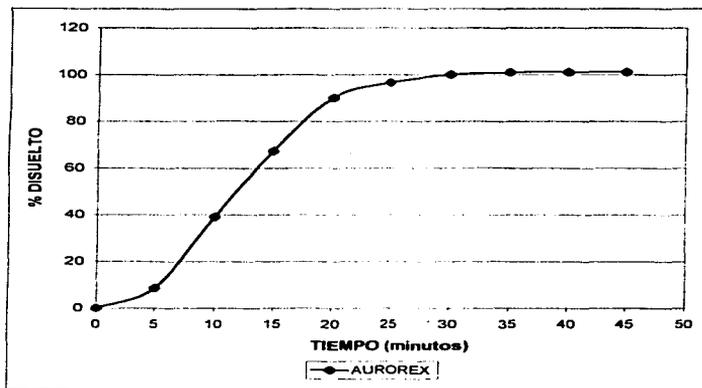


Gráfica 1. Perfil de Disolución para AUROREX en Agua

TESIS CON
 FALLA DE ORIGEN

Tabla 5. Datos del Perfil de Disolución para AUROREX en Fluido Gástrico

Determinaciones	Tiempo (minutos)								
	5	10	15	20	25	30	35	40	45
% Disuelto Promedio (n= 18)	8.7	39.1	67.3	86.8	96.5	100.1	101	101.2	101.2
% CV	16.8	8.2	5.1	4.1	2.1	2.0	2.0	2.1	2.0

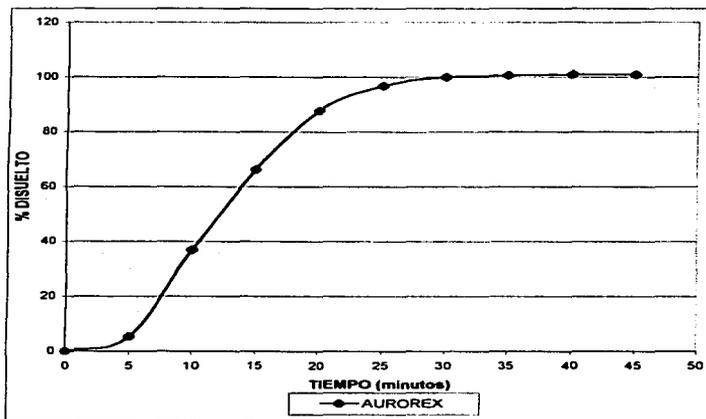


Gráfica 2. Perfil de Disolución para AUROREX en Fluido Gástrico

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Tabla 6. Datos del Perfil de Disolución para AUROREX en Fluido Intestinal

Determinaciones	Tiempo (minutos)								
	5	10	15	20	25	30	35	40	45
% Disuelto Promedio (n= 18)	5.3	37	66.3	87.8	96.8	100	100.7	100.1	100.9
% CV	13.1	6.3	5.1	4.8	2.5	2.3	2.0	2.0	2.0



Gráfica 3. Perfil de Disolución para AUROEX en Fluido Intestinal

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

4.1.2 CARACTERIZACIÓN DEL PRINCIPIO ACTIVO

Se realizó una evaluación del Principio Activo: Moclobemida, con No. de lote: 0204000022, los resultados encontrados se muestran en las tablas 7-9 y en la figura 6.

Tabla 7. Descripción del Principio Activo

No. Lote	Descripción
0204000022	Polvo de color blanco, inoloro y ligeramente denso.

Tabla 8. Análisis por DSC del Principio Activo

No. Lote	Temperatura Teórica	Temperatura Experimental
0204000022	137°C	137.1°C

Tabla 9. Distribución del tamaño de partícula

Tabla 9. Caracterización Reológica del Principio Activo ⁽¹⁰⁾

Determinación	Lote: 0204000022
Densidad Aparente Promedio (g/ml)	0.422
Densidad Compactada Promedio (50 golpes) (g/ml)	0.573
Densidad Compactada Promedio (500 GOLPES) (g/ml)	0.606
Índice de Haussner Promedio	1.36
Índice de Carr Promedio	30.31
Distribución del Tamaño de Partícula	Ver figura 6
Velocidad de Flujo	Por la naturaleza del polvo no se pudo determinar
Ángulo de Reposo	Por la naturaleza del polvo no se pudo determinar

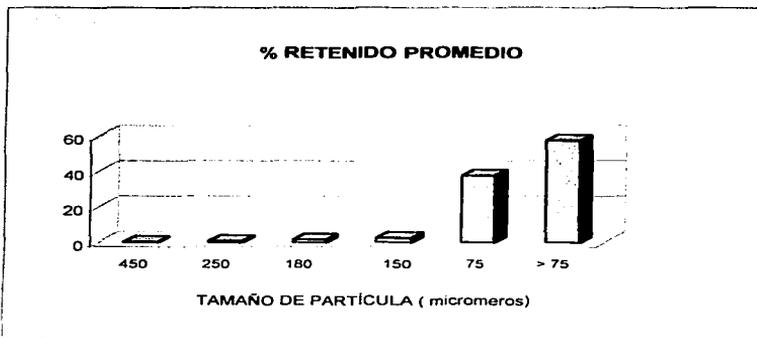


Figura 6. Distribución del tamaño de partícula del Principio Activo

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Tabla 10. Análisis Químico (*)

Nombre: Moclobemida		No. De Análisis: 0204000022
Cantidad: 50g		Código: 001592
Determinaciones	Especificación	Resultado
Descripción	Polvo cristalino blanco	Correcto
Solubilidad	Ligeramente soluble en cloroformo, soluble en acetona, poco soluble en acetato de etilo, parcialmente insoluble en agua	Correcto
Identificación	A).Absorción Infrarrojo B). Tr Similar al estándar	Correcto Correcto
Punto de Fusión	136° - 140°C	136.5°C
Agua por Karl-Fischer	No más de 0.5%	0.032%
Residuos de Ignición	No más de 0.1%	< 0.1%
Sustancias Relacionadas	No más de 0.1% ácido p-clorobenzoico No más de 0.3% Total No más de 0.1% de cada uno	< 0.1% 0.068% < 0.1%
Solventes Residuales	No más de 100 ppm	57.69 ppm
Valoración	99.0 - 101% B.S.	100.58%

(*) Actividad realizada por el Área de Desarrollo Analítico

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

4.1.3 SELECCIÓN DE EXCIPIENTES

Por medio de la búsqueda bibliográfica realizada y en base a los excipientes pertenecientes al inventario del laboratorio se preseleccionaron aquellos viables a utilizarse en la técnica de Compresión Directa. Mediante pruebas de compresibilidad en mezclas de principio activo-excipiente se seleccionaron aquellos que permitieron un mejor formación del núcleo y liberación del activo.

4.1.3.1 PRUEBAS DE COMPATIBILIDAD

Para comprobar la compatibilidad del principio activo con dichos excipientes se realizaron pruebas mediante el Método de Escaneo Diferencial por Calorimetría en un rango de 0° - 300°C. Los resultados obtenidos se muestran en la tabla 11.

Tabla 11. Evaluación Fármaco-Excipiente

Principio Activo:		Lote:		Conclusión
Moclobemida		0204000022		
Excipiente	Proporción (g)	Descripción Inicial		
		T.I (°C)	T.F(°C)	
Celulosa Microcristalina	1:1	258.0	265.0	Compatible
Lactosa Anhidra	1:1	223.0	225.0	Compatible
Croscarmelosa Sódica	1:1	149.5	162.2	Compatible
Crospovidona	1:1	195.0	203.2	Compatible
Almidón Glicolato de Sodio	1:1	188.0	200.0	Compatible
Dióxido de Silicio Colidal	1:1	N/A	N/A	Compatible
Fosfato de Sodio Tribásico	1:1	N/A	N/A	Compatible
Lauril Sulfato de Sodio	1:1	183.0	205.0	Compatible
Estearato de Magnesio 0201000066	1:1	96.5	95.9	Compatible

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

4.1.4 PROPUESTAS DE FORMULACIÓN

En base a la revisión bibliográfica y a los resultados obtenidos en las pruebas de compatibilidad se presentaron propuestas de formulación que se muestran en la tabla 12.

Tabla 12. Listado de fórmulas a evaluar

PRINCIPIO ACTIVO: MOCLOBEMIDA										
EXCIPIENTE	1	2	3	4	5	6	7	8	9	
Celulosa Microcristalina	*	*	*	*	*	*	*	*	*	
Lactosa Anhidra	*		*						*	
Croscarmelosa Sódica, Concentración 1	*			*					*	
Croscarmelosa Sódica, Concentración 2					*					
Crospovidona		*	*					*		
Almidón Glicolato de Sodio							*			
Dióxido de Silicio Coloidal	*	*	*	*	*	*	*	*	*	
Fosfato de Sodio Tribásico		*	*							
Lauril Sulfato de Sodio									*	
Esterarato de Magnesio	*	*	*	*	*	*	*	*	*	

4.2 FORMULACIÓN

Cada formulación fue evaluada en base a la comparación del perfil de disolución obtenido en cada caso con el del producto de referencia (Aureorex). y fueron preseleccionadas aquellas cuyo resultado fuera similar al del innovador. Se muestran los resultados obtenidos en las tablas 13-28 y en las gráficas 4-15.

TESIS CON
DE INGEN

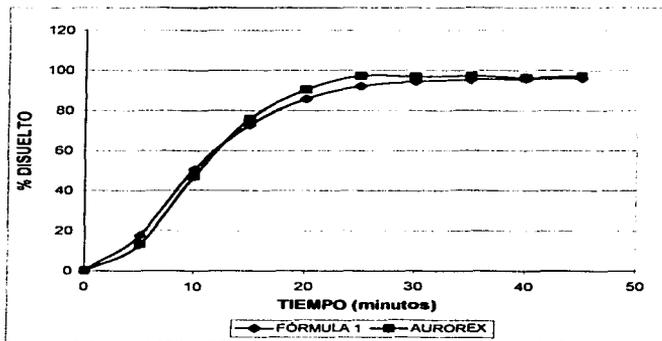
4.2.1 FÓRMULA 1

Tabla 13. Fórmula Cualicuantitativa de la Fórmula 1

%	COMPONENTES
37.5	Moclobemida
39.2	Celulosa Microcristalina
20.0	Lactosa Anhidra
2.0	Croscarmelosa Sódica
0.8	Dióxido de Silicio Coloidal
0.5	Estearato de Magnesio

Tabla 14. Datos del Perfil de Disolución para la Fórmula 1 en Agua

Determinaciones	Tiempo (minutos)									
	5	10	15	20	25	30	35	40	45	
% Disuelto Promedio (n= 6)	17.7	50.5	72.8	85.9	92.2	94.6	95.6	95.9	96.1	
% CV	14.8	5.3	3.1	2.7	1.7	1.4	1.2	1.1	1.2	

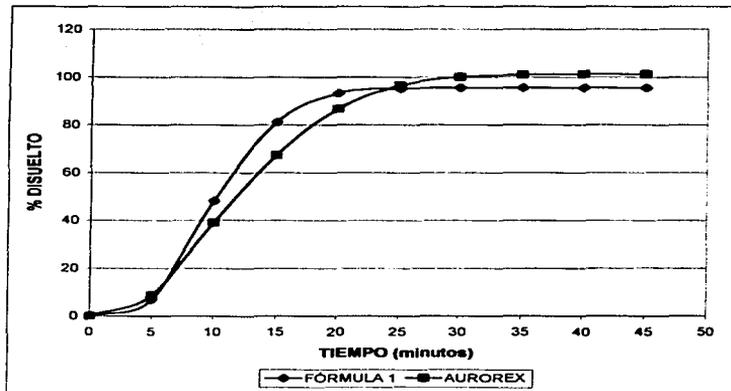


Gráfica 4. Perfil de Disolución de la Fórmula 1 en Agua

TESIS CON
 FALLA DE ORIGEN

Tabla 15. Datos del Perfil de Disolución para la Fórmula 1 en Fluido Gástrico

Determinaciones	Tiempo (minutos)								
	5	10	15	20	25	30	35	40	45
% Disuelto Promedio (n= 6)	7	48.3	81.8	93.3	95.2	95.5	95.6	95.5	95.6
% CV	16.9	9.5	7.4	2.5	1.0	1.1	1.2	1.1	1.2

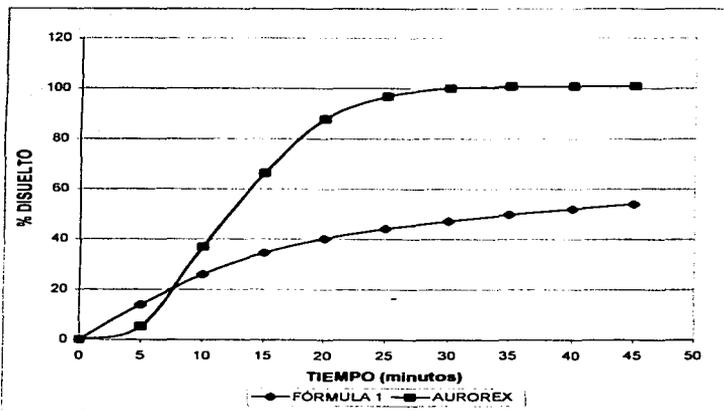


Gráfica 5. Perfil de Disolución de la Fórmula 1 en Fluido Gástrico

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Tabla 16. Datos del Perfil de Disolución para Fórmula 1 en Fluido Intestinal

Determinaciones	Tiempo (minutos)								
	5	10	15	20	25	30	35	40	45
% Disuelto Promedio (n= 6)	14.0	26.0	34.6	40.2	44.2	47.2	49.8	52.1	54.0
% CV	13.2	8.2	7.0	5.9	4.3	3.5	2.9	2.5	2.3



Gráfica 6. Perfil de Disolución de la Fórmula 1 en Fluido Intestinal

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

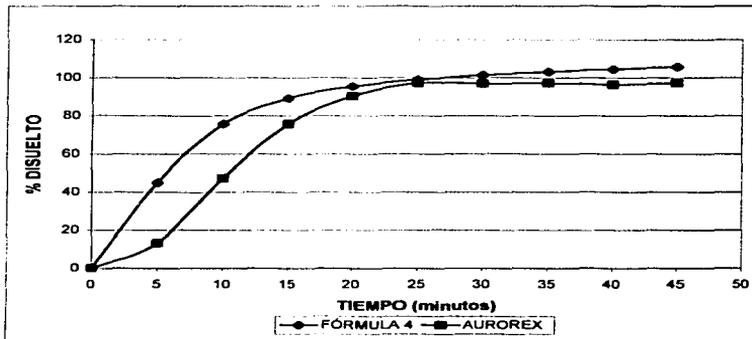
4.2.2 FÓRMULA 4

Tabla 17. Fórmula Cualitativa de la Fórmula 4

%	COMPONENTES
37.5	Moclobemida
58.5	Celulosa microcristalina
3.0	Croscarmelosa Sódica
0.8	Dióxido de Silicio Coloidal
0.5	Estearato de Magnesio

Tabla 18. Datos del Perfil de Disolución para Fórmula 4 en Agua

Determinaciones	Tiempo (minutos)								
	5	10	15	20	25	30	35	40	45
% Disuelto Promedio (n=6)	21.0	47.4	67.5	77.7	82.6	85.7	87.8	89.2	90.3
% CV	12.3	7.5	5.3	4.1	4.0	3.9	3.8	3.9	3.8

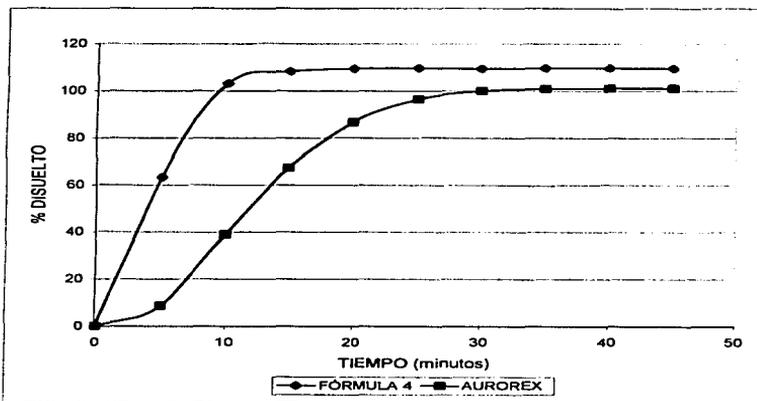


Gráfica 7. Perfil de Disolución para la Fórmula 4 en Agua

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Tabla 19. Datos del Perfil de Disolución para la Fórmula 4 en Fluido Gástrico

Determinaciones	Tiempo (minutos)								
	5	10	15	20	25	30	35	40	45
% Disuelto Promedio (n=6)	63.3	103.2	108.4	109.6	109.8	109.6	109.8	109.8	109.7
% CV	14.2	5.3	2.2	2.0	2.4	2.0	2.1	2.2	2.0

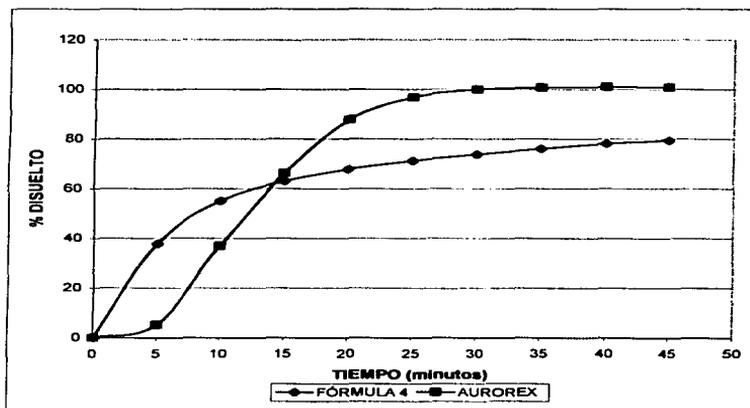


Gráfica 8. Perfil de Disolución para la Fórmula 4 en Fluido Gástrico

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Tabla 19. Datos del Perfil de Disolución para la Fórmula 4 en Fluido Intestinal

Determinaciones	Tiempo (minutos)								
	5	10	15	20	25	30	35	40	45
% Disuelto Promedio (n=6)	37.8	55.1	63.1	67.8	71.2	73.8	76.1	78.1	79.5
% CV	11.0	5.6	3.2	3.0	3.1	3.5	3.3	3.0	3.0



Gráfica 9. Perfil de Disolución para la Fórmula 4 en Fluido Intestinal

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

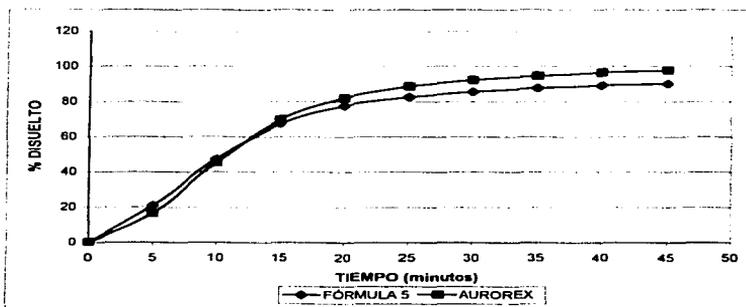
4.2.3 FORMULA 5

Tabla 21. Fórmula Cualicuantitativa de la Fórmula 5

%	COMPONENTES
37.5	Moclobemida
60.0	Celulosa Microcristalina
1.5	Croscarmelosa Sódica
0.5	Dióxido de Silicio Coloidal
0.5	Estearato de Magnesio

Tabla 22. Datos del Perfil de Disolución para la Fórmula 5 en Agua

Determinaciones	Tiempo (minutos)								
	5	10	15	20	25	30	35	40	45
% Disuelto Promedio (n=6)	21.0	47.4	67.5	77.7	82.6	85.7	87.8	89.2	90.3
% CV	13.2	8.3	6.5	4.2	4.0	4.1	4.3	4.0	4.2

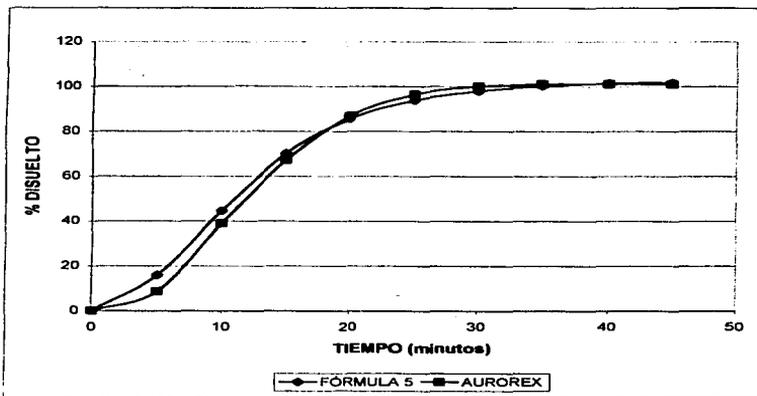


Gráfica 10. Perfil de Disolución para la Fórmula 5 en Agua

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Tabla 23. Datos del Perfil de Disolución para la Fórmula 5 en Fluido Gástrico

Determinaciones	Tiempo (minutos)								
	5	10	15	20	25	30	35	40	45
% Disuelto Promedio (n=6)	16.0	44.7	70.2	85.6	93.8	98.0	100.4	101.5	101.9
% CV	12.3	6.1	5.0	3.3	3.5	3.3	3.1	3.0	3.2

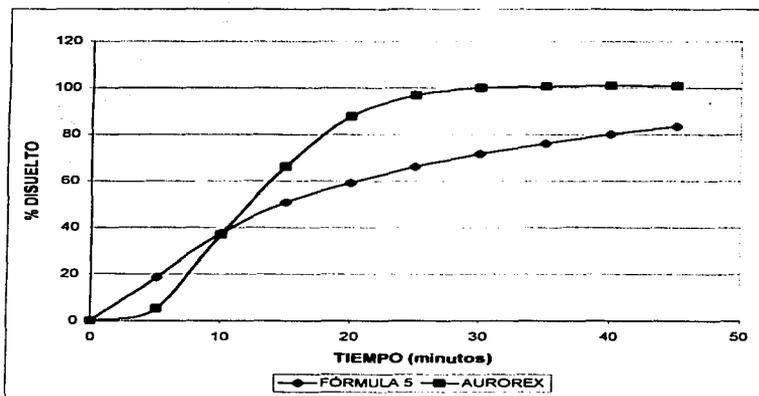


Gráfica 11. Perfil de Disolución para la Fórmula 5 en Fluido Gástrico

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Tabla 24. Datos del Perfil de Disolución para la Fórmula 5 en Fluido Intestinal

Determinaciones	Tiempo (minutos)								
	5	10	15	20	25	30	35	40	45
% Disuelto Promedio (n=6)	18.7	37.5	50.9	59.2	66.1	71.7	76.1	80.1	83.5
% CV	16.1	7.2	5.0	3.2	3.0	3.1	3.5	3.0	3.1



Gráfica 12. Perfil de Disolución para la Fórmula 5 en Fluido Intestinal

TESIS CON
 FALLA DE ORIGEN

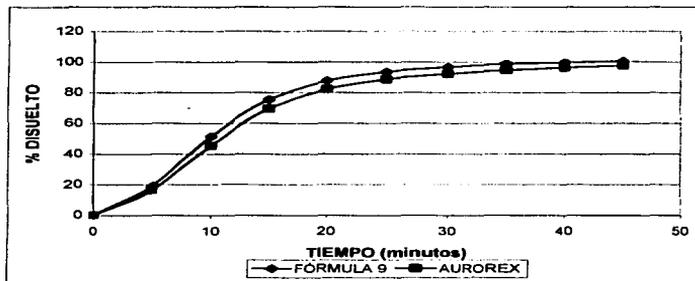
4.2.4 FORMULA 9

Tabla 25. Fórmula Cualicuantitativa de la Fórmula 9

%	COMPONENTES
37.5	Moclóbermida
58.7	Celulosa Microcristalina
2.0	Croscarmelosa Sódica
0.8	Dióxido de Silicio Coloidal
0.5	Lauril Sulfato de Sodio
0.5	Estearato de Magnesio

Tabla 26. Datos del Perfil de Disolución para la Fórmula 9 en Agua

Determinaciones	Tiempo (minutos)									
	5	10	15	20	25	30	35	40	45	
% Disuelto Promedio (n=6)	18.9	50.2	76.1	84.5	92.0	96.3	99.3	99.7	99.9	
% CV	11.3	5.6	4.2	2.2	2.0	2.3	2.1	2.0	2.3	

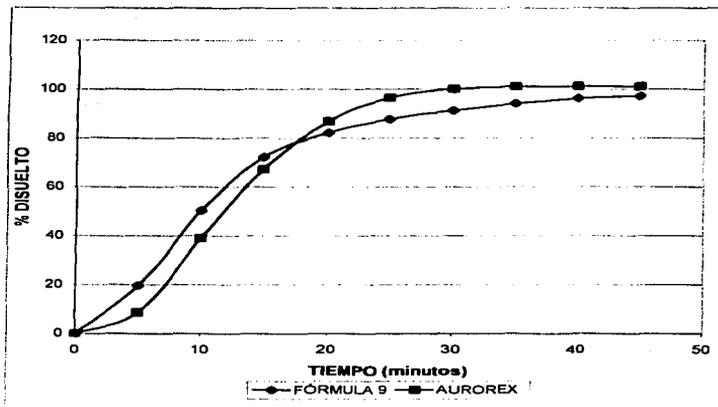


Gráfica 13. Perfil de Disolución para la Fórmula 9 en Agua

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Tabla 27. Datos del Perfil de Disolución para la Fórmula 9 en Fluido Gástrico

Determinaciones	Tiempo (minutos)								
	5	10	15	20	25	30	35	40	45
% Disuelto Promedio (n=6)	19.0	51.2	71.8	81.3	88.0	91.7	95.2	95.3	98.2
% CV	12.8	8.3	5.3	3.2	3.0	2.2	2.0	2.1	2.0

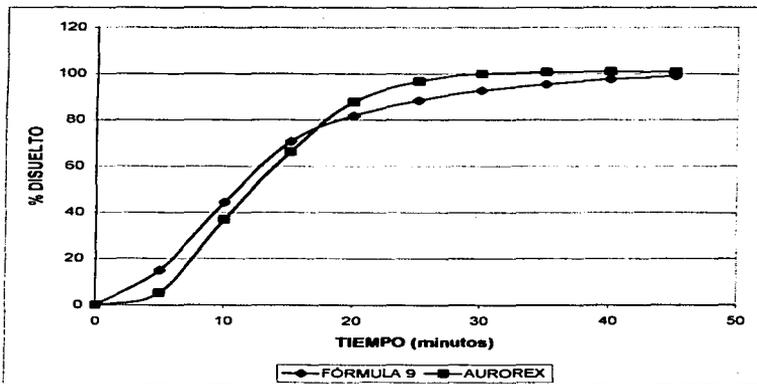


Gráfica 14. Perfil de Disolución para la Fórmula 9 en Fluido Gástrico

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Tabla 28. Datos del Perfil de Disolución para la Fórmula 9 en Fluido Intestinal

Determinaciones	Tiempo (minutos)									
	5	10	15	20	25	30	35	40	45	
% Disuelto Promedio (n=6)	15.5	43.0	71.2	82.6	89.8	91.8	94.9	98.2	99.7	
% CV	13.4	7.6	4.5	3.3	3.0	3.1	3.4	3.0	3.3	



Gráfica 15. Perfil de Disolución para la Fórmula 9 en Fluido Intestinal

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

Con los datos obtenidos se observa que la fórmula 9 presenta un perfil de disolución visualmente similar al producto de referencia en los tres medios de disolución evaluados,, por lo consiguiente se determinó el factor de similitud (f_2) para cada caso utilizando la fórmula mencionada en la sección 2.4.1.2. Los resultados se muestran en la tabla 29.

- Producto de Prueba: Fórmula 9
- Producto de Referencia: Aurorex

Tabla 29. Datos de Factor de Similitud para la Fórmula 9

Medio de Disolución	Factor de Similitud
Agua	74.89
Fluido Gástrico	56.56
Fluido Intestinal	60.53

Como en los tres casos se cumple el factor de similitud, se realizó la prueba de repetibilidad para respaldar los resultados obtenidos.

4.3. REPETIBILIDAD

Se fabricaron dos lotes con el proceso de manufactura por compresión directa definido en la Fórmula 9 pero de mayor tamaño para respaldar los resultados obtenidos anteriormente en la evaluación fisicoquímica y de igual forma definir correctamente las especificaciones del producto. Los resultados encontrados se muestran en la tabla 30.

Tabla 30. Evaluación de Lotes de Repetibilidad.

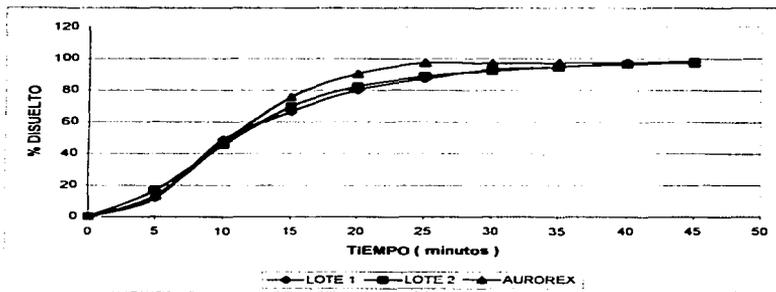
Determinación	Especificaciones	Resultado	
		Lote 1	Lote 2
Descripción	Comprimido biconvexo de color blanco	Cumple	Cumple
Identificación	Tiempo de retención similar al obtenido en la solución de referencia	Cumple	Cumple
Contenido	90.0 – 110.0%	99.74%	98.86%
Uniformidad de Contenido	85.0 – 115.0%	99.15%	98.28%
Desviación Estándar Relativa	No mayor al 6.0%	1.15%	1.3%
Sustancias Relacionadas	No más de 0.1% de cada impureza / No más de 1.0% de impurezas totales	0.0%	0.0%
Disolución	Q=75% en 45 minutos. Agua Fluido Gástrico Fluido Intestinal (Ver gráficas 16, 17, 18)	98.1% 98.8 % 97.3 %	97.8 % 99.3 % 99.7 %
Peso promedio	408 ± 20 mg	410.1 mg	411.8 mg
Espesor	4.4 – 4.9 mm	4.69 mm	4.72 mm
Dureza	5 – 15 Kp	13.5 Kp	12.6 Kp
Tiempo de Desintegración	No mayor a 30 minutos	9'14"	8'42"

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

Los resultados de disolución obtenidos se muestran en las tablas 31-33 y las gráficas 16-18.

Tabla 31. Datos de Perfil de Disolución para Lotes de Repetibilidad en Agua

Determinaciones		Tiempo (minutos)								
		5	10	15	20	25	30	35	40	45
Lote 1	% Disuelto Promedio (n=6)	12.0	48.8	66.4	80.1	87.5	93.1	94.8	97.3	98.1
	% CV	13.5	8.7	4.8	4.2	4.6	4.3	4.5	4.1	4.0
Lote 2	% Disuelto Promedio (n=6)	16.6	45.6	69.7	82.2	88.7	92.3	94.7	96.5	97.8
	% CV	11.6	9.7	5.5	5.3	5.9	5.8	5.6	5.5	5.0

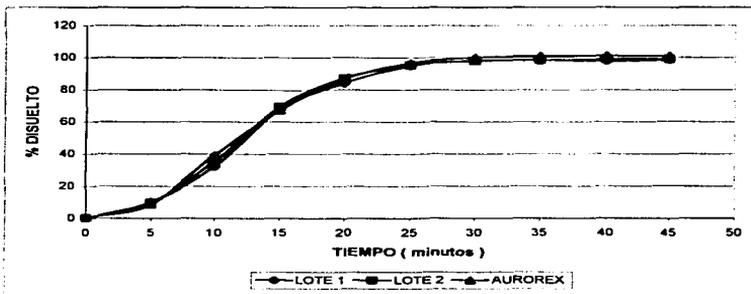


Gráfica 16. Perfil de Disolución para Lotes de Repetibilidad en Agua

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Tabla 32. Datos de Perfil de Disolución para Lotes de Repetibilidad en Fluido Gástrico

Determinaciones		Tiempo (minutos)								
		5	10	15	20	25	30	35	40	45
Lote 1	% Disuelto Promedio (n=6)	10.1	32.2	68.2	84.4	95.1	98.3	98.6	98.0	98.8
	% CV	12.5	8.7	5.2	5.0	5.8	5.1	5.3	5.4	5.0
Lote 2	% Disuelto Promedio (n=6)	9.7	35.2	69.2	87.3	95.4	97.9	98.5	99.0	99.3
	% CV	14.2	9.1	3.2	3.5	3.2	3.9	3.0	3.4	3.1

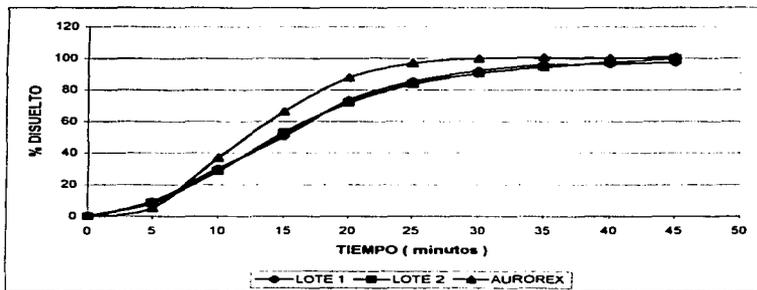


Gráfica 17. Perfil de Disolución para Lotes de Repetibilidad en Fluido Gástrico

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

Tabla 33. Datos de Perfil de Disolución para Lotes de Repetibilidad en Fluido Intestinal

Determinaciones		Tiempo (minutos)								
		5	10	15	20	25	30	35	40	45
Lote 1	% Disuelto Promedio (n=6)	9.3	30.1	50.6	73.4	85.3	92.1	95.8	96.5	97.3
	% CV	9.0	7.3	4.5	3.6	2.5	2.3	2.0	2.1	2.2
Lote 2	% Disuelto Promedio (n=6)	8.5	28.9	52.8	71.9	83.7	90.5	94.5	97.4	99.7
	% CV	8.4	5.9	4.7	2.6	1.7	1.7	1.9	2.0	1.9



Gráfica 18. Perfil de Disolución para Lotes de Repetibilidad en Fluido Intestinal

TESIS CON FALLA DE ORIGEN

Para respaldar el resultado de factor de similitud encontrado en la etapa de formulación, se determinaron para los lotes de repetibilidad. Los resultados se muestran en la tabla 34.

- Producto de Prueba 1: Lote 1
- Producto de Prueba 2: Lote 2
- Producto de Referencia: Aureorex

Tabla 34. Datos de Factor de Similitud para los Lotes de Repetibilidad

Medio de Disolución	Factor de Similitud	
	Lote 1	Lote 2
Agua	62.21	65.89
Fluido Gástrico	75.78	82.35
Fluido Intestinal	52.71	51.95

Con los resultados podemos determinar que con el proceso de manufactura y con las especificaciones para la evaluación física seleccionadas podemos obtener perfiles de disolución reproducibles que proporcionan Factores de Similitud adecuados para un producto Genérico Intercambiable.

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

4.4 DEFINICIÓN DE ESPECIFICACIONES

Las especificaciones para el producto terminado que conducen a un comprimido de características fisicoquímicas satisfactorias para el fin de desarrollo de un Producto Genérico intercambiable se muestran en la tabla 35.

Tabla 35. Especificaciones para Producto Terminado

Determinación	Especificación
Descripción	Comprimido biconvexo color blanco
Identificación Cromatografía de líquidos	El tiempo de retención obtenido debe ser similar al obtenido con la solución de referencia
Contenido	90.0 – 110.0 % 150 mg / comprimido
Uniformidad de dosis Desv. Estándar Relativa	85.0 – 115.0 % No mayor a 6.0 %
Sustancias relacionadas	No más de 0.1 % de cada impureza No más de 1.0 % de impurezas totales
Disolución	Q = 75% en 45 minutos
Peso promedio	408 ± 20 mg
Espesor	4.4 – 4.9 mm
Dureza	5 – 15 Kp
Tiempo de Desintegración	No mayor a 30 minutos

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

4.5 SELECCIÓN DEL MATERIAL DE EMPAQUE

El material de empaque primario la estar en contacto directo con el producto debe proporcionar protección física y en caso de ser necesario, a la luz y a la humedad para que este se mantenga estable.

Por lo anterior, la selección del material de empaque se realizó considerando las propiedades fisicoquímicas de cada uno de los componentes de la fórmula como son:

- Sensibilidad a la luz.
- Componentes higroscópicos, principalmente.
- Costo y accesibilidad del material de empaque.

4.6 ESTABILIDAD

Una vez establecido el procedimiento de manufactura y las especificaciones para el producto Tabletas de Moclobemida 150 mg mediante la prueba de repetibilidad, se fabricaron tres lotos piloto bajo las mismas condiciones para realizar el Estudio de Estabilidad Acelerada como se indica en la sección 2.5.1, Tabla 2. Los resultados obtenidos se muestran en las tablas 36 - 44 y en las gráficas 19 – 21.

