



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA  
DE MEXICO

FACULTAD DE QUIMICA

OPTIMIZACION DEL PERFIL DISOLUCION A PARTIR DE UNA  
FORMULACION DE TABLETAS DE UN VASODILATADOR  
PERIFERICO ( $C_{26}H_{28}N_2$ ).

**T E S I S**

PARA OBTENER EL TITULO DE:

**QUIMICO FARMACEUTICO BIOLOGO**

P R E S E N T A :

**CARLOS DAVID REYES SORIANO**



MEXICO, D. F.



2005

EXAMENES PROFESIONALES  
FACULTAD DE QUIMICA

m342194



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.** Profra. **HELGI HELEN JUNG COOK**

**Vocal.** Profr. **GABRIEL RENÉ GUZMÁN MARTÍNEZ**

**Secretario.** Profra. **MA. ESTHER HERNÁNDEZ JIMÉNEZ**

**1er. Suplente.** Profr. **FRANCISCO GARCÍA OLIVARES**

**2º Suplente.** Profra.. **LUIS JESÚS GARCÍA AGUIRRE**

*Sitio donde se realizó el tema:*

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

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

*Asesor del tema:*

**MA. ESTHER HERNÁNDEZ JIMÉNEZ** 

*Supervisor técnico:*

**ROSALBA MÉNDEZ RANGEL** 

*Sustentante:*

**CARLOS DAVID REYES SORIANO** 

“No preguntes antes de tiempo,  
lo que con el tiempo te dirán,  
porque que no hay cosa más bella,  
que saber sin preguntar”

***Radamantis***

“No creas lo que tus ojos te dicen  
solo muestran limitaciones....  
mira con tu entendimiento....  
descubre lo que ya sabes y  
hallaras la manera de volar”

***Richard Bach***

“No basta saber, se debe también aplicar.  
No es suficiente querer, se debe también hacer”

***Johann W. Goethe***

“Cualesquiera que hayan  
sido nuestros logros  
alguien nos ayudo siempre,  
a alcanzarlos”

***Althea Gibson***

## **AGRADECIMIENTOS**

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

## **DEDICATORIAS**

### **A Mis Padres. Beatriz y Antonio.**

*Por el gran esfuerzo para darme una profesión y sus lecciones de vida.*

### **A Mis Hermanos. Esperanza, Julia, Gabriel y Elizabeth.**

*Por el apoyo brindado para alcanzar mi profesión.*

### **A Sandra.**

*Por iluminar mi camino, en los días de oscuridad, por la confianza que me has dado y por todo el cariño y amor que me has brindado.*

### **A mis sobrinos. Antonio, Fabiola, Jazmín, Marisol, Enrique, Joselyn.**

*Por el cariño y afecto que me han brindado.*

### **A mis cuñados. Hilario y Martha.**

*Por el apoyo que me han dado.*

### **A Mis Amigos de la Facultad.**

*Erick, Erica, Miguel, Verónica, Pedro, Aide, Mirna, Francisco, Juan, Oved, Jahaziel, Azael, Ernesto, Hector, Valeria, Mauricio, Sergio, por su amistad.*

### **A Mis Amigos de Tesis.**

*Nancy, Mayerlin, Enrique, Ricardo, Miriam, Verónica, Mirna, Cecilia, Ana por su amistad.*

***A Mis Amigos de Trabajo.***

*Tere, Vero, Mario, Gaby, Loana, 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 mejor escuela de Latinoamérica y formarme profesionalmente.*

***A todos y cada uno de mis Profesores.***

*Por sus enseñanzas.*

# Í N D I C E

<b>CAPÍTULO 1</b>	<b>Pág.</b>
<b>1. INTRODUCCIÓN</b>	<b>11</b>
<b>CAPÍTULO 2</b>	
<b>2. ANTECEDENTES</b>	
<b>2.1 Desarrollo Farmacéutico</b>	<b>14</b>
<b>2.1.1 Etapas de la investigