



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA  
DE MEXICO

FACULTAD DE QUIMICA

REFORMULACION DE CAPSULAS QUE CONTIENEN UN  
ANTIBIOTICO CON FORMULA CONDENSADA  
 $C_{18}H_{33}CLN_2O_5SHCL$  PARA MEJORAR EL PERFIL DE  
DISOLUCION.

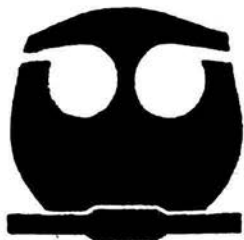
**T E S I S**

QUE PARA OBTENER EL TITULO DE:

**QUIMICA FARMACEUTICA BIOLOGA**

**P R E S E N T A :**

**SANDRA RAQUEL GARCIA ANDRADE**



MEXICO, D. F. EXAMENES PROFESIONALES  
FAC. DE QUIMICA

2004



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.** M. en C. **GABRIEL RENÉ GUZMÁN MARTÍNEZ.**

**VOCAL.** Q.F.B. **LILIANA AGUILAR CONTRERAS.**

**SECRETARIO.** Q.F.B. **MA. ESTHER HERNÁNDEZ JIMÉNEZ.**

**1ER. SUPLENTE.** Q.F.B. **LIZ JANNET MEDINA REYES.**

**2DO. SUPLENTE.** M. en C. **ERNESTINA HERNÁNDEZ GARCÍA.**

*Sitio donde se desarrollo el tema:*

**GRUPO INDUSTRIAL FARMEX, PRODUCTOS MAVI S.A. DE C.V.**

*Osa menor 197. Col. Prado Churubusco. México, D.F.*

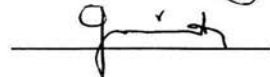
*Nombre completo y firma del asesor del tema:*

**Q.F.B. MARIA ESTHER HERNÁNDEZ JIMÉNEZ**

A handwritten signature in black ink, appearing to read 'M. Esther Hernández Jiménez', written over a horizontal line.

*Nombre completo y firma del sustentante:*

**SANDRA RAQUEL GARCÍA ANDRADE**

A handwritten signature in black ink, appearing to read 'Sandra Raquel García Andrade', written over a horizontal line.

*La vida no es ningún pasillo recto y fácil  
que recorremos libres y sin obstáculos,  
sino un laberinto de pasadizos,  
en el que tenemos que buscar nuestro camino,  
perdidos y confusos, detenidos,  
de vez en cuando, por un callejón sin salida.*

*Pero si tenemos Fe, siempre se abre  
una puerta ante nosotros;  
Quizá no sea la que imaginamos,  
pero sí será, finalmente,  
la que demuestre ser buena  
para nosotros.*

*A.J. CRONIN*

*AGRADECIMIENTOS.*

*A la Q.F.B. María Esther Hernández Jiménez, por su confianza y apoyo en la realización de mi trabajo de Tesis.*

*DEDICATORIAS.*

*A DIOS.*

*Por darme el ser, por todas y cada una de las manifestaciones de su Amor a lo largo de mi vida.*

*A Mis Padres . Raquel y Dagoberto.*

*Por su ejemplo y todo su esfuerzo para darme una profesión y un futuro mejor.*

*A mi Hermano. Oscar y a Peter*

*Por estar conmigo y por su apoyo.*

*A Carlos David.*

*Por llegar a mi vida, por todo tu amor, por la fortaleza que me has dado y ser esa ilusión para el futuro.*

*A mi madrina Queta.*

*Por el apoyo de ella y de su familia para conmigo durante todos estos años.*

*A Norma, Erika, Monse, Liz, Laura, Rosalinda.*

*Por su amistad, por contar con ellas cuando mas las necesite.*

*A mis Amigos de la Facultad.*

*Adriana, Ximena, Concep, Maribel, Alvaro, Rafa, Selene, Rosalina, Fernando, Lizbeth, Alberto, Xóchitl, Javier,*

*Jesús, Laura, Tania, Norma, Luisa, Adriana, Noemi, Rosalia y Miguel Angel*

*Por su amistad, por sus consejos, por confiar en mi y por darle sentido a muchas cosas durante estos años.*

*A mis amigos de Tesis.*

*Vero, Aidéé, Mirna, Ana, Ceci, Tere, Vero, Mario.*

*Por su amistad, y el apoyo en todo momento.*

*A Araceli, Paty, José Luis, Elyvia, Paola y Adriana*

*Por su amistad, consejos y todo lo que aprendí de ustedes.*

*A la Universidad Nacional Autónoma de México y a la Facultad de Química.*

*Por abrirme sus puertas, permitirme estudiar en la Máxima Casa de Estudios de América y formarme en muchos aspectos de mi vida.*

*A cada uno de mis Profesores.*

*Por sus enseñanzas.*

---

## INDICE

	Pags.
• Introducción	1
• Objetivos	2
• Hipótesis	3
• Planteamiento del Problema	4, 5
Capítulo 1. Antecedentes	
1.1 Monografía del Principio Activo	7, 8
1.2 Forma Farmacéutica	9
1.2.1 Cápsulas	10
1.2.2 Métodos de Fabricación	11
1.2.3 Componentes	12,13
1.2.4 Materiales Plásticos para envasado	14
1.3 Etapas de la Formulación	
1.3.1 Revisión Bibliográfica	17
1.3.2 Preformulación	17
1.3.3 Formulación	18
1.3.4 Optimización de la Formula	18
1.3.5 Escalamiento y transferencia de la Tecnología	19
1.3.6 Estudios de Estabilidad	20
1.4 Estabilidad	
1.4.1 Estudios de Estabilidad Acelerada	21
1.4.2 Validación de Métodos Analíticos	19



---

1.5 Medicamentos Genéricos Intercambiables.	
1.5.1 Requisitos para Incorporación	26
1.5.2 Tecnología de la Disolución de Medicamentos.	27
1.5.3 Perfil de Disolución	28
Capítulo 2. Metodología Experimental	30
2.1 Material	
2.1.1 Material de Laboratorio	31
2.1.2 Equipos e Instrumentos	31
2.2 Métodos	
2.2.1 Preformulación	32
• Estabilidad del Principio Activo	32
• Compatibilidad con Excipientes	33
• Evaluación Reológica	34
2.2.2 Desarrollo de la Formulación	39
• Selección de Excipientes y Método de Fabricación	39
• Especificaciones en las Características de Diseño	40
2.2.3 Validación del Método Analítico	42
Capítulo 3. Resultados y Análisis	47
3.1 Preformulación	
3.1.1. Reología del Principio Activo	48
3.1.2 Estabilidad del Principio Activo	50
3.1.3 Compatibilidad con Excipientes	51

---

3.2	Formulación.	
3.2.1	Formulaciones Propuestas	53
3.2.2	Factores de Similitud	55
3.2.3	Gráficas de Perfiles de Disolución.	
3.2.3	Gráficas de Perfiles de Disolución.	56
3.2.4	Formulación Final	59
3.2.5	Procedimiento de Manufactura	60
3.3	Validación del Método Analítico	61
3.4	Análisis de Resultados	69
Capítulo 4.	Conclusiones	72
Capítulo 5.	Bibliografía.	77

---

## **INTRODUCCIÓN.**

El mercado de Medicamentos Genéricos Intercambiables en México es parte de un programa social para ofrecer a la población, medicamentos de alta calidad y a un precio más accesible.

En el siguiente trabajo se muestra el desarrollo de una formulación para Cápsulas de gelatina dura que contienen el antibiótico  $C_{18}H_{33}Cl N_2O_5S HCl$ .

Apoyándose en los resultados de los estudios de preformulación se selecciono la combinación apropiada de excipientes hasta obtener una formulación que cumpla con los requisitos farmacopéicos, de igual forma, se podrá realizar la validación del método de analítico de Disolución para el producto obtenido.

Previo a las pruebas de Bioequivalencia, considerando que éstas son acumulativas en los Medicamentos del grupo C, al que pertenece el principio activo, se realizan pruebas de perfil de Disolución para conocer el comportamiento del producto y su diferencia con el innovador, el valor establecido como aceptable para el factor de similitud es de 70, y así disminuir el riesgo de que el producto evaluado por parte de un laboratorio tercero autorizado, no sea intercambiable, evitando pérdidas económicas muy grandes, debido a los elevados costos de estos estudios.

---

## **Objetivos.**

### **General.**

Obtener una formulación de Cápsulas que contienen 300 mg del Antibiótico  $C_{18}H_{33}Cl N_2O_5S HCl$  . que cumpla con un Factor de Similitud de 70 en prueba de disolución comparativa para integrarla como factible a ser evaluada por un laboratorio tercero autorizado como Medicamento Genérico Intercambiable, por estudios de Bioequivalencia.

### **Específicos.**

- Elegir los excipientes adecuados de acuerdo a lo reportado en los estudios de Preformulación.
- Realizar lotes de prueba para evaluar el perfil de disolución comparando con el Medicamento Innovador.
- Optimizar el proceso de fabricación una vez obtenida la formulación que cumpla con un factor de similitud de 70 .
- Elaborar y evaluar los lotes piloto de las Cápsulas con las especificaciones establecidas.

---

**Hipótesis.**

Si se eligen los excipientes, la proporción adecuada de éstos y el proceso de manufactura correctos para la elaboración de cápsulas que contienen 300 mg del Antibiótico  $C_{18}H_{33}Cl N_2O_5S HCl$ . Entonces se obtendrá una formulación cuyo perfil de disolución cumpla con un Factor de Similitud del 70 comparado con el Producto Innovador y pueda ser apto para ser evaluado como Medicamento Genérico Intercambiable por un laboratorio tercero autorizado, a través de Estudios de Bioequivalencia.

---

### **Planteamiento del Problema.**

Se calcula que el mercado de medicamentos genéricos mueve en el mundo alrededor de 15,000 millones de dólares anualmente, la distribución del mercado de medicamentos genéricos en el mundo es desigual. Estados Unidos, Japón y Alemania manejan más del 80% del Mercado Mundial.

El desarrollo de medicamentos genéricos en los diferentes países depende en gran medida de la demanda y la política sanitaria de cada país. Es previsible que el mercado mundial de genéricos crezca en más de un 60% en los próximos años en promedio en un 10 ó un 11% anual, casi el doble de lo que el mercado farmacéutico en conjunto crece al año.

En México la situación económica del país nos lleva a considerar la opción de los medicamentos genéricos para la mayoría de la población, estos tienen un costo más accesible para los pacientes, debido a una inversión menor durante su elaboración. El mercado de genéricos en México es relativamente nuevo, al mismo tiempo, la comercialización a gran escala y los grandes gastos en publicidad por parte de las empresas transnacionales pueden dificultar la promoción en el uso de los medicamentos genéricos, lo anterior se puede contrarrestar difundiendo ampliamente información sobre todo con la comunidad médica, en hospitales y público en general acerca de la calidad en su manufactura y los estudios clínicos aplicados en instituciones avaladas por la Secretaría de Salud. Dichos estudios le brindarán al paciente la seguridad de que los medicamentos genéricos presentan la misma calidad y eficacia que los medicamentos de patente, siempre y cuando se encuentren certificados por la Secretaría de Salud.

---

El Grupo Industrial Farmex , tiene como una de sus prioridades, la elaboración de Medicamentos de Calidad que tengan un costo accesible para la población, con la visión de que para competir en el mercado nacional es necesario ajustarse a los requerimientos regulatorios, mantiene un interés constante en el desarrollo de formulaciones que cumplan con los requerimientos necesarios, garantizando así la comercialización de los productos y la viabilidad de la compañía.

Por lo anterior, se busca desarrollar una formulación para cápsulas de gelatina dura que contengan el antibiótico  $C_{18}H_{33}Cl N_2O_5S HCl$  empleando materias primas de fácil adquisición y bajo costo para que las cápsulas con un factor de similitud aceptable puedan competir con las ya existentes en el mercado, cumpliendo con las especificaciones oficiales, y sobre todo que estén al alcance de toda la población.

---

**CAPÍTULO 1**

**ANTECEDENTES**



---

## **ANTECEDENTES.**

### **1.1 ANTIBIÓTICOS.**<sup>(2,5)</sup>

Los antibióticos son sustancias producidas por diversas especies de microorganismos como son bacterias, hongos y actinomicetos, estas sustancias suprimen la proliferación de otros gérmenes y al final pueden destruirlos. Su uso tan extendido a menudo a ampliado el término de antibióticos de modo que incluya a antibacterianos sintéticos como las sulfonamidas y las quinolonas<sup>(2,5)</sup>.

Los antibióticos muestran diferencias notables tanto en sus propiedades físicas, químicas y farmacológicas como en sus espectros antibacterianos y en sus mecanismos de acción. La clasificación mas común se ha basado en la estructura química y mecanismo de acción propuesto.

1. Compuestos que inhiben la síntesis de la pared bacteriana.
2. Compuestos que actúan de modo indirecto en la membrana celular, afectando la permeabilidad y permitiendo así la salida de compuestos intracelulares.
3. Medicamentos que afectan la función de las subunidades ribosómicas 30S ó 50S y causan inhibición reversible de la síntesis proteínica.
4. Compuestos que se unen a la subunidad ribosómica 30S y alteran la síntesis de proteínas.
5. Medicamentos que afectan el metabolismo del ácido nucleico al bloquear la RNA polimerasa o la girasa.
6. Antimetabolitos que bloquean fases metabólicas específicas que son esenciales para los microorganismos.
7. Análogos de ácidos nucleicos que bloquean a las enzimas virales esenciales para la síntesis de DNA impidiendo así la réplica viral.

---

### 1.1.1 PRINCIPIO ACTIVO.<sup>(2,5)</sup>

El antibiótico  $C_{18}H_{33}Cl N_2O_5S HCl$  presenta un mecanismo de acción a nivel de unión a la subunidad 50S de ribosomas bacterianos y suprime la síntesis proteínica, en términos generales posee acción *in vitro* contra Neumococos, *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus viridans* y muchas cepas de *Staphylococcus aureus*. La dosis para adultos es de 150 a 300 mg cada 6 horas; en infecciones graves se administrará de 300 a 450 mg en el mismo periodo de tiempo.

#### ABSORCIÓN.

El fármaco  $C_{18}H_{33}Cl N_2O_5S HCl$  oralmente se absorbe casi por completo después de una hora de haber administrado 150 mg alcanza valores máximos en plasma de 2 a  $3\mu g/mL$ , la absorción no se ve afectada por la presencia de alimentos en el estómago. El tiempo de vida media es de casi 3.0 horas.

#### DISTRIBUCIÓN.

Se distribuye ampliamente en líquidos y tejidos corporales así como en los huesos, aunque no alcanza concentraciones notables en el líquido cefalorraquídeo, cruza fácilmente la barrera placentaria, se sabe que más del 90% se une a proteínas plasmáticas.

#### ELIMINACIÓN.

Solo el 10% del antibiótico administrado es excretado intacto en la orina, en heces se halla en cantidades pequeñas, la proliferación de microorganismos sensibles a él en el contenido del colon puede continuar suprimida hasta por dos semanas después del término del tratamiento. La acumulación del antibiótico se observa en personas con insuficiencia hepática grave, en estos casos es necesario ajustar la dosis.

## EFFECTOS ADVERSOS.

En un porcentaje de pacientes que va de 2 a 20% se ha observado incidencia de *Diarreas*, un menor porcentaje ha presentado *Colitis pseudomembranosa*, esta última se caracteriza por dolor abdominal, diarrea, fiebre, moco y sangre en heces, este síndrome puede ser letal, por lo común se controla al interrumpir el uso del fármaco. También algunas personas pueden presentar erupciones cutáneas, otras reacciones poco habituales incluyen eritema multiforme exudativo (Síndrome de Stevens-Johnson).

## 1.2 FORMA FARMACÉUTICA<sup>(1,17)</sup>

### 1.2.1 CÁPSULAS.

Son formas farmacéuticas sólidas de dosificación única, permiten la administración de polvos, granulados, microesferas y soluciones, las cuáles se encuentran contenidos en un recipiente o cubierta soluble, duro o blando.<sup>1</sup>

VENTAJAS	DESVENTAJAS
Son fáciles de deglutir.	No pueden administrarse a pacientes inconscientes, niños pequeños y ancianos.
Son fáciles de administrar y transportar.	No es la forma farmacéutica de elección si se requiere de un efecto terapéutico rápido.
Fáciles de identificar gracias a la variedad de colores empleados en su diseño.	Son susceptibles a la contaminación microbiana y sensibles a la humedad.
Protegen al fármaco de la luz.	

## CLASIFICACION.

Existen dos formas de clasificar a las cápsulas, la primera toma en cuenta el tipo de acabado final de la cápsula considerando lo anterior tenemos cápsulas de gelatina dura o rígida y cápsulas de gelatina blanda o flexible.

---

Una segunda opción es la clasificación tomando en cuenta el mecanismo de liberación del fármaco que contienen, de acuerdo a este criterio las cápsulas pueden ser de liberación inmediata cuando el fármaco que contienen es liberado en menos de 45 minutos o de liberación controlada cuando el fármaco se disuelve lentamente. En ambos casos la gelatina se disuelve aproximadamente 5 minutos después de que la cápsula fue deglutida.

#### CÁPSULAS DE GELATINA DURA.

También son conocidas como cápsulas de dos piezas o de envasado en seco, consisten en una base o cuerpo y una pequeña tapa que se sujeta firmemente sobre la base de la cápsula, para uso humano, se tienen 8 tamaños de cápsula, la capacidad de estas varía de acuerdo a la combinación de fármacos y a las densidades aparentes. Los tamaños son 000,00,0,1,2,3,4,5. las cápsulas para uso veterinario se clasifican en los números 10, 11 y 12 con capacidades de 30, 15 y 7.5 gramos respectivamente.

#### CÁPSULAS DE GELATINA BLANDA.

También conocidas como cápsula elástica o flexible, es una cubierta de gelatina blanda y globulosa más gruesa que las cápsulas de gelatina dura, para la obtención de la capa de gelatina blanda se adiciona a la mezcla de gelatina agentes plastificantes como sorbitol o glicerina, en ocasiones se adicionan conservadores, los usados con más frecuencia son el propilparabeno, metilparabeno y ácido sórbico. Presentan una costura en el punto de cierre de las dos mitades y el contenido puede ser un líquido, una pasta o un polvo.

---

### **1.2.2 METODOS DE FABRICACIÓN.**

El proceso de dosificado de cápsulas de gelatina dura puede realizarse de forma semiautomática o automática. El dosificado semiautomático es empleado durante la fase de desarrollo, el procedimiento a seguir generalmente consiste en las siguientes etapas:

- Se colocan las cápsulas vacías en el soporte base de la máquina.
- Montar el soporte con las cápsulas en la base de la máquina.
- Sujetar el cuerpo de la cápsula a la base de la máquina y posteriormente, separar las cabezas de los cuerpos.
- Dosificar el polvo o granulado en el interior de las cápsulas.
- Unir las cabezas a los cuerpos.
- Desprender las cápsulas dosificadas.
- Limpiar las cápsulas, realizar un muestreo para análisis.
- Una vez aprobadas proceder al acondicionamiento.

En la dosificación automática, se emplean máquinas automáticas que en forma continua separan las cápsulas, dosifican el contenido, unen las cápsulas, las limpian y colectan en contenedores.

Si bien los materiales con los que pueden llenarse las cápsulas de gelatina dura presentan variedad en sus propiedades físicas, existen limitantes para estos materiales, no pueden dosificarse sustancias que reaccionen con la gelatina, por ejemplo aldehídos que pueden causar entretrejimiento y disminuir la solubilidad de la gelatina, formulaciones que presenten una gran humedad pues la cápsula puede presentar distorsiones y formulaciones cuyas densidades no permitan la dosificación en los tamaños de cápsulas que pueden ser fácilmente deglutidos.<sup>1</sup>

---

De igual forma las mezclas a dosificar necesitan tener buenas propiedades de flujo, una mínima adhesión polvo-metal.<sup>1</sup>

### **DOSIFICADO DE CÁPSULAS DE GELATINA BLANDA.**

Para la dosificación de este tipo de cápsulas se cuenta con máquinas de dosificación automática como la encapsuladora Accogel la cual permite dosificar polvo seco en una cápsula de gelatina blanda.

Una vez finalizado el proceso de manufactura, se procede al muestreo y análisis, las determinaciones analíticas que se realizan son: descripción, dimensiones, peso promedio, variación de peso, contenido de fármaco, uniformidad de contenido, tiempo de desintegración, % de disolución.

### **1.2.3 COMPONENTES.**<sup>(1,4,19)</sup>

Además del principio activo, en las diferentes formulaciones se utilizan materiales inertes conocidos como excipientes, estos se incluyen para facilitar el manejo, mejorar el aspecto físico, la estabilidad y liberación del fármaco en la circulación sanguínea, por tanto influyen en la absorción o la biodisponibilidad del principio activo, por lo que se debe tener una evaluación y selección cuidadosa de los excipientes a utilizar en la formulación a fin de que los objetivos de la liberación y eficacia terapéutica del fármaco no se vean disminuidos.

Las formas farmacéuticas sólidas como las tabletas y cápsulas son las más frecuentemente utilizadas, los excipientes utilizados para su elaboración se dividen en cuatro grandes grupos:

- Aglutinantes (Adhesivos y Fijadores)
- Lubricantes (Deslizantes y Antiadherentes)
- Diluentes
- Desintegrantes

---

#### *Aglutinantes.*

Son sustancias que imparten adhesividad y facilitan la aglomeración de los polvos, cuando se incorporan en solución, se les conoce como adhesivos; mientras que cuando se agregan en seco, se les conoce como fijadores. Los materiales más comúnmente utilizados como aglutinantes son almidón de maíz pregelatinizado, polivinilpirrolidona y derivados de celulosa.

#### *Diluentes.*

Se utilizan como cuerpo o relleno, pues en la mayoría de las veces la dosis única del componente activo es pequeña, con su utilización se busca obtener una buena dispersión del fármaco y evitar aglomeraciones dentro de la tableta o cápsula que provocaría una disminución de la disolución del fármaco. Los materiales más utilizados son almidón de Maíz, lactosa, dextrosa, sacarosa, celulosa microcristalina, fosfato dibásico y tribásico de Calcio.

#### *Desintegrantes.*

Son agentes que al absorber el agua se hinchan por efecto de la hidratación, facilitando la ruptura o desintegración para facilitar la disolución. Entre los materiales que cumplen esta función se encuentran: almidón de maíz, almidón de papa, almidón glicolato de sodio, celulosa microcristalina, crospovidona, croscarmelosa sódica, metilcelulosa, carboximetilcelulosa sódica.

#### *Lubricantes.*

Los lubricantes cumplen varias funciones en el proceso de elaboración de formas farmacéuticas sólidas, como antiadherentes disminuyen la adhesión entre las partículas y el equipo reduciendo la fuerza de eyección necesaria para expulsar la tableta de la matriz, proporcionando a los comprimidos una

---

superficie tersa y agradable, los lubricantes utilizados con más frecuencia son talco, estearato de magnesio, estearato de calcio, ácido esteárico.

El lubricante debe dividirse finamente pasándolo a través de una malla de nylon 60 a 100 , después de agregarlo al la mezcla de polvo o granulado, se agita suavemente para distribuirlo sin cubrir demasiado las partículas, una sobreagitación puede afectar la dureza, el tiempo de desintegración y la capacidad de disolución de los comprimidos.<sup>1</sup>

Un Deslizante es una sustancia que mejora las características de flujo de una mezcla de polvos, permite el flujo gránulo-gránulo facilitando que el polvo fluya de la tolva a la matriz, el deslizante de uso más común es el dióxido de silicio coloidal, el talco (libre de asbesto), también se puede utilizar.<sup>1</sup>

#### **1.2.4 MATERIALES PLÁSTICOS PARA ENVASADO<sup>(1)</sup>.**

El uso de plásticos en la industria de la asistencia de la salud aumento rápidamente desde la década de 1960, este crecimiento se debió principalmente a la gran flexibilidad en la elección de las propiedades que ofrecen los plásticos.

##### **Propiedades Mecánicas de los Plásticos.**

###### *Resistencia a la Tensión.*

Es la fuerza máxima necesaria para separar una muestra de material.

###### *Resistencia al impacto*

Es una medida de la capacidad de tolerar una carga de shock en la que una muestra recibe un golpe.



---

### *Resistencia al desgarro*

Indica tanto la fuerza necesaria para iniciar un desgarro como aquella para propagarlo.

### *Resistencia a la flexión*

Resistencia a la fractura y a la formación de orificios cuando la muestra es sometida a flexiones o plegados repetidos.

### Propiedades Ópticas de los Plásticos.

#### *Transmisión de la luz*

Es la relación entre la intensidad de la fuente luminosa medida con la película interpuesta y la intensidad luminica sin la película.

#### *Claridad*

Indica el grado de distorsión de un objeto visualizado a través de la película.

### Propiedades Fisicoquímicas.

Dentro de estas destaca la permeabilidad del material plástico a agentes tales como el oxígeno, el vapor de agua y el CO<sub>2</sub>, la permeabilidad se encuentra influida por la composición del material, los aditivos, sobre todo los plastificantes pueden aumentarla.

---

Clasificación de los Plásticos.

Termoplásticos.

Plásticos que normalmente son rígidos a las temperaturas operativas pero que pueden ser derretidos nuevamente y reprocesados, pueden ser modificados por el uso de aditivos. (lubricantes, estabilizadores, plastificantes, antioxidantes, antiestáticos, agentes deslizantes, colorantes y pigmentos).

Termofraguados.

Son aquellos plásticos que cuando se les somete al calor normalmente, se tornan infusibles o insolubles, no pueden ser nuevamente derretidos.

En la práctica medicinal se utilizan comúnmente los siguientes tipos de plásticos:

Acrílicos.

Se caracterizan por su transparencia y propiedades ópticas inusuales, baja absorción de agua, buena resistencia eléctrica, excelente tolerancia a las condiciones climáticas. Incluye los polimetacrilatos y poliacrilatos.

Celulósicos.

Para poder ser utilizados como termoplásticos, la celulosa debe ser modificada, las modificaciones permiten una amplia variedad de características físicas ( dureza, brillo de superficie, transparencia, buena resistencia) los grupos alcohol de la celulosa se esterifica con acetato, butirato y propionato.

---

Tereftalato de Polietileno (PET).

Estos polímeros ofrecen muchas ventajas en el campo de los envases, presentan gran resistencia, excelente transparencia, bajo índice de transmisión de gas y vapor de agua.

Plásticos Vinílicos.

El término vinilo proviene del grupo ( $\text{CH}_2=\text{CH}-$ ) el cual posee numerosos derivados como el cloruro de vinilo y el acetato de vinilo, estos compuestos se utilizan sobre todo cuando se requieren altas propiedades de barrera contra la humedad y el oxígeno.

Se utilizan en la preparación de laminados blandos y flexibles, dado que posee una transparencia similar a la del vidrio y es un material barato, resulta muy atractivo para la fabricación de envases blister.

El uso de este material está limitado en la medida en que adquiere un color marrón cuando se le expone a la esterilización por vapor.

### **1.3 ETAPAS DE LA FORMULACIÓN.<sup>(1,7)</sup>**

#### **1.3.1 REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA.**

Previo a cualquier trabajo en el laboratorio, debe realizarse una revisión exhaustiva de la literatura referente al principio activo, sus métodos de evaluación, a la posible forma farmacéutica y proceso a seguir para conseguir el objetivo terapéutico deseado.

#### **1.3.2 PREFORMULACIÓN.**

Los estudios de preformulación son muy importantes tanto para la caracterización fisicoquímica del principio activo como para la evaluación de la compatibilidad entre fármaco-excipiente obteniendo así una lista de excipientes que se pueden usar en las formulaciones de prueba, en ocasiones un análisis

---

visual del fármaco como cambio de color y aspecto físico pueden ayudar a decidir que excipientes son los más adecuados, sin embargo, se han utilizado varios métodos para evaluar las interacciones y compatibilidades, uno de ellos es la cromatografía en capa fina, el cuál es un método muy sencillo y que permite obtener resultados en un corto tiempo.

### **1.3.3 FORMULACION.**

Durante esta etapa ayudándonos de los resultados obtenidos en los estudios de preformulación, se proponen diferentes formulaciones evaluando un número de variables reducidas, se elaboran pequeños lotes los cuáles deben ser caracterizados y evaluados para determinar si cumplen con las características que se requieren.

El Análisis incluye pruebas y determinaciones que varían dependiendo de la forma farmacéutica éstas pueden elegirse a partir de las monografías correspondientes descritas en las diferentes farmacopeas.

### **1.3.4 OPTIMIZACIÓN DE LA FÓRMULA.**

Durante esta etapa, generalmente se fabrican lotes de tamaño regular, en los que varía los niveles de los excipientes dentro de rangos estrechos, con el fin de mejorar determinadas especificaciones cuantificables del producto y obtener un mayor conocimiento del valor de los factores que afectan su calidad.

---

### **1.3.5 ESCALAMIENTO Y CARACTERIZACIÓN DEL PROCESO.**

Una vez optimizadas las concentraciones de los componentes esenciales de la fórmula, se procede a elaborar lotes piloto los objetivos de dichos lotes son:

- Comprobar que el método desarrollado en el Laboratorio puede reproducirse a una escala de mayor tamaño.
- Evaluar las operaciones que por diferentes razones sean inaplicables a la planta de fabricación.

### **TRANSFERENCIA DE LA TECNOLOGÍA.**

Una vez concluido con éxito el trabajo de desarrollo y el producto obtenido ha mostrado cumplir con los requisitos de calidad predeterminados, se procede entonces a transmitir la tecnología a las áreas productivas y de control de calidad. Entre los elementos esenciales para este proceso se encuentran:

#### **Definición del Producto**

- Descripción de la fórmula
- Especificaciones de ingredientes y métodos de prueba
- Procedimiento de Manufactura y descripción del equipo de fabricación
- Especificaciones de producto y método de análisis
- Protocolo de Validación de Proceso y de Técnica Analítica.
- Resultados de estudios de estabilidad

---

### 1.3.6 ESTUDIOS DE ESTABILIDAD.

Nuestro medio ambiente y lo que se encuentra en él, se encuentra influido por diferentes parámetros como temperatura, humedad, la luz y la atmósfera, además de microorganismos que pueden inducir transformaciones, estas condiciones provocan cambios en los medicamentos.

Durante la vida de un medicamento, este sufre manipulaciones que también contribuyen a su deterioro, ya sea por el paso del tiempo, o por cambios en las condiciones de almacenamiento tanto en la planta farmacéutica, durante su transporte, almacenamiento en el hospital, con el distribuidor o en la farmacia e incluso por el almacenamiento en la casa del usuario.

Las alteraciones que se han observado en las formas farmacéuticas pueden agruparse en tres aspectos.

- Alteraciones Químicas. Son aquellas que atañen tanto a los fármacos como a los excipientes, estas alteraciones son provocadas por hidrólisis, oxidación, reducción, descarboxilación, polimerización, despolimerización, etc.
- Alteraciones Físicas. Son aquellas alteraciones perceptibles en las características o propiedades de las diferentes formas farmacéuticas como son: Cambios en la desintegración o disgregación de las tabletas, cápsulas, supositorios. Formación de Hidratos y solvatos que modifican la solubilidad, evaporación o sublimación de fármacos y excipientes, cambios en la distribución del tamaño de partículas en tabletas, ungüentos supositorios y suspensiones, cambios de coloración etc.

- 
- **Alteraciones Microbiológicas.** Son las alteraciones provocadas por procesos microbiológicos así como las contaminaciones microbianas tanto de principios activos como de excipientes.

La estabilidad de los medicamentos, es de gran importancia tanto desde el punto de vista industrial como legal sanitario, ya que el tiempo para que los medicamentos lleguen a los consumidores es relativamente largo, es necesario diseñar y fabricar formas farmacéuticas que puedan conservarse útiles por periodos mas o menos largos. Los estudios de estabilidad tienen como finalidad comprobar esta capacidad de conservación para un uso eficaz de estos, además de el reconocimiento entre diferentes fórmulas o procesos de fabricación que favorezcan el establecimiento de las condiciones óptimas de proceso.

#### **1.4 ESTABILIDAD.**

##### **1.4.1 ESTUDIOS DE ESTABILIDAD ACELERADA.<sup>(12)</sup>**

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.

##### **ESTUDIOS DE ESTABILIDAD ACELERADA.**

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.

Para registro de un medicamento o modificaciones a las condiciones de registro. Se deben llevar a cabo en tres lotes piloto o de producción con la formulación y el material de envase sometidos a registro, de acuerdo al siguiente cuadro.

Tabla No 1. Condiciones de Almacenamiento para estudios de estabilidad acelerada.

CONDICIONES DE ALMACENAMIENTO	FORMA FARMACÉUTICA	ANÁLISIS
40°C ± 2°C 75% Humedad relativa	Formas Farmacéuticas Sólidas	30, 60 y 90 Días.
40°C ± 2°C a Humedad Ambiente	Formas Farmacéuticas Líquidas y Semisólidas	30, 60 y 90 Días.
30°C ± 2°C a a Humedad ambiente	Todas las Formas Farmacéuticas	Inicial y 90 Días.

Para la Forma Farmacéutica de Cápsulas. Los Parámetros a evaluar durante los estudios de Estabilidad son: Características Organolépticas del Contenido y de la Cápsula, Concentración del Fármaco, Desintegración y/o disolución y Humedad cuando lo indique la Monografía.<sup>(6)</sup>

#### 1.4.2 VALIDACIÓN DE MÉTODOS ANALÍTICOS.<sup>(20,21)</sup>

En una época globalizada en la que las normas de regulación internacionales son cada vez más estrictas en todos los procesos farmacéuticos, la validación resulta una práctica necesaria para garantizar productos que cumplan con los estándares de calidad.

La validación de un método analítico debe de cumplir con las características de linealidad, exactitud, precisión, reproducibilidad, repetibilidad y especificidad.



---

#### *Linealidad.*

La linealidad de un sistema o método analítico es su habilidad para asegurar que los resultados analíticos, los cuáles pueden ser obtenidos directamente o por medio de una transformación matemática bien definida, son proporcionales a la concentración de la sustancia dentro de un intervalo determinado. Está basada en la relación de la respuesta del sistema contra la concentración del analito. Se debe demostrar una linealidad con al menos cinco puntos (excepto el cero) por triplicado, con un coeficiente de regresión mayor o igual que 0.99 y un error relativo debido a la regresión no mayor que el 2%.

#### *Exactitud.*

La exactitud de un método analítico es la concordancia entre un valor obtenido experimentalmente y el valor de referencia. Se expresa como el porcentaje de recobro obtenido del análisis de muestras a las que se les han adicionado cantidades conocidas de la sustancia. En el caso de los métodos espectrofotométricos el porcentaje de recobro debe ser de 97 a 103 %.

#### *Precisión.*

La precisión de un método analítico es el grado de concordancia entre los resultados analíticos individuales cuando el procedimiento se aplica repetidamente a diferentes muestreos de una muestra homogénea del producto. Usualmente se expresa en términos de desviación estándar o del coeficiente de variación. El coeficiente de variación del porcentaje de recuperación de los datos de linealidad no debe ser mayor que el 3 %.

---

*Reproducibilidad.*

Es la precisión de un método analítico expresada como la concordancia entre determinaciones independientes realizadas bajo condiciones diferentes (diferentes analistas en diferentes días, en el mismo o en diferentes laboratorios utilizando el mismo y/o diferentes equipos). Debe analizarse una muestra homogénea del producto, al menos por triplicado para probar cada condición. El coeficiente de variación global no debe ser mayor que el 3%.

*Repetibilidad.*

Es la precisión de un método analítico expresada como la concordancia entre determinaciones independientes realizadas bajo las mismas condiciones (analista, tiempo, aparato, laboratorio). El coeficiente de variación del porcentaje de recuperación de los datos de linealidad no debe ser mayor que el 3%.

*Especificidad.*

Es la habilidad de un método analítico para obtener una respuesta debida únicamente a la sustancia de interés y no a otros componentes de la muestra.

---

## **1.5 MEDICAMENTOS GENÉRICOS INTERCAMBIABLES.**<sup>(8,11,15)</sup>

El Reglamento de Insumos para la salud, publicado el 4 de Febrero de 1998 en el Diario Oficial de la Federación, se refiere en sus artículos 72 al 80 del capítulo VII, a los medicamentos Genéricos Intercambiables. Así mismo el 23 de marzo de 1998 se publica en el Diario Oficial de la Federación la Norma Oficial Mexicana de Emergencia NOM-EM-003-SSA1-1998 y el 7 de Mayo de 1999 se publica la Norma Oficial Mexicana NOM-177-SSA-1998, en estas normas se establecen las pruebas y procedimientos para demostrar que un medicamento es intercambiable, desde esa fecha se han incorporado al Catálogo de medicamentos genéricos intercambiables, 1216 medicamentos.

El Consejo de Salubridad General y la Secretaría de Salud, continuamente han publicado en el Diario Oficial de la Federación, los acuerdos, en los que se menciona la relación de medicamentos susceptibles de ser genéricos intercambiables y el tipo de prueba a realizar para demostrar su intercambiabilidad, según la naturaleza y forma farmacéutica de los mismos.

### *Medicamento Genérico Intercambiable.*

En México, un medicamento genérico intercambiable, es una especialidad farmacéutica con el mismo fármaco o sustancia activa y forma farmacéutica, 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 biodisponibilidad u otros parámetros, según sea el caso, son equivalentes a las del producto innovador o producto de referencia y que se encuentra registrado en el catálogo de medicamentos genéricos intercambiables y se identifica con su denominación genérica.

### 1.5.1 REQUISITOS PARA INCORPORACIÓN.

- Registro Sanitario Vigente
- Semejanza con el Innovador en Perfiles de Disolución o Bioequivalencia con el Innovador.
- Cumplimiento de las pruebas determinadas por el Consejo de Salubridad General y la Secretaría de Salud.

La Secretaría de Salud clasifica a los Medicamentos Genéricos Intercambiables en Tres Categorías, estableciendo para cada una las pruebas y requerimientos a los que serán sujetos

#### PRUEBAS DE INTERCAMBIABILIDAD.<sup>(11)</sup>

Tabla No. 2 Clasificación de medicamentos genéricos y pruebas a las que serán sujetos.

TIPO A	Inyectables con condiciones iguales a las del innovador. Soluciones Orales sin excipientes que modifiquen la farmacocinética. Gases Inhalables con tamaño de partícula equivalente. Tópicos sin riesgo por absorción.	Buenas Prácticas de Fabricación.
TIPO B	Todos los Sólidos Orales.	Perfil de Disolución.
TIPO C	Sólidos con margen terapéutico estrecho. Antibióticos por vía oral. Fármacos de uso en enfermedades graves. Fármacos con problemas previos de Biodisponibilidad. Fármacos con Baja solubilidad o Inestabilidad. Formas de Liberación Modificada. Fármacos con proporción elevada de excipientes. Fármacos de absorción por piel o mucosas.	Pruebas de Bioequivalencia.

---

Estas pruebas son realizadas por personas físicas o morales conocidas como terceros Autorizados, los cuáles están autorizados por la Secretaría de Salud y cumplen entre otros requisitos.

- Organizados como unidad clínica o Laboratorio de Pruebas.
- Contar con la capacidad técnica, material, humana y financiera.
- Sin influencia directa o indirecta de fabricantes, comerciantes o persona moral de los establecimientos, procesos y productos a evaluar.

### **1.5.2 TECNOLOGÍA DE LA DISOLUCIÓN DE MEDICAMENTOS.** <sup>(10,13,14)</sup>

#### **PRUEBA DE DISOLUCIÓN.**

Prueba física en la que se mide la capacidad que tiene, tanto el fármaco puro, como el que está contenido en una forma farmacéutica sólida para disolverse en condiciones controladas de temperatura y composición del medio.

La FDA considera que un fármaco de liberación inmediata es de rápida disolución cuando no menos del 85% de la cantidad etiquetada se disuelve dentro de 30 minutos, usando el aparato I a 100 rpm o el aparato II a 50 rpm en un volumen menor o igual a 900 mL de cualquiera de los siguientes medios: a) HCl 0.1 N o Fluido Gástrico simulado USP sin enzimas, b) Solución Amortiguadora de pH 4.5 y c) Solución Amortiguadora a pH 6.8 o Fluido Intestinal simulado USP sin enzimas.

La Farmacopea de cada país, entre las que se pueden mencionar la de Estados Unidos de América y la de México, contiene una descripción detallada acerca de las características del equipo, metodología a seguir y límites de aceptación para los productos farmacéuticos que deben ser sometidos a la prueba de disolución.

Los equipos Considerados en la USP XXIV son:

EQUIPO	INDICADO PARA
I Canastas	Sólidos,granulados.
II Paletas	Sólidos
III Cilindro Reciproco	Sólidos
IV Celda de Flujo	Sólidos
V Paleta sobre disco	Parches Transdérmicos
VI Cilindro	Parches Transdérmicos
VII Soporte Reciproco	Parches Transdérmicos

En la FEUM 7ª Edición se Mencionan dos Aparatos.

EQUIPO	INDICADO PARA
I Canastas	Sólidos,granulados.
II Paletas	Sólidos

La FDA menciona que los Aparatos I y II son equipos simples, robustos, bien estandarizados y usados mundialmente. Por estas razones, estos métodos deberán ser utilizados, a menos que demuestren ser insatisfactorios pueden ser considerados los aparatos III y IV.

### 1.5.3 PERFIL DE DISOLUCIÓN.<sup>(10,15)</sup>

Determinación experimental de la cantidad de fármaco disuelto a diferentes tiempos, en condiciones experimentales controladas, a partir de la forma farmacéutica.

---

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

La aproximación es válida si:

- Los tiempos de muestreo son idénticos para ambos productos.
- Al menos se tienen 3 o 4 tiempos de muestreo, la norma establece 5 tiempos para una mejor caracterización de la curva.
- Perfiles realizados en las mismas condiciones.
- Coeficiente de variación del % disuelto no mayor al 20% para el 1° tiempo de muestreo y menor al 10% para los tiempos subsecuentes.
- La curva se evalúa en su parte ascendente y en su meseta.

Se utilizará el procedimiento descrito en la Norma Oficial Mexicana NOM-177-SSA1-1998 en donde se establece la prueba del Perfil de Disolución, para la evaluación de la intercambiabilidad de los medicamentos genéricos, mediante el factor de similitud, en el cual se compara los perfiles de disolución del medicamento de prueba y del medicamento de referencia.



## **CAPÍTULO 2**

# **METODOLOGÍA EXPERIMENTAL**



---

## **METODOLOGIA.**

### **2.1 MATERIAL.**

#### **2.1.1 MATERIAL DE LABORATORIO**

Vasos de Precipitados de 50, 100, 250 y 1000 mL.

Probeta de 50 mL.

Espátula.

Anillo Metálico

Soporte Universal.

Pinzas de 3 dedos con Nuez.

Embudo para pruebas reológicas.

Mallas de Acero Inoxidable Ficcsa y Mont-inox.

Papel Glacin

Disco Metálico dosificador para cápsulas de

Gelatina Dura No. 0 Ficcsa

Sonicador Branson 5510

Matraces Volumétricos de 25 y 100 mL

Pipetas Volumétricas de 2, 3, 4, 5 y 6 mL

#### **2.1.2 EQUIPOS E INSTRUMENTOS.**

Cromatógrafo Waters 486- Software Millenium 32

Disolutor Distek 2100 B

Balanza Semianalítica Digital Sartorius BL310

Balanza Analítica Sartorius BP 221-S

Desintegrador Mayasa

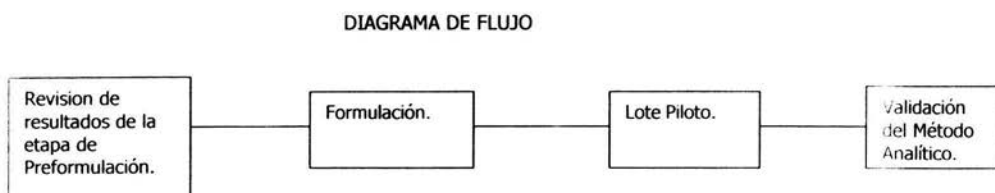
Tamizador Vibratorio Ro-Tap Mod SGA1

Cronómetro

Vernier

## 2.2 MÉTODOS.

Diagrama de flujo general que indica las etapas que se realizarán para la obtención y evaluación de la formulación que cumpla con las especificaciones.



### 2.2.1 PREFORMULACIÓN.

#### ESTABILIDAD DEL PRINCIPIO ACTIVO.

Colocar en frascos viales previamente identificados 50 mg. del principio activo y adicionar 0.5 mL de las siguientes soluciones:

- Ácido Clorhídrico 2N
- Hidróxido de Sodio 2N
- Agua Desmineralizada
- Peróxido de Hidrógeno 35%

Se identificará una muestra como testigo, una serie de muestras se introducen en estufa de estabilidad a 65°C y otra serie se dejará a temperatura ambiente. Se evaluarán las muestras al término de la primera y segunda semana utilizando la cromatografía en capa fina con las siguientes condiciones:

- Sistema de Elución: Solución de Acetato de Amonio con un pH de 9.6, Acetato de Etilo.
- Sistema de Revelado: Yodo
- Cromatoplaça: Silica Gel 60F

**COMPATIBILIDAD DEL PRINCIPIO ACTIVO CON EXCIPIENTES.**

Colocar las muestras en frascos viales identificados, en una proporción 1:1, determinar si el activo sufre degradación con los excipientes empleados a condiciones de 65°C y temperatura ambiente con exposición a la luz. Teniendo en cuenta que la evaluación de las pruebas se realizará cualitativamente, el método utilizado será cromatografía en capa fina, con las condiciones utilizadas para la estabilidad del principio activo.

Las Combinaciones se muestran en la siguiente tabla:

Tabla No. 3 Excipientes evaluados con el activo en pruebas de compatibilidad.

PRINCIPIO ACTIVO	EXCIPIENTES
C <sub>18</sub> H <sub>33</sub> Cl N <sub>2</sub> O <sub>5</sub> S HCl	Fosfato Monobásico•H <sub>2</sub> O Almidón Glicolato de Sodio Almidón de Maiz Estearato de Magnesio Fosfato Monobásico de Potasio Fosfato tribásico de sodio•12 H <sub>2</sub> O Fosfato Dibásico de sodio Carboximetilcelulosa pH102 Almidón Pregelatinizado Lactosa Supertab Celulosa Microcristalina PH 102 Dióxido de Silicio Coloidal Lactosa DCL 21 Crospovidona Celulosa Microcristalina/Dióxido de Silicio Lactosa DCL 11 Talco Polivinilpirrolidona Celulosa Microcristalina PH112

---

### **EVALUACIÓN REOLÓGICA O GRANULOMÉTRICA.**<sup>(1,3,17)</sup>

La determinación de la capacidad de un polvo para fluir es importante para la producción de fórmulas farmacéuticas de dosificación, la fluidez de un polvo es importante para asegurar una alimentación uniforme a través de las tolvas, así como un llenado de polvos reproducible, si el flujo no fuera el correcto, se presentarían variaciones importantes en el peso de las cápsulas, la evaluación tanto del principio activo utilizado, las formulaciones de prueba y la caracterización final de los excipientes en la fórmula seleccionada se llevo a cabo de la considerando las siguientes determinaciones.

#### Densidad.

La determinación de la densidad del fármaco así como de los excipientes permite conocer el volumen que ocupan los polvos, la densidad de los componentes deben ser similares para evitar problemas de segregación durante el mezclado de polvos, así como en la tolva de dosificación de la encapsuladora.

#### Densidad Aparente.

Se define como la masa de polvo dividido por el volumen total ocupado por el mismo.

Se pesó la probeta de 50 mL vacía en una balanza, registrando el peso de ésta (P1), posteriormente se adicionó la materia prima a evaluar hasta el nivel de 20 mL y se registró el volumen exacto (V), posteriormente se peso la probeta con la muestra anotando el peso (P2), para realizar el cálculo de la densidad aparente se utilizó la siguiente fórmula.

$$DA = \frac{P2 - P1}{V}$$

Densidad Compactada.

Se define como la masa de polvo dividida por el volumen verdadero del mismo.

Con la probeta utilizada para calcular la densidad aparente se calcula la densidad compactada, dejando caer a una distancia de 3 cm. En una base amortiguadora 25, 50, 75, 100 y 125 veces, determinando en cada ocasión el volumen que ocupa el contenido, hasta que el volumen permanezca constante (V1). Calculandose con la siguiente fórmula.

$$DC = \frac{P2 - P1}{V1}$$

Indice de Carr (% de Compresibilidad)

Utilizando los datos obtenidos de densidad aparente y compactada se realizó el cálculo de Índice de Carr con la siguiente fórmula.

$$\%C = \frac{DC - DA}{DC} * 100$$

Donde %= Porcentaje de compresibilidad

DA= Densidad Aparente

DC= Densidad Compactada

Tabla No 4 Criterios de aceptación para valores de % de compresibilidad <sup>(9)</sup>

% DE COMPRESIBILIDAD	FLUJO
1-10	Excelente
11-15	Bueno
16-20	Regular
21-25	Aceptable
26-31	Pobre
32-37	Muy pobre
>38	Muy, muy pobre.

---

Velocidad de Flujo.

Se colocó el embudo para pruebas reológicas en el soporte universal con las pinzas para bureta aproximadamente a 17 cm. De altura de la base, colocando como base una caja petri invertida, en el centro de la salida del embudo. Se pesaron aproximadamente 20 g. De la materia prima (P) adicionandola al embudo que previamente fue cubierto en su parte inferior con papel glaci, con el cronómetro se determinó el tiempo en que la materia prima fluyó después de retirar el papel glaci. Se cálculo con la siguiente formula:

$$VF = \frac{P}{T}$$

El flujo del polvo se encuentra determinado por el tamaño de partícula así como de su forma y el porcentaje de humedad del mismo.

Ángulo de Reposo.

Se determina para observar la facilidad de flujo así como la cohesividad del polvo, se determina vaciando el polvo a través de un embudo, este al caer formará un cono de polvo para obtener el valor del ángulo de reposo se utilizó la siguiente ecuación.

$$\theta = \tan^{-1} \frac{h}{r}$$

Donde  $\theta$  = Ángulo de reposo

h = Altura del cono formado expresado en cm.

r = radio de la base del cono en cm.

Tabla No 5. Criterios de aceptación para los valores obtenidos en el ángulo de reposo. <sup>(9)</sup>

ÁNGULO DE REPOSO	PROPIEDADES DE FLUJO
25-30	Excelente
31-35	Bueno
36-40	Regular
41-45	Aceptable
46-55	Pobre
56-65	Muy pobre
>66	Muy, muy pobre

#### DISTRIBUCION DE TAMAÑO DE PARTÍCULA.

Es importante determinar la distribución del tamaño de partícula, pues este afecta el flujo de los polvos, así como la homogeneidad de las mezclas.

Para determinar el tamaño de partícula se cuenta con dos métodos que son: el método de medida directa, método de tamizado. En el primero se utiliza un microscópio que contiene un ocular graduado con una escala micrométrica, mientras que el segundo comprende de la selección y acomodo de una serie de mallas de alambre.<sup>(3)</sup>

Tabla No. 6 Relación del número de malla con la abertura en micrometros.

NÚMERO DE MALLA	ABERTURA (μm)
20	840
40	420
60	250
80	177
100	149
120	125
200	74

Se pesó de manera individual cada tamiz y la base, se registro el peso e cada uno (P1) se pesó aproximadamente 20 gramos de la materia prima (M); se ensablo el equipo Ro-Tap en el siguiente orden: Base, malla 200,120, 100, 80, 60, 40 y 20, colocando la muestra sobre la malla 20. colocando por último la tapa, una vez asegurada la serie de mallas, se puso el equipo en funcionamiento durante 15 minutos.

Se peso cada uno de los tamices y la base de manera individual(Pf) para determinar el porcentaje de muestra retenida por diferencia de pesos se utilizó la siguiente fórmula.

$$\% \text{ RETENIDO} = \frac{\text{PF} - \text{Pi}}{\text{M}} * 100$$

El tamaño de partícula influye además en el grado de disolución, velocidad de absorción, mezclado y la dureza en el caso de las tabletas.

Tabla No. 7 Clasificación del polvo en base al tamaño de partícula.<sup>(3)</sup>

CLASIFICACIÓN DE POLVO	NÚMERO DE MALLA
Gruoso	20-40
Semigruoso	50-70
Fino	80-100
Muy Fino	120-200



## 2.2.2 DESARROLLO DE LA FORMULACIÓN.

Emplear matrices simples en donde se variaron los porcentajes de excipientes mencionados en el marco teórico y que fuerón compatibles con el principio activo de interés. Debido a que el principio activo se trata de un antibiótico, durante el desarrollo de las formulaciones de prueba se consideró la potencia reportada por el departamento de Control de Calidad para ajustar la cantidad de principio activo equivalente a los 300 mg requeridos.

### DIAGRAMA DE FLUJO PARA LA FABRICACION DE LOS LOTES DE PRUEBA CADA UNO DE 50 g.

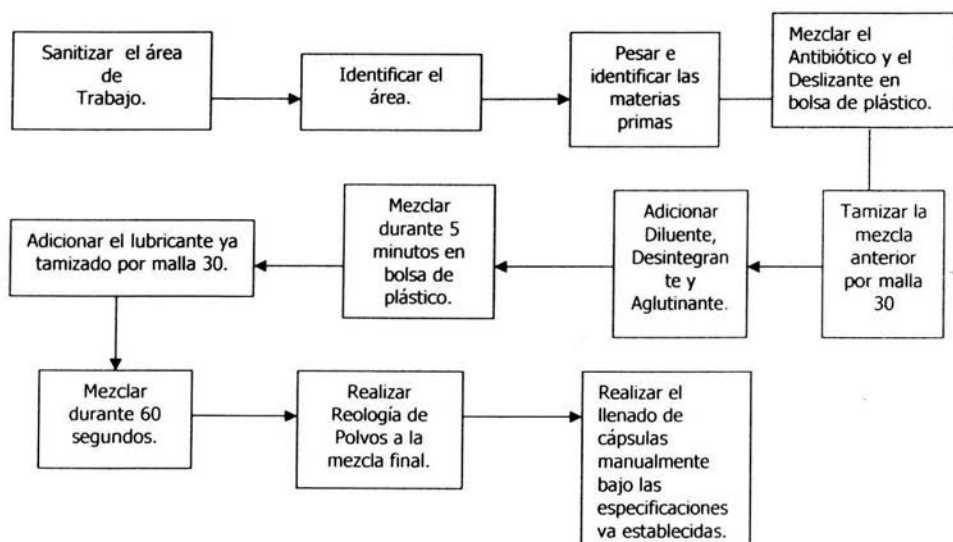


Figura 1 Diagrama de Flujo del Procedimiento de Manufactura de Lotes de Prueba.

Características de Diseño.

En la siguiente tabla se muestran las características de diseño que deben presentar los lotes de prueba, así como los lotes piloto de las Cápsulas de Gelatina dura del Antibiótico  $C_{18}H_{33}Cl N_2O_5S HCl$ .

Tabla No. 8 Características de Diseño para las cápsulas.

CARACTERÍSTICAS	ESPECIFICACIONES
Descripción	Cápsulas de gelatina dura del No 0 de Cuerpo y Tapa Roja.
Variación de Peso	500.00 mg+ Peso cápsula vacía $\pm$ 5% (475 mg a 525 mg+ peso de cápsula vacía)
Desintegración	Máximo 15 minutos.
Valoración	Cromatografía de Líquidos Antibiótico $C_{18}H_{33}Cl N_2O_5S HCl$ . (90.0 – 110.0 %)

Contando con la primera serie de Lotes de Prueba, estos fueron enviados al departamento de Análisis para la realización de los Perfiles de Disolución comparando con el producto innovador, una vez que se reportaron los valores del Factor de Similitud, se analizó el comportamiento de las formulaciones y se decidió los cambios en las proporciones de los excipientes.

El porcentaje disuelto debe calcularse con respecto a la dosis nominal del fármaco. Se deben de reportar los porcentajes disueltos a cada tiempo de muestreo en cada unidad de dosificación, así como los porcentajes disueltos promedio, los coeficientes de variación y los valores máximo y mínimo.

---

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 ( $f_2$ ) definido en la siguiente ecuación:

$$F_2 = 50 * \log\{[1 + (1/n) \sum_{t=1}^n (R_t - P_t)^2]\}^{0.5} * 100$$

Donde

N = número de tiempos de muestreo.

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

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

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

---

### 2.2.3 VALIDACIÓN DEL MÉTODO ANALÍTICO.

#### OBJETIVO DE LA VALIDACIÓN

Validar el método analítico por Cromatografía de Líquidos de Alta Resolución (HPLC) para la determinación del Antibiótico  $C_{18}H_{33}Cl N_2O_5S$  HCl en cápsulas para emplearlo como método de disolución.

#### FUNDAMENTO DE LA METODOLOGIA ANALÍTICA

Esta metodología analítica se fundamenta en la capacidad que tiene la molécula del antibiótico  $C_{18}H_{33}Cl N_2O_5S$  HCl de separarse mediante un proceso de migración diferencial cuando se encuentra en solución de Buffer de Fosfato:acetonitrilo (550:450). Se requiere comprobar la validez de esta respuesta la cual se espera que sea lineal, exacta, específica y precisa para el fin para que fue propuesta y/o diseñada.

#### PROCEDIMIENTO

**Medio:** Agua 900 mL.

**Aparato 1:** 100 rpm.

**Tiempo:** 30 minutos.

**Procedimiento:** Determinar la cantidad del Principio Activo disuelta empleando el siguiente método.

#### **Fase Móvil**

Disolver 6.8 g de fosfato monobásico de potasio en 1L de agua y ajustar el pH a 7.5 con hidróxido de potasio 8 N. Preparar una mezcla de solución Buffer:acetonitrilo (550:450), filtrar y degasificar.

---

### ***Solución Estandar***

Pesar con exactitud aproximadamente 17 mg de Principio Activo SRef, transferir a un matraz volumétrico de 50 mL, disolver con agua y aforar con el mismo disolvente. Pasar a través de filtro de membrana de 0.45  $\mu$ .

### ***Solución de Prueba***

Colocar una cápsula en cada vaso del disolutor y llevar a cabo la disolución. A los 30 minutos tomar una alícuota de aproximadamente 20 mL y filtrar a través de papel filtro whatman No. 41 desechando los primeros 5 mL del filtrado. Posteriormente pasar a través de filtro de membrana de 0.45  $\mu$ .

### ***Sistema cromatográfico***

Columna:	X Terra MS C <sub>18</sub> 5 $\mu$ m de 4.6 mm x 150 mm
Detector:	U.V. a 210 nm
Vel. De Flujo:	1 mL/min.
Volumen de Inyección:	10 $\mu$ L
Tiempo de Corrida:	13 min.

### ***Procedimiento***

Inyectar por separado 20  $\mu$ L de la solución estándar y de las muestras, correr los cromatogramas y calcular el porcentaje disuelto del antibiótico.

### **Tolerancia**

No menos del 80% (Q) de la cantidad declarada de  $C_{18}H_{33}ClN_2O_5S$  se disuelve en 30 minutos.

### **ENSAYOS DE VALIDACION:**

#### **I. LINEARIDAD DEL SISTEMA DE MEDICIÓN:**

Construir una curva de calibración de la respuesta del equipo contra la cantidad adicionada de principio activo, a los niveles 60, 80, 100, 120 y 140%, partiendo de una solución patrón, de la siguiente forma:

Pesar el equivalente a 333 mg de  $C_{18}H_{33}ClN_2O_5S$  base SRef y transferir a un matraz volumétrico de 100 mL, agregar 30 mL de Agua desmineralizada para solubilizar, llevar a volumen con el mismo disolvente y mezclar (solución patrón con 3330  $\mu\text{g/mL}$ ). Tomar el volumen de alícuota de acuerdo con la siguiente tabla y llevar a 50 mL con Agua desmineralizada:

Filtrar a través de acrodiscos de 0.45  $\mu$  e inyectar:

<b>NIVEL %</b>	<b>VOL. ALICUOTA mL</b>	<b>CONCENTRACION <math>\mu\text{g/mL}</math></b>	<b>No. REPLICAS</b>
60	3	199.80	3
80	4	226.40	3
100	5	333.30	6
120	6	399.60	3
140	7	466.20	3

Leer todas las muestras a 210 nm. Registrar los resultados y calcular los valores de  $m$ ,  $b$ ,  $m_r$ ,  $b_r$ ,  $r$  y  $r^2$ .

2. PRECISIÓN DEL MÉTODO:

Tomar los resultados obtenidos con el nivel al 100 % y calcular los valores de  $x$ ,  $y$  y el C.V

3. LINEARIDAD DEL MÉTODO:

Construir una curva de calibración de cantidad recuperada contra cantidad adicionada de principio activo, a los niveles 0, 80, 100 y 120%, mediante cápsulas llenadas con diferentes concentraciones de principio activo según los niveles a evaluar, siguiendo el procedimiento de disolución.

Las cápsulas se llenan con la cantidad especificada de  $C_{18}H_{33}ClN_2O_5S$  de acuerdo a la siguiente tabla:

<b>NIVEL %</b>	<b>mg ADICIONADOS</b>	<b>CONCENTRACION <math>\mu g/ml</math></b>
0	----	----
80	240.0	266.66
100	300.0	333.33
120	360.0	400.00

Realizar cada toma de alícuota y análisis por triplicado, y, si es posible al azar. Calcular los mg recuperados,  $m$ ,  $b$ ,  $r$ , y  $r^2$ .

4. EXACTITUD Y REPETIBILIDAD AL 100%

Emplear los resultados del nivel al 100% obtenidos en la linealidad del método y determinar el coeficiente de variación. Para todo el intervalo de concentraciones, excluyendo el 0%, calcular el % recuperado y determinar el C.V.  $T$ .

---

5. ESPECIFICIDAD DEL MÉTODO:

Determinar el % de respuesta del placebo contra la sustancia de referencia al 100 %. Esto se puede realizar de la linealidad del método, tomando en consideración el nivel al 0 %.

6. REPRODUCIBILIDAD DEL MÉTODO:

Realizar el análisis como se indica en la parte B) de este protocolo, con 2 analistas, en dos días diferentes, por triplicado. Calcular los % recuperados. Calcular el C.V. y realizar el análisis de varianza.



---

**C A P Í T U L O   3**  
**R E S U L T A D O S   Y   A N Á L I S I S**

## REOLOGÍA DEL PRINCIPIO ACTIVO.

Resultados de Granulometría del Principio Activo.

Principio activo	Densidad Aparente (g/mL)	Densidad Compactada (g/mL)	Velocidad de Flujo. (g/seg)	Ángulo de Reposo (°)	Índice de Carr (%)
C <sub>18</sub> H <sub>33</sub> CLN <sub>2</sub> O <sub>5</sub> S HCL	0.6247	0.6842	14.93	19.27	8.7

Tabla I Resultados de la Reología al Principio Activo.

De los resultados anteriores se puede clasificar al flujo del principio activo como excelente, pero al observarse durante la determinación de la velocidad de flujo un poco de cohesividad del polvo antes de comenzar a deslizarse a través del embudo, se decide el uso de un deslizante en la formulación, para garantizar un flujo continuo principalmente durante la dosificación de las cápsulas.

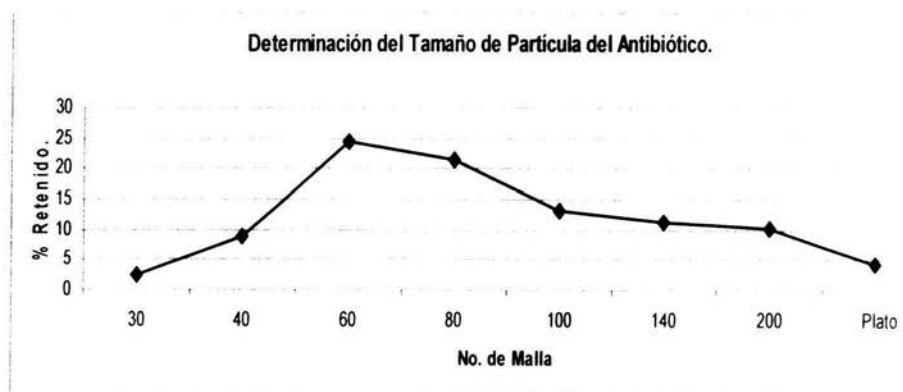
## DETERMINACIÓN DE LA DISTRIBUCIÓN DE TAMAÑO DE PARTÍCULA.

Tabla. I Determinación de la distribución de tamaño de partícula.

Tamaño de Partícula		Peso de la Muestra: 20.3 g				Conclusión
No. De Malla	(Pf-Pi)	% Retenido	% Retenido acumulado.	Micras		
30	0.5	2.44	2.44	595	El 24.4% tiene un Tamaño medio de Partícula aproximado De 250 micras.	
40	1.8	8.78	11.22	420		
60	5	24.4	35.62	250		
80	4.4	21.5	57.12	177		
100	2.7	13.2	70.32	149		
140	2.3	11.2	81.52	74		
200	2.1	10.2	91.72	44		
Plato	0.9	4.39	96.11	-----		
Total	19.7 g	96.00%		-----		

DETERMINACIÓN DEL TAMAÑO DE PARTÍCULA.

CARACTERIZACIÓN DEL PRINCIPIO ACTIVO.



Gráfica I. Distribución de tamaño de Partícula.

---

### 3.1 PREFORMULACIÓN.

La revisión de los resultados obtenidos anteriormente y reportados en la bitácora del producto , permitio la identificación de las características del principio activo así como la compatibilidad de este con diferentes tipos de excipientes para tener una lista inicial de aquellos que no sufrían cambios físicos y químicos (degradación) en combinación con el fármaco de interés.

#### 3.1.2 ESTABILIDAD DEL PRINCIPIO ACTIVO.

En las siguientes tablas se muestran los cambios en las características físicas del principio activo durante los estudios de estabilidad a temperatura ambiente y a 65°C.

Estudio de Estabilidad del Principio Activo a Temperatura ambiente.

Tabla II. Resultados de los cambios físicos en estudios de estabilidad a temperatura ambiente.

Principio Activo	HCl 2 N	NaOH 2 N	Agua Desmineralizada	Peróxido de Hidrógeno 35%
$C_{18}H_{33}ClN_2O_5S$ HCL	Con cambios	Con cambios	Sin cambios	Con cambios

Estudio de Estabilidad del Principio Activo a Temperatura de 65°C.

TABLA III. Resultados de los cambios físicos en estudios de estabilidad a 65°C

Principio Activo	HCl 2 N	NaOH 2 N	Agua Desmineralizada	Peróxido de Hidrógeno 35%
C <sub>18</sub> H <sub>33</sub> ClN <sub>2</sub> O <sub>5</sub> S HCL	Con cambios	Con cambios	Sin cambios	Con cambios

TABLA IV. Resultados del Análisis por Cromatografía en capa fina del principio activo.

Condiciones	Rf
Antibiótico C <sub>18</sub> H <sub>33</sub> Cl N <sub>2</sub> O <sub>5</sub> S HCl	0.7
Ácido Clorhídrico 2 N	0.2
Hidróxido de Sodio 2N	0.2,
Peróxido de Hidrógeno 35%	0.34, 0.51
Agua Desmineralizada	0.7

### 3.1.3 COMPATIBILIDAD DEL PRINCIPIO ACTIVO CON LOS EXCIPIENTES.

A continuación se muestran los resultados obtenidos en el análisis por Cromatografía en capa fina del principio activo con los diferentes excipientes, a una temperatura de 65°C.

Tabla V. Valores de Rf. de la mezcla del principio activo con excipientes en la evaluación de compatibilidad.

EXCIPIENTES	Rf del Principio Activo.
Fosfato monobásico•H2O	0.7
Almidón glicolato de Sodio	0.7
Almidón de maiz	0.7
Estearato de magnesio	0.7
Fosfato monobásico de potasio	0.7
Fosfato tribásico de sodio•12 H2O	0.4,0.6 se observa degradación.
Fosfato dibásico de sodio	0.7
Carboximetilcelulosa PH102	0.7
Almidón pregelatinizado	0.7
Lactosa supertab	0.7
Celulosa microcristalina PH 102	0.7
Dióxido de silicio coloidal	0.7
Lactosa DCL 21	0.7
Crospovidona	0.7
Celulosa microcristalina/dióxido de silicio	0.7
Lactosa DCL 11	0.7
Talco	0.7
Croscarmelosa	0.7
Celulosa microcristalina PH112	0.7
Polivinilpirrolidona K-30	0.7

### 3.2 FORMULACIÓN

#### 3.2.1 FORMULACIONES PROPUESTAS.

##### SERIE I.

COMPONENTES DE LA FORMULACIÓN.	% F <sub>1</sub>	% F <sub>2</sub>	% F <sub>3</sub>	% F <sub>4</sub>
Principio Activo	67.7	67.7	67.7	67.7
Celulosa Microcristalina	5.3	5.3	5.3	5.3
Lactosa (1)	24	18	—	—
Lactosa (2)	—	—	18	24
Polivinilpirrolidona K-30	2.0	8.0	—	—
Pregel	—	—	8.0	2.0
Estearato de Magnesio	0.5	0.5	0.5	0.5
Dióxido de Silicio Coloidal	0.5	0.5	0.5	0.5

##### SERIE II.

COMPONENTES DE LA FORMULACIÓN.	% F <sub>5</sub>	% F <sub>6</sub>	% F <sub>7</sub>
Principio Activo	76.52	76.52	76.52
Celulosa Microcristalina	5.3	5.3	5.3
Lactosa (1)	15.18	—	9.18
Lactosa (2)	—	15.18	—
Polivinilpirrolidona K-30	2.0	—	8.0
Pregel	—	2.0	—
Estearato de Magnesio	0.5	0.5	0.5
Dióxido de Silicio Coloidal	0.5	0.5	0.5

Formulas	Densidad Aparente	Densidad Compacta	Velocidad de Flujo (g/s)	Ángulo de Reposo	Índice de Carr (%)	Tiempo de Desintegración
F <sub>1</sub>	0.7031	0.7735	11.33	15.7	9.1	1'30"
F <sub>2</sub>	0.687	0.7231	12.12	13.1	5.0	1'31"
F <sub>3</sub>	0.6429	0.712	12.47	16.07	10	1'33"
F <sub>4</sub>	0.6752	0.7395	13.24	13.25	8.7	1'32"
F <sub>5</sub>	0.6354	0.7357	13.696	16.51	13.63	1'30"
F <sub>6</sub>	0.6642	0.775	14.58	16.51	14.3	1'32"
F <sub>7</sub>	0.671	0.7063	14.98	17.29	5.0	1'33"

TABLA VI. RESULTADOS DE EVALUACIONES GRANULOMÉTRICAS DE LAS FORMULACIONES DE PRUEBA.

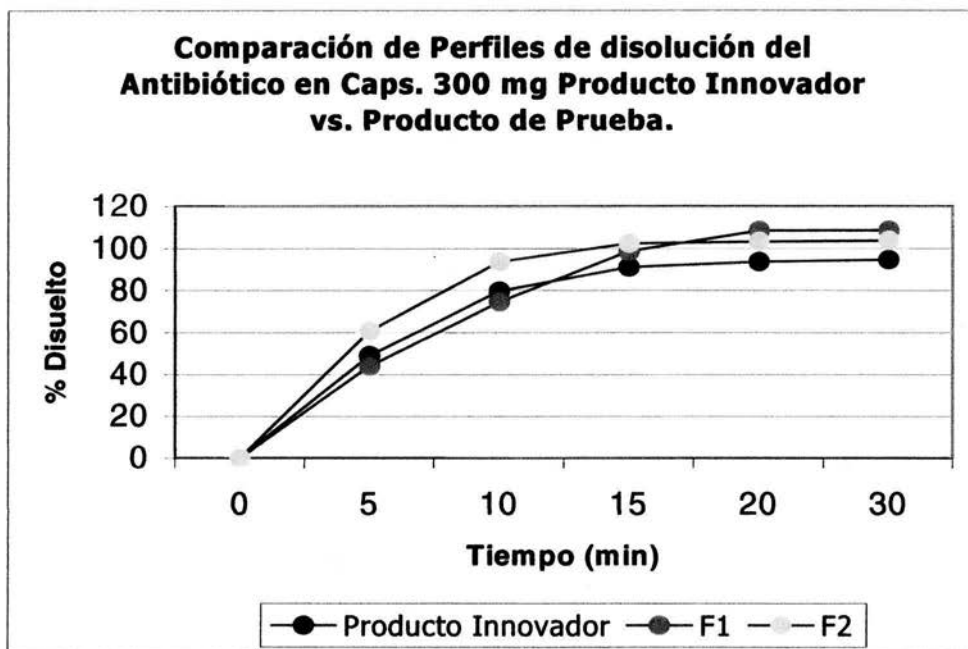


**3.2.2 FACTORES DE SIMILITUD OBTENIDOS EN LAS FORMULACIONES DE PRUEBA EVALUADAS.**

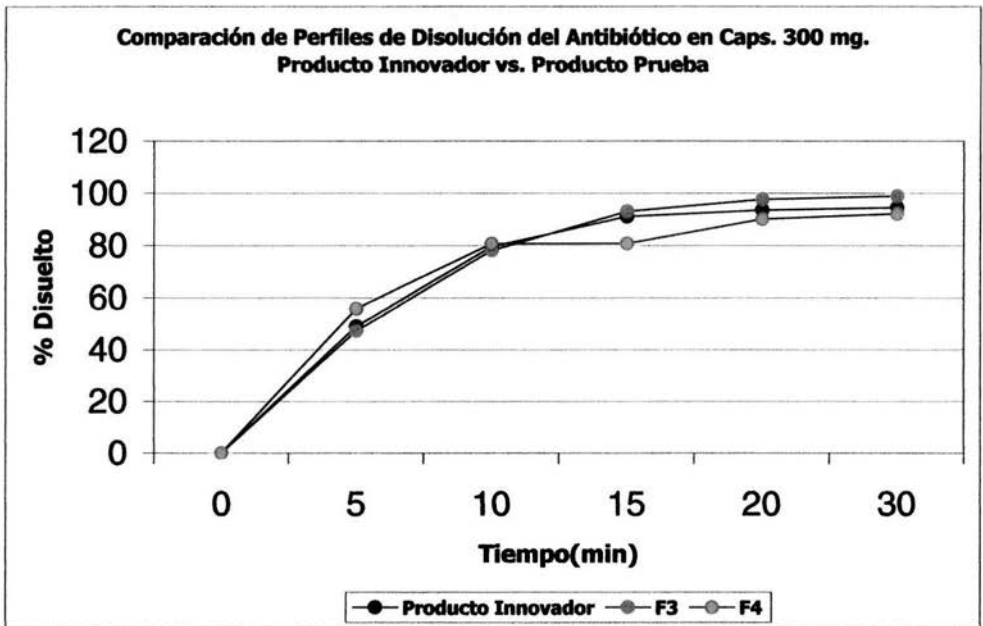
<b>FORMULACION</b>	<b>FACTOR DE SIMILITUD.</b>
F <sub>1</sub>	49.6
F <sub>2</sub>	47.1
F <sub>3</sub>	43.3
F <sub>4</sub>	38.5
F <sub>5</sub>	73.2
F <sub>6</sub>	72.1
F <sub>7</sub>	70.4

Tabla VII. Factores de Similitud de las Formulaciones de Prueba.

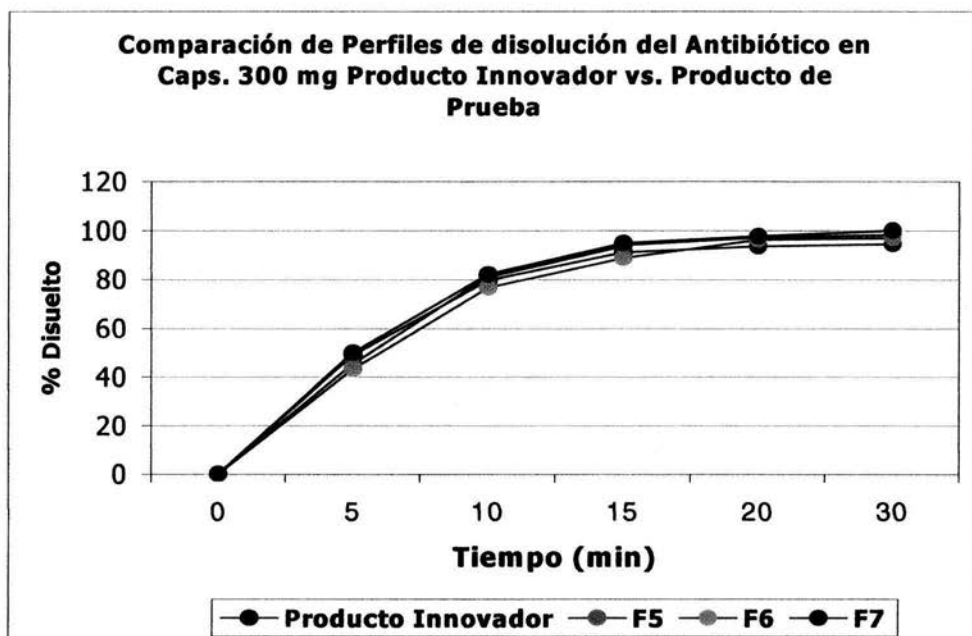
### 3.2.3 GRÁFICAS DE PERFILES DE DISOLUCIÓN.



Gráfica II. Perfiles de Disolución Producto Innovador vs. Formulaciones 1 y 2.



Gráfica III. Perfiles de Disolución Producto Innovador vs. Formulaciones 3 y 4.



Gráfica IV. Perfiles de Disolución Producto Innovador vs. Formulaciones 5, 6 y 7.

### 3.2.4 FORMULACIÓN FINAL.

COMPONENTE	CANTIDAD UNITARIA	UNIDADES	% (p/p)
Antibiótico $C_{18}H_{33}CLN_2O_5S$ HCL	354.19*	mg	70.84
Equivalente a $C_{18}H_{33}CLN_2O_5S$	300.00	mg	
Celulosa Microcristalina	26.50	mg	5.30
Lactosa Monohidratada	104.31	mg	20.86
Dióxido de Silicio	2.50	mg	0.50
Polividona	10.00	mg	2.00
Estearato de Magnesio	2.50	mg	0.50
Total de Sólidos	500.00	mg	100.00

Tabla VIII. Formulación Final, adecuada para realizar Lotes Piloto.

\*Potencia 847.0  $\mu\text{g}/\text{mg}$

Ajustar de Acuerdo a la Potencia del Principio Activo.

### 3.2.5 PROCEDIMIENTO DE MANUFACTURA.

#### DIAGRAMA DE FLUJO PARA LA FABRICACIÓN DE LOS LOTES PILOTO.

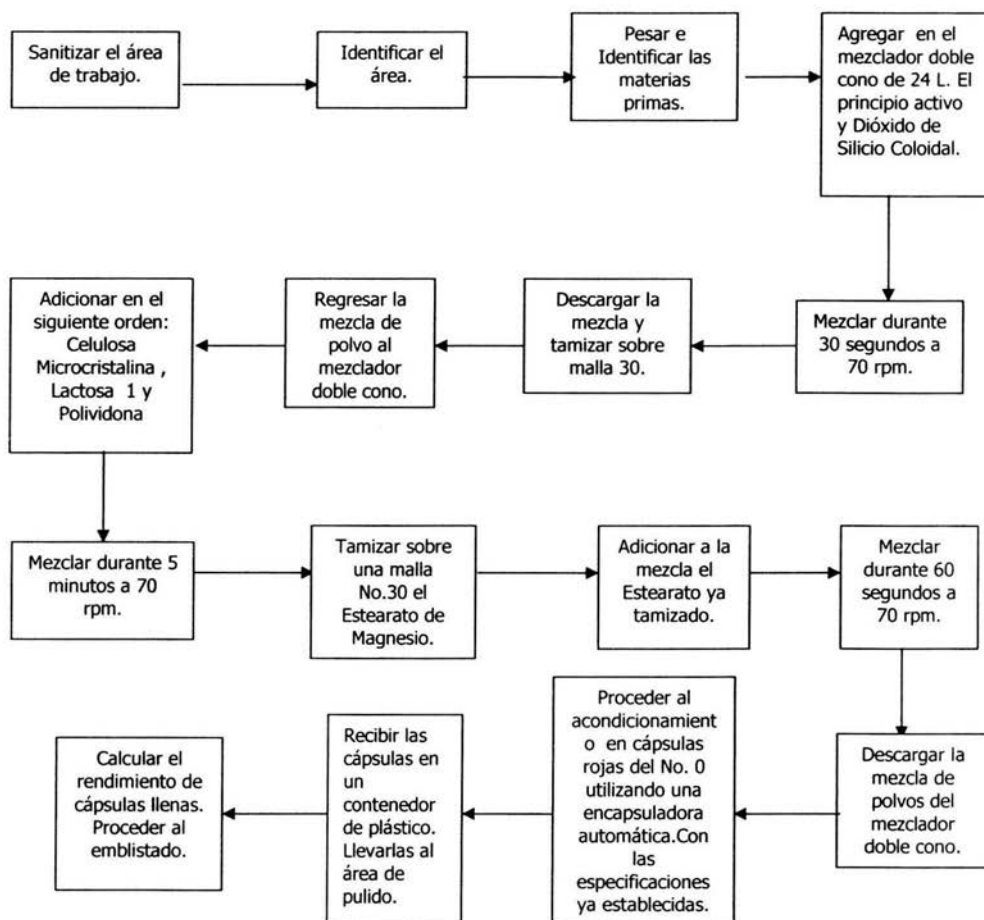


Figura 2. Diagrama de Flujo para la elaboración de lotes Piloto

### 3.3 VALIDACIÓN DEL MÉTODO ANALÍTICO.

#### RESULTADOS DE LA VALIDACIÓN DEL MÉTODO ANALÍTICO.

#### REPORTE DE LINEARIDAD DEL SISTEMA

<b>SUSTANCIA DE REFERENCIA :</b> Antibiótico $C_{18}H_{33}ClN_2O_5S$ <b>NO. DE LOTE DE LA SUST. REF.:</b> 20000902	<b>NIVELES DE CONCENTRACIÓN:</b> 5 <b>UNIDAD DE RESPUESTA:</b> AREA BAJO LA CURVA
--	--

NIVEL %	CONCENTRACION $\mu\text{g/ml}$	REPLICA No.	RESPUESTA ABS	PROMEDIO Y	DESV. STD. $\sigma$	C.V. %
60	199.80	1	1206111	1187041.3	20603.02	1.73
		2	1189825			
		3	1165188			
80	266.40	1	1632005	1619803.7	10860.00	0.67
		2	1611196			
		3	1616210			
100	333.30	1	1972116	1998777.8	26660.70	1.33
		2	2009740			
		3	1990358			
		4	2021180			
		5	1966859			
		6	2032414			
120	399.6	1	2394827	2374618.0	61824.40	2.60
		2	2305218			
		3	2423809			
140	466.20	1	2837596	2819812.7	37238.90	1.32
		2	2777016			
		3	2844826			

$$b = -10524.0036$$

$$b_r = -0.0053$$

$$m = 6036.5541$$

$$m_r = 1.0053$$

$$r = 0.9995$$

$$r^2 = 0.9990$$

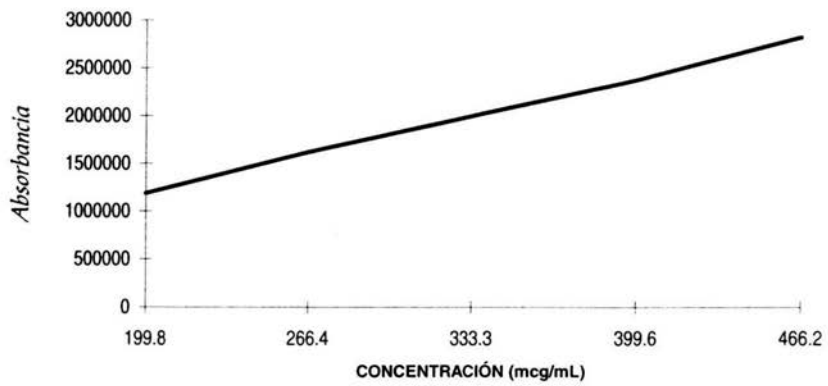
Cumple con los criterios de aceptación:

Sí  No

Conclusión: **EL SISTEMA DE MEDICIÓN ES LINEAL**

---

*Linealidad del Sistema*





**REPORTE DE PRECISI3N DEL SISTEMA**

<b>SUSTANCIA DE REFERENCIA :</b> Antibiótico $C_{18}H_{33}ClN_2O_5S$ <b>NO. DE LOTE DE LA SUST. REF.:</b> 20000902	<b>NIVELES DE CONCENTRACI3N:</b> 1 <b>UNIDAD DE RESPUESTA:</b> AREA BAJO LA CURVA
--	--

<b>REPLICA No.</b>	<b>RESPUESTA Abs</b>
1	1972116
2	2009740
3	1990358
4	2021180
5	1966859
6	2032414

$$\bar{x} = 1998777.8$$

$$\sigma = 26660.7$$

$$C.V. = 1.33 \%$$

Cumple con los criterios de aceptaci3n:

Sí  No

Conclusi3n: **EL SISTEMA DE MEDICI3N ES PRECISO**

**REPORTE DE LINEARIDAD DEL MÉTODO**

<b>SUSTANCIA DE REFERENCIA :</b> Antibiótico $C_{18}H_{33}ClN_2O_5S$ <b>NO. DE LOTE DE LA SUST. REF.:</b> 20000902	<b>NIVELES DE CONCENTRACIÓN:</b> 6 <b>CONCENTRACION DE PLACEBO:</b> 500 µg/mL
--	--

NIVEL %	REPLICA No.	CANTIDAD ADICIONADA mg	CANTIDAD RECUPERADA mg	% RECUPERADO	X	Y	d	C.V. %
80	1	316.8	309.66	97.74	310.8	307.8	4.39	1.43
	2	316.8	310.35	97.96				
	3	307.8	299.54	97.31				
	4	307.8	312.05	101.38				
	5	307.8	307.55	99.91				
	6	307.8	308.13	100.10				
100	1	390.6	392.44	100.47	392.1	400.32	5.62	1.41
	2	390.6	400.49	102.53				
	3	394.2	404.97	102.73				
	4	390.6	396.59	101.53				
	5	396.0	408.05	103.04				
	6	390.6	399.36	102.24				
120	1	460.8	470.59	102.12	464.8	479.59	8.26	1.72
	2	462.6	475.97	102.89				
	3	469.8	484.12	103.04				
	4	464.4	471.56	101.54				
	5	463.4	491.67	103.86				
	6	468.0	483.60	103.33				

$m = 1.1160$

$b = - 38.4659$

$r = 0.9999$

$r^2 = 0.9998$

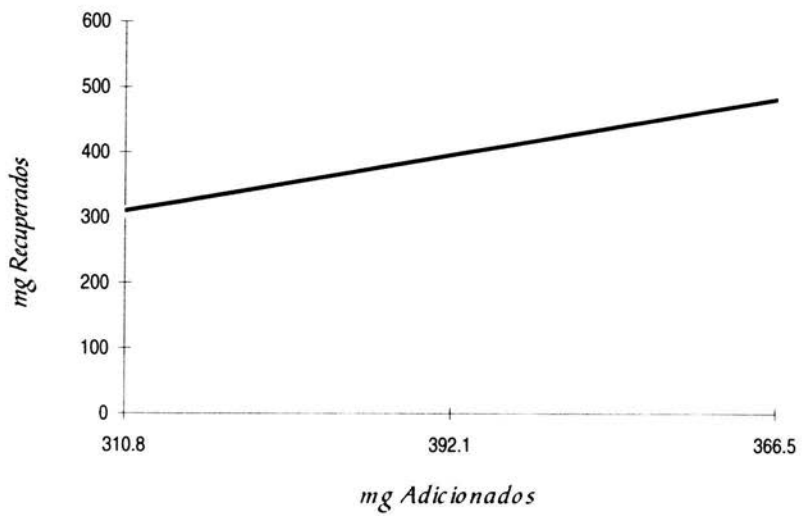
Cumple con los criterios de aceptación:

Sí  No

Conclusión: **EL METODO ES LINEAL**

---

*Linealidad de l Mé todo*



**REPORTE DE EXACTITUD DEL METODO (AL 100%)**

<b>SUSTANCIA DE REFERENCIA :</b> Antibiótico $C_{18}H_{33}ClN_2O_5S$ <b>NO. DE LOTE DE LA SUST. REF.:</b> 20000902	<b>NIVELES DE CONCENTRACIÓN:</b> 6 (AL 100%) <b>UNIDAD DE RESPUESTA:</b> % RECUPERADO
--	--

% RECUPERADO PRINCIPIO ACTIVO.	X	$\sigma$	CV <sub>T</sub>
97.74			
97.96			
97.31			
101.38			
99.91			
100.10			
100.47			
102.53	101.32	2.0	1.98
102.73			
101.53			
103.04			
102.24			
102.12			
102.89			
103.04			
101.54			
103.86			
103.33			

Cumple con los criterios de aceptación:      Si       No

Conclusión: **EL SISTEMA DE MEDICIÓN ES EXACTO AL 100% PARA EL ANTIBIÓTICO.**

### REPORTE DE ESPECIFICIDAD DEL MÉTODO

<b>SUSTANCIA DE REFERENCIA :</b> Antibiótico $C_{18}H_{33}ClN_2O_3S$ <b>NO. DE LOTE DE LA SUST. REF.:</b> 20000902	<b>NIVELES DE CONCENTRACIÓN: 1</b> <b>UNIDAD DE RESPUESTA:</b> ABSORBANCIA
--	---

Para un método rutinario de control de calidad, tomar los resultados de la respuesta al 0% de 6 réplicas involucrando solo el 100 % de placebo y evaluar su interferencia.

Para un método indicativo de Estabilidad, evaluar la interferencia de los productos de degradación sobre la respuesta normal del principio activo.

RÉPLICA No.	RESPUESTA ABSORBANCIA
1	0.0
2	0.0
3	0.0
4	0.0
5	0.0
6	0.0

$$\begin{aligned} X &= 0.0 \\ \sigma &= 0.0 \end{aligned}$$

Cumple con los criterios de aceptación:      Si  No

Conclusión: **EL SISTEMA DE MEDICIÓN ES ESPECÍFICO**

**REPORTE DE LA PRECISION (REPRODUCIBILIDAD) DEL METODO**

<b>SUSTANCIA DE REFERENCIA :</b> Antibiótico	<b>No. LOTE DEL PRODUCTO:</b> DF-1A067
<b>NO. DE LOTE DE LA SUST. REF.:</b> 20000902	<b>No DE REPLICAS :</b> 3
<b>ANALISTA 1:</b> QFB Teresa Legorreta Díaz	<b>ANALISTA 2:</b> Sandra Raquel García Andrade

**RESULTADOS DADOS EN % RECUPERADO**

		ANALISTA	
		1	2
<b>D I A</b>	1	100.47	101.26
		102.53	100.74
		102.73	99.13
		101.53	99.82
		103.04	99.31
		102.24	98.74
	2	100.21	100.92
		100.38	100.18
		99.66	100.39
		100.54	99.19
		99.93	100.44
		100.40	101.19

$X = 100.63\%$

$\sigma = 1.14$

C.V. = 1.14 %

TABLA DE ANÁLISIS DE VARIANZA

FUENTE DE VARIACION	GRADOS DE LIBERTAD	SUMA DE CUADRADOS	MEDIA DE CUADRADOS	F <sub>CALCULADA</sub>	F <sub>TABLAS</sub>
ANALISTA	1	5.4878	5.4878	0.3571	18.5100
DIA/ANALISTA	2	30.7366	15.3683	- 0.0005	4.4600
ERROR	8	- 243031.1474	- 30378.8934	-----	-----

Cumple con los criterios de aceptación:      Si       No

**Conclusión:** EL ANALISTA NO PRESENTA EFECTO SOBRE LA VALORACION. NO EXISTE EFECTO DE LOS DIAS PARA UN ANALISTA EN LA VALORACIÓN

### **3.4 ANÁLISIS DE RESULTADOS.**

#### **CARACTERIZACIÓN DEL PRINCIPIO ACTIVO.**

Las evaluaciones reológicas, nos muestran que el principio activo presenta un flujo excelente, pero como se mencionó, al realizar la determinación de la velocidad de flujo, se nota una ligera cohesividad del polvo antes de comenzar a deslizarse, por lo que se decide incorporar en la formulación un deslizador, para garantizar una adecuada dosificación en las cápsulas, la determinación del tamaño de partícula, nos permite la elección de excipientes de tamaño de partícula similar al del activo para evitar segregación durante el mezclado.

#### **ESTABILIDAD DEL PRINCIPIO ACTIVO.**

El Principio Activo sufre degradación en medio ácido, medio básico y en peróxido, es estable en agua.

#### **COMPATIBILIDAD CON EXCIPIENTES.**

Conociendo los resultados de la exposición de los excipientes a condiciones drásticas e identificando a los que no sufren cambios físicos y químicos, se realizó una combinación de estos con el principio activo para evaluar la compatibilidad entre ellos.

Los cambios no fueron significativos solo se observó degradación con el fosfato tribásico de sodio•12H<sub>2</sub>O, se procedió entonces a la elaboración de las formulaciones de prueba, manteniendo constante el porcentaje del principio activo tomando en cuenta su potencia, deslizador, desintegrante y lubricante, variando las proporciones de diluyente y aglutinante, hasta llegar a un peso final de 500 mg por unidad de cápsula.

---

Las formulaciones propuestas se muestran en las series I y II , los resultados de las evaluaciones reológicas en la tabla V , así como los factores de Similitud obtenidos al comparar los perfiles de disolución del Innovador con las diferentes Formulaciones en la Tabla VII.

Por último se muestra la formulación final, así como el método de fabricación para los lotes pilotos elegido de acuerdo a las características del activo, de los que se tomarán las muestras para someterse a estudios de Estabilidad Acelerada.

#### ANÁLISIS DE FORMULACIONES.

Conforme se realizaron los lotes de prueba, se evaluarán sus perfiles de disolución, observando el comportamiento de estos, se variaron los porcentajes de diluyente y aglutinante.

En la primera serie de formulaciones se puede observar que las formulaciones que contienen lactosa 2 formulaciones 3 y 4, presentan los factores de similitud mas bajos, y en la evaluación reológica presentan una velocidad de flujo menor, esto por las características de forma irregular que presenta la lactosa 2, lo que puede ocasionar una mayor variación en el llenado de las cápsulas, ambas formulaciones contienen almidón pregelatinizado, lo que provoca que se retenga más el principio activo, además de presentar un tiempo de desintegración mayor.

Las formulaciones 1 y 2 contienen lactosa 1 y polividona, por las características hidrofílicas de esta última se favorece la disolución del principio activo y el tiempo de desintegración es menor, por tanto los factores de similitud son mas altos que las otras formulaciones de la serie.



---

En la segunda serie de formulaciones los factores de similitud fueron buenos en las tres formulaciones propuestas, las formulaciones 5 y 7 contienen lactosa 1 y polividona, el factor de similitud más alto lo presenta la formulación 5 que contiene un porcentaje de lactosa 1 de 15.18% y polividona en un 2%, la formulación 7, contiene el aglutinante en un porcentaje de 8% por lo que se presenta una ligera retención del activo, y aunque el factor de similitud es aceptable (70.4), se encuentra en el límite, por tanto de esas 2 formulaciones se elige como la más adecuada la formulación 5.

En la formulación 6 se evaluó un porcentaje de lactosa 2 aun menor al utilizado en la primera serie (15.18%), y se utilizó como aglutinante el almidón pregelatinizado. Al disminuir el porcentaje de lactosa 2, se mejoró mucho el factor de similitud, pero al tener un factor un poco más alto en la formulación 5, se elige ésta para tomarla como base para la elaboración de los lotes de Estabilidad Acelerada.

#### VALIDACIÓN DEL MÉTODO ANALÍTICO.

El producto a evaluar, ya se comercializaba por el laboratorio como medicamento similar, pero al realizar los ajustes y cambios en la formulación, se tuvo un cambio crítico en el producto, por lo que se realizó la validación del método analítico de disolución.

Los Parámetros a evaluar fueron establecidos de acuerdo a la guía del CIPAM y a la USP.

Los Resultados de la validación fueron satisfactorios en los diferentes parámetros evaluados, por lo que se considera adecuado el método de disolución, tanto para la obtención del perfil como una herramienta de control de la calidad del producto.

---

**C A P Í T U L O 4**

**C O N C L U S I O N E S**

---

## CONCLUSIONES.

Con los estudios de preformulación se pudo comprobar que el principio activo, el antibiótico  $C_{18}H_{33}ClN_2O_5S$  HCl sufre degradación a condiciones extremas de pH y con agentes oxidantes fuertes.

Por estudios de Compatibilidad se encontraron los excipientes con los cuales el principio activo es compatible y no sufre degradación, y a partir de estos se realizaron ensayos para llegar a la formulación que cumpla con los requisitos establecidos.

La formulación propuesta mejoró el perfil de disolución e incremento el factor de similitud el cuál era la variable crítica a mejorar. La Formulación óptima es: Principio activo 76.52%, Celulosa Microcristalina 5.3%, Lactosa 15.18%, Polividona 2.0%, Estearato de Magnesio 0.5%, Dióxido de Silicio 0.5%. El porcentaje de principio activo puede variar dependiendo de la potencia del antibiótico.

Se eligió el material de empaque adecuado papel aluminio, PVC (Cloruro de Polivinilo) Cristal, con caja individual de cartón para posteriormente someterlo a estabilidad acelerada, este material ya era utilizado en la fabricación del producto como similar.

---

El método de disolución puede utilizarse como método rutinario de análisis, pues los parámetros evaluados para su validación reportaron resultados favorables cumpliendo con los requerimientos establecidos.

Al concluir los estudios de estabilidad acelerada, si la formulación no sufre cambios críticos, la formulación es viable para proceder al escalamiento y someterlos posteriormente a los estudios de bioequivalencia por un laboratorio tercero autorizado para evaluarlo como posible medicamento genérico intercambiable.

---

**C A P Í T U L O 5**

**B I B L I O G R A F Í A**

---

## BIBLIOGRAFÍA.

1. Remington " Farmacia " 19ª Edición .Editorial Médica Panamericana. Buenos Aires Argentina (1995) pags. 1166-1177, 2509-2517
2. Goodman & Gilman. Las Bases Farmacológicas de la Terapéutica. 9ª Edición Volumen II. Mc Graw Hill Interamericana (1996) pags
3. Villafuerte Robles Leopoldo. Productos Farmacéuticos sólidos .Operaciones Unitarias Farmacéuticas. 1ª Edición. Instituto Politécnico Nacional (1999) pags. 93-107.
4. Boylan,J.Cooper C. "Handbook of Pharmaceutical Excipients" 3ª Edición .Editorial American Pharmaceutical Association (2000) pags.102-105, 143-145, 276-285, 305-307, 433-439.
5. Katzung, "Farmacología Básica y clínica" 7ª Edición. Editorial el Manual Moderno. México (1999). Capítulos 43 y 44
6. Farmacopea Nacional de los Estados Unidos Mexicanos 7ª Edición. México (2000)

- 
7. Roman Fernando, " Innovación y Desarrollo Farmacéutico", 1<sup>era</sup> Edición. Asociación Farmacéutica Mexicana. México (1990) Pags. 271-283
  8. Memorias del Seminario Internacional de Medicamentos Genéricos Intercambiables. Secretaría de Salud. Abril 2002
  9. Pharmacopeial Forum. Vol. 28(2) Mar- Apr. 2002 Pags. 603-624.
  10. Cardenas RH.L Aspectos Biofarmacéuticos de la Evaluación de Medicamentos, Pags. 45-84
  11. 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.
  12. Norma Oficial Mexicana NOM-073-SSA1-1991. Estabilidad de Medicamentos. Que establece los requisitos de los estudios de estabilidad que deben de efectuarse a los medicamentos nacionales o importados que se comercialicen en México.
  13. F.D.A. Guidance for Industry. Disolution testing of Inmediate Release Solid Oral Dosage Forms. Agosto 1997.

- 
14. F.D.A. Guidance for Industry. Waiver of in vivo Bioavailability and Bioequivalence Studies for Immediate-Release Solid Dosage Forms Based on a Biopharmaceutics Classification System. Agosto 2000.
  15. Evaluación de Medicamentos Genéricos Intercambiables. Memorias del curso de Actualización. México D.F Canifarma 18-19 de Julio 2002.
  16. Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos. Séptima Edición. Suplemento 1. México 2000, pp 1721-1743.
  17. Farmacotécnica Teórica y Práctica. Helman José. Compañía editorial Continental. 1981. Páginas 1663-1678.
  18. The United States Pharmacopeia. USP 23. United States Pharmacopeia Convention.1995. Páginas 1942,1943.
  19. James Swarbrick, James C. Boylan. Enciclopedia of Pharmaceutical Technology. Volumen 2. Editorial Marcel Dekker Inc. New York. 2002.
  20. Guidelin for Industry. Text on Validation of Analytical Procedures. Federal Register March. 1995.
  21. Donald H. Weed. Una Aproximación estadísticamente Integrada a la Validación del método analítico. Pharmaceutical Technology en Español. Volumen 4 Número 1. 1996