TESIS CON FALLA DE ORIGEN

4.6.1 ANÁLISIS INICIAL DE LOS LOTES PARA EL ESTUDIO DE ESTABILIDAD

Tabla 36. resultados del Análisis Inicial de Lotes para Estudio de Estabilidad

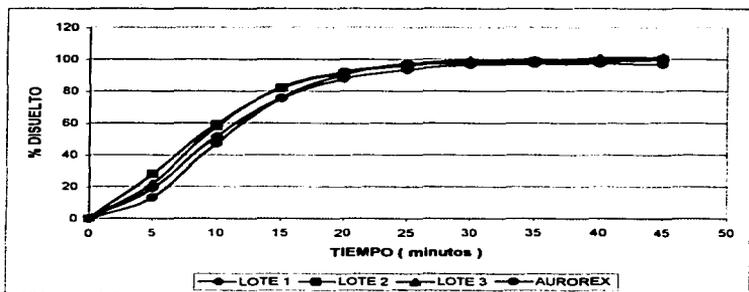
Determinación	Especificaciones	Resultado		
		Lote 1	Lote 2	Lote 3
Descripción	Comprimido biconvexo de color blanco	Cumple	Cumple	Cumple
Identificación	Tiempo de retención similar al obtenido en la solución de referencia	Cumple	Cumple	Cumple
Contenido	90.0 – 110.0%	104.9%	103.7%	104.8%
Uniformidad de Contenido	85.0 – 115.0%	100.1%	101.2%	100.8%
Desviación Estándar Relativa	No mayor al 6.0%	0.76%	0.9%	0.84%
Sustancias Relacionadas	No más de 0.1% de cada impureza / No más de 1.0% de impurezas totales	0.0%	0.0%	0.0%
Disolución	Q=75% en 45 minutos. Agua Fluido Gástrico Fluido Intestinal (Ver gráficas 19, 20, 21)	Cumple	Cumple	Cumple
		103.4 %	103.8 %	103.2 %
		97.3 %	95.3 %	92.2 %
		99.9 %	94.8 %	100.9 %
Peso promedio	408 ± 20 mg	411.2 mg	409.7 mg	412.8 mg
Espesor	4.4 – 4.9 mm	4.66 mm	4.64 mm	4.66 mm
Dureza	5 – 15 Kp	12.6 Kp	11.4 Kp	13.3 Kp
Tiempo de Desintegración	No mayor a 30 minutos	8'04"	6'46"	8'13"

Al estar los resultados dentro de las especificaciones, el producto cumple para ser sometido al estudio de estabilidad.

Los resultados de disolución se muestran en las tablas 37-39 y en las gráficas 19-21.

Tabla 37. Datos de Perfil de Disolución para Lotes de Estudio de Estabilidad en Agua

Determinaciones		Tiempo (minutos)								
		5	10	15	20	25	30	35	40	45
Lote 1	% Disuelto Promedio (n=6)	19.0	51.5	75.6	87.8	93.6	96.8	98.7	99.7	100.6
	% CV	12.5	2.6	3.3	2.4	2.0	1.7	1.6	1.7	1.7
Lote 2	% Disuelto Promedio (n=6)	28.1	59.1	82.0	91.5	96.3	97.8	98.5	98.6	100.2
	% CV	14.2	5.1	2.0	1.4	1.5	1.7	1.8	1.9	1.9
Lote 3	% Disuelto Promedio (n=6)	21.9	58.0	82.3	92.0	96.8	99.4	99.2	100.7	101.5
	% CV	14.2	4.4	2.9	3.4	3.5	3.4	3.4	3.0	3.1

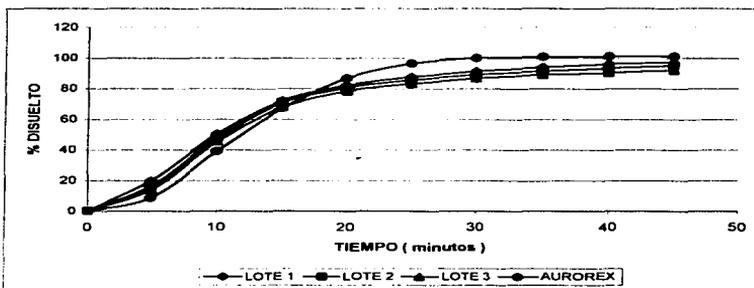


Gráfica 19. Perfil de Disolución para Lotes de Estudio de Estabilidad en Agua

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Tabla 38. Datos de Perfil de Disolución para Lotes de Estudio de Estabilidad en Fluido Gástrico

Determinaciones		Tiempo (minutos)								
		5	10	15	20	25	30	35	40	45
Lote 1	% Disuelto Promedio (n=6)	19.7	50.4	72.2	82.2	87.7	91.3	94.1	96.2	97.3
	% CV	10.2	7.6	6.6	5.9	5.2	5.4	5.0	4.4	4.4
Lote 2	% Disuelto Promedio (n=6)	16.1	47.9	71.2	80.7	85.7	89.2	91.6	93.6	95.3
	% CV	16.2	8.8	4.5	4.3	4.9	5.0	5.0	4.7	4.5
Lote 3	% Disuelto Promedio (n=6)	14.1	45.6	68.1	78.5	83.3	89.2	89.2	90.6	92.2
	% CV	12.5	8.4	5.2	4.9	5.3	5.6	5.6	5.5	5.3

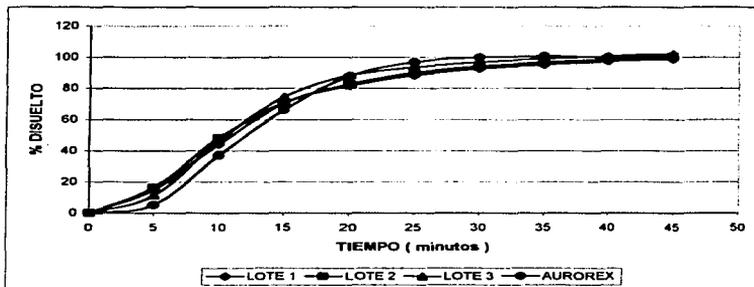


Gráfica 20. Perfil de Disolución para Lotes de Estudio de Estabilidad en Fluido Gástrico

TESIS CON
 FALLA DE ORIGEN

Tabla 39. Datos de Perfil de Disolución para Lotes de Estudio de Estabilidad en Fluido Intestinal

Determinaciones		Tiempo (minutos)								
		5	10	15	20	25	30	35	40	45
Lote 1	% Disuelto Promedio (n=6)	15.1	44.4	70.6	81.8	88.5	92.8	95.4	97.6	99.0
	% CV	8.0	7.6	5.2	5.4	5.4	5.9	5.9	5.5	5.7
Lote 2	% Disuelto Promedio (n=6)	16.3	48.1	70.9	82.5	90.0	94.1	96.7	98.9	100.5
	% CV	15.2	8.9	5.5	4.0	4.9	5.3	5.1	4.7	4.6
Lote 3	% Disuelto Promedio (n=6)	11.4	46.7	74.4	88.3	93.6	96.9	99.2	100.6	100.2
	% CV	12.3	4.4	1.9	1.8	1.3	1.0	1.1	0.9	0.6



Gráfica 21. Perfil de Disolución para Lotes de Estudio de Estabilidad en Fluido Intestinal

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

El Factor de Similitud de los tres lotes para estudio de estabilidad, se muestra en la tabla 40.

- Producto de Prueba 1: Lote 1
- Producto de Prueba 2: Lote 2
- Producto de Prueba 3: Lote 3
- Producto de Referencia: Aurorex

Tabla 40. Datos de Factor de Similitud para los Lotes de Estudio de Estabilidad

Medio de Disolución	Factor de Similitud		
	Lote 1	Lote 2	Lote 3
Agua	74.26	70.12	72.55
Fluido Gástrico	56.56	55.35	52.00
Fluido Intestinal	60.53	59.66	65.91

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

4.6.2 ANÁLISIS DE LOTES DE ESTABILIDAD DE 1^{er} MES A 40°C/75% H.R.

Tabla 41. Resultados del Análisis de Estabilidad del 1^{er} mes a 40°C/75% H.R.

Determinación	Especificaciones	Resultado		
		Lote 1	Lote 2	Lote 3
Descripción	Comprimido biconvexo de color blanco	Cumple	Cumple	Cumple
Identificación	Tiempo de retención similar al obtenido en la solución de referencia	Cumple	Cumple	Cumple
Contenido	90.0 – 110.0%	99.67%	98.7%	99.3%
Uniformidad de Contenido	85.0 – 115.0%	99.3%	98.6%	99.0%
Desviación Estándar Relativa	No mayor al 6.0%	1.1%	0.9%	1.2%
Sustancias Relacionadas	No más de 0.1% de cada impureza / No más de 1.0% de impurezas totales	0.0%	0.0%	0.0%
Disolución	Q=75% en 45 minutos. Agua Fluido Gástrico Fluido Intestinal	Cumple	Cumple	Cumple
		95.6 %	96.6 %	96.2 %
		97.3 %	95.3 %	95.2 %
		97.9 %	96.8 %	98.1 %
Peso promedio	408 ± 20 mg	411.2 mg	409.7 mg	412.8 mg
Espesor	4.4 – 4.9 mm	4.66 mm	4.64 mm	4.66 mm
Dureza	5 – 15 Kp	12.6 Kp	8.4 Kp	13.3 Kp
Tiempo de Desintegración	No mayor a 30 minutos	9'04"	7'46"	9'30"

Al estar los resultados dentro de las especificaciones establecidas se determina que el producto cumple bajo la condición de 40°C/75% H.R. durante 1 mes.

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

4.6.3 ANÁLISIS DE LOTES DE ESTABILIDAD DE 2^o MES A 40°C/75% H.R.

Tabla 42. Resultados del Análisis de Estabilidad del 2^o mes a 40°C/75% H.R.

Determinación	Especificaciones	Resultado		
		Lote 1	Lote 2	Lote 3
Descripción	Comprimido biconvexo de color blanco	Cumple	Cumple	Cumple
Identificación	Tiempo de retención similar al obtenido en la solución de referencia	Cumple	Cumple	Cumple
Contenido	90.0 – 110.0%	98.25%	98.4%	99.98%
Uniformidad de Contenido	85.0 – 115.0%	98.7%	98.0%	99.5%
Desviación Estándar Relativa	No mayor al 6.0%	0.9%	1.0%	0.8%
Sustancias Relacionadas	No más de 0.1% de cada impureza / No más de 1.0% de impurezas totales	0.0%	0.0%	0.0%
Disolución	Q=75% en 45 minutos.	Cumple	Cumple	Cumple
	Agua	95.8 %	95.84 %	99.3 %
	Fluido Gástrico	97.3 %	94.3 %	96.2 %
	Fluido Intestinal	98.9 %	96.8 %	98.9 %
Peso promedio	408 ± 20 mg	413.8 mg	416.1 mg	415 mg
Espesor	4.4 – 4.9 mm	4.77 mm	4.79 mm	4.77 mm
Dureza	5 – 15 Kp	14.2 Kp	12.2 Kp	11.4 Kp
Tiempo de Desintegración	No mayor a 30 minutos	11'30"	11'11"	10'48"

Al estar los resultados dentro de las especificaciones establecidas se determina que el producto cumple bajo la condición de 40°C/75% H.R. durante 2 meses.

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

4.6.4 ANÁLISIS DE LOTES DE ESTABILIDAD DE 3^{er} MES A 40°C/75% H.R.

Tabla 43. Resultados del Análisis de Estabilidad del 3^{er} mes a 40°C/75% H.R.

Determinación	Especificaciones	Resultado		
		Lote 1	Lote 2	Lote 3
Descripción	Comprimido biconvexo de color blanco	Cumple	Cumple	Cumple
Identificación	Tiempo de retención similar al obtenido en la solución de referencia	Cumple	Cumple	Cumple
Contenido	90.0 – 110.0%	100.0%	99.56%	99.24%
Uniformidad de Contenido	85.0 – 115.0%	99.8%	99.2%	98.9%
Desviación Estándar Relativa	No mayor al 6.0%	0.9%	1.1%	1.0%
Sustancias Relacionadas	No más de 0.1% de cada impureza / No más de 1.0% de impurezas totales	0.0%	0.0%	0.0%
Disolución	Q=75% en 45 minutos. Agua Fluido Gástrico Fluido Intestinal	Cumple	Cumple	Cumple
		92.0 %	96.2 %	91.9 %
		91.5 %	95.3 %	90.3 %
		93.9 %	95.8 %	92.4 %
Peso promedio	408 ± 20 mg	411.1 mg	417.4 mg	414.8 mg
Espesor	4.4 – 4.9 mm	4.71 mm	4.74 mm	4.72 mm
Dureza	5 – 15 Kp	13.1 Kp	11.1 Kp	14.3 Kp
Tiempo de Desintegración	No mayor a 30 minutos	15'45"	16'55"	18'25"

Al estar los resultados dentro de las especificaciones establecidas se determina que el producto cumple bajo la condición de 40°C/75% H.R. durante 3 meses.

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

4.6.5 ANÁLISIS DE LOTES DE ESTABILIDAD DE 3^{er} MES A 30°C

Tabla 44. Resultados del Análisis de Estabilidad del 3^{er} mes a 30°C

Determinación	Especificaciones	Resultado		
		Lote 1	Lote 2	Lote 3
Descripción	Comprimido biconvexo de color blanco	Cumple	Cumple	Cumple
Identificación	Tiempo de retención similar al obtenido en la solución de referencia	Cumple	Cumple	Cumple
Contenido	90.0 – 110.0%	100.57%	99.95%	100.4%
Uniformidad de Contenido	85.0 – 115.0%	99.7%	99.58%	100.1%
Desviación Estándar Relativa	No mayor al 6.0%	1.2%	1.0%	1.0%
Sustancias Relacionadas	No más de 0.1% de cada impureza / No más de 1.0% de impurezas totales	0.0%	0.0%	0.0%
Disolución	Q=75% en 45 minutos.	Cumple	Cumple	Cumple
	Agua	92.0 %	96.2 %	91.9 %
	Fluido Gástrico Fluido Intestinal	91.5 % 93.9 %	95.3 % 95.8 %	90.3 % 92.4 %
Peso promedio	408 ± 20 mg	411.1 mg	417.4 mg	414.8 mg
Espesor	4.4 – 4.9 mm	4.71 mm	4.74 mm	4.72 mm
Dureza	5 – 15 Kp	13.1 Kp	11.1 Kp	14.3 Kp
Tiempo de Desintegración	No mayor a 30 minutos	15'45"	16'55"	18'25"

Al estar los resultados dentro de las especificaciones establecidas se determina que el producto cumple bajo la condición de 30°C durante 3 meses.

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

5. ANÁLISIS DE RESULTADOS

La evaluación de las propiedades fisicoquímicas del medicamento de referencia y de la materia prima realizada en la etapa de preformulación proveen de información necesaria para el desarrollo del producto de interés. Las tablas 3-6 y las gráficas 1-3 contienen los valores de referencia de algunas de las propiedades físicas deseables en el producto así como de los perfiles de disolución a igualar. En la figura 5 se muestra la distribución de tamaño de partícula del fármaco la cual influye en la velocidad de disolución y por el resultado encontrado al presentar en su mayoría partículas finas se favorece la disolución del fármaco.

Las determinaciones descritas en la tabla 9 son de gran importancia, el conocimiento de la densidad aparente y compactada al ser dependientes de las mismas propiedades del polvo dan un indicativo de su comportamiento. Los resultados encontrados tanto para el Índice de Haussner como para el Índice de Carr muestran que el principio activo presenta un mal flujo lo cual se ve reflejado en la imposibilidad de cuantificar el ángulo de reposos y la velocidad de flujo. Todos estos parámetros en conjunto fueron de gran relevancia durante la etapa de formulación para realizar una adecuada manipulación del principio activo durante su procesamiento. Por otra parte el análisis químico mostrado en la tabla 10 da una pauta de que la materia prima empleada está dentro de especificaciones y por lo tanto cumple con los requisitos de calidad.

La adecuada selección de los excipientes a ser utilizados en la formulación del producto fue de gran prioridad ya que además de mejorar las propiedades de flujo del fármaco deben permitir la obtención de una tableta con buenas propiedades físicas y de liberación además de no generar incompatibilidades. Las pruebas de compresibilidad y los termogramas descritos en la figura 11 señalan que los excipientes propuestos para el desarrollo de la fórmula del producto son compatibles con el fármaco de trabajo por no presentar ninguna alteración en el comportamiento térmico de éste y por lo tanto pueden ser alternativas viables durante la etapa de formulación.

De acuerdo a los criterios establecidos en la NOM-177-SSA1-1998, sección 7.4.4 "si el coeficiente de variación del porcentaje disuelto es menor o igual que el 20% para el primer tiempo de muestreo y menor o igual que el 10% para los tiempos subsecuentes, se comparan los perfiles de disolución usando el factor de similitud", las fórmulas 1, 4, 5 y 9 cumplen con lo antes mencionado, pero las fórmulas 1, 4 y 5 en las gráficas 6, 9 y 12 muestran un marcado retraso en la liberación del fármaco en el medio de disolución Fluido Intestinal, mientras que en las gráficas 13-15 se observa que en la fórmula 9 la adición de un tensoactivo mejora la liberación en los tres medios de disolución evaluados, al comparar los perfiles de disolución se encuentran que cumplen con el factor de similitud en los tres casos.

La repetibilidad de los resultados encontrados en la etapa de formulación se encuentra en el capítulo 4.3 que corresponde a los lotes fabricados con el mismo proceso pero de mayor tamaño. La evaluación mostrada en la tabla 30 indica que el producto se mantiene dentro de las especificaciones y por lo consiguiente se obtiene factores de

similitud dentro de los límites de aceptación, lo cual permitió definir las especificaciones para el producto terminado y respaldar la fabricación de lotes para el estudio de estabilidad.

La selección del material de empaque primario se realizó considerando las propiedades fisicoquímicas de cada uno de los componentes de la fórmula y de esta forma poder iniciar el estudio de estabilidad acelerada del producto desarrollado. En la tabla 36 se describen los resultados iniciales de los lotes para dicho estudio así como en las gráficas 19-21 se muestran los perfiles de disolución, en ambos casos se puede observar que cumplen con las especificaciones definidas y con los factores de similitud.

Finalmente, durante la etapa de estabilidad en las tablas 41-44 se muestra que el producto sometido a un estudio en condiciones aceleradas cumplió con las especificaciones establecidas.

6. CONCLUSIONES

- ❖ Se definieron la fórmula cualicuantitativa y el proceso de fabricación del producto "Tabletas de Moclobemida 150 mg".
- ❖ La fórmula y el proceso de fabricación desarrollado demuestran ser estables en el material de empaque seleccionado de acuerdo con los criterios establecidos en la NOM-073-SSA1-1993. Estabilidad de Medicamentos.
- ❖ Se demostró mediante estudios in-vitro que el producto desarrollado es potencialmente intercambiable con el producto de referencia de acuerdo con los criterios establecidos en la NOM-177-SSA1-1998. Que establece las pruebas y procedimientos para demostrar que un medicamento es intercambiable. Requisitos a que deben sujetarse los terceros autorizados que realicen las pruebas.
- ❖ Es necesario realizar el estudio de Bioequivalencia de acuerdo con la Clasificación Biofarmacéutica del fármaco para definir si el producto Tabletas de Moclobemida 150 mg desarrollado es un Medicamento Genérico Intercambiable.

7. BIBLIOGRAFÍA

- 1. Catálogo de Medicamentos Intercambiables. Acuerdo por el que se adicionan la relación de especialidades farmacéuticas susceptibles a incorporarse al Catálogo de Medicamentos de Genéricos Intercambiables. Publicado en el Diario Oficial de la Federación el 17 de Agosto de 1998. 1, 2.**
- 2. Reglamentos de Insumos para la Salud. Publicado en el Diario Oficial de la Federación el 4 de Febrero de 1998. 36-44.**
- 3. Rivera, S. O. Medicamentos Genéricos Intercambiables. CaliMed, 1998. 85,86.**
- 4. Acuerdo por el que se establece que las instituciones públicas del sistema nacional de salud, deberán comprar Medicamentos Genéricos Intercambiables. Publicado en el Diario Oficial de la Federación el 7 de Julio de 2002. 1, 2.**
- 5. Genaro A. R. Remington 2 Farmacia. 17ª edición. Médica Panamericana. Buenos Aires, 1990. 2219-2508.**
- 6. Lachman L. The Theory and Practice of Industrial Pharmacy. 3ª edición. Lea & Febiger. Philadelphia (USA), 1986. 93-345.**
- 7. Gosse Van der Platts. The Practice of Thermal Analysis. Mettler Toledo. Switzerland, 1992. 9, 51-92.**

8. Duphar, B.V. Purity determinations of drugs with differential scanning calorimetry (DSC). *International Journal of Pharmaceutics*. (20), 1984. 217-233.
9. Brittain, H. *Drugs and the pharmaceutical sciences*. Marcel Dekker. USA. (70), 1995. 157-250.
10. Villafuerte, L. *Productos Farmacéuticos Sólidos. Operaciones Unitarias Farmacéuticas*. IPN (1). México, 1998. 96-107, 139-198.
11. *Ley General de Salud*. Publicada en el Diario Oficial el 7 de Mayo de 1997. 22-32.
12. Rodríguez, J. M. *Medicamentos Genéricos Intercambiables. Una nueva perspectiva biofarmacéutica*. *Informacéutico*. 7 (3). 1998. 39-40.
13. Leyva, R. *Uso de Medicamentos Genéricos Intercambiables en México*. *Revista Salud Pública de México*. 1999. 41 (5). 435-436.
14. Martínez, M. *Los Genéricos Intercambiables abaratan en México el precio de las medicinas*. *Health Latinoamérica en México*. 22 de noviembre 2000. 1, 2.
15. *Norma Oficial Mexicana NOM-177-SSA1-1998, que establece las pruebas y procedimientos para demostrar que un medicamento es intercambiable. Requisitos a que deben sujetarse los terceros autorizados que realicen las pruebas*. 3-10.

16. **FDA. Guía para la industria. Estudio de biodisponibilidad y bioequivalencia para productos farmacéuticos que se administran oralmente. 3-9.**
17. **Gordon, L. Amidon. A theoretical basis for a Biopharmaceutic Drug Classification: The correlation of in vitro drug product dissolution and in vivo bioavailability. Pharmaceutical research. 12 (3), 1995. 413-420.**
18. **Dayamí, S. Biodisponibilidad y Bioequivalencia. Revista Médicos. (17), 1998. 56.**
19. **Rodríguez, S. Biodisponibilidad y Bioequivalencia. Revista Médicos. (17), 1998. 56.**
20. **Flores, F. Biodisponibilidad y Bioequivalencia en los Medicamentos Genéricos. Asclepios XXI. México. 2002. 5-28.**
21. **FDA. Dissolution Testing of Immediate Release Solid Oral Dosage Forms. Agosto 1997. 2-5, 7-9.**
22. **Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos, 7ª edición, Secretaría de Salud, Comisión Permanente de la farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos. México. 2000. 238-241, 245-249, 387, 388.**
23. **The United States Pharmacopeia, USP 26. Rockville, MD. 2003. 2011-2019. 2155, 2156, 2439, 2546.**

24. Moore, J. W. **Mathematical Comparison of Dissolution Profiles**. *Pharmaceutical Technology*. 20 (6), 1996. 64-74.
25. Norma Oficial Mexicana **NOM-073-SSA1-1993, Estabilidad de Medicamentos**. 2-8.
26. **The Merck Index. An Encyclopedia of Chemicals, Drugs and Biologicals**. 30ª edición. Merck & Co., Inc. USA. 2001. 6247.
27. Rosenstein, E. **Diccionario de Especialidades Farmacéuticas**. 45ª edición. Thomson PLM. México. 1999. 445-447.
28. Cabrera, R. **Toxicología de los Psicofármacos**. Mosby. Madrid. 1993. 306-307.
29. Raymond, C. **Handbook of Pharmaceutical Excipients**. 4ª edición. American Pharmaceutical Association. USA. 1994. 108, 161, 181, 323, 354, 568, 574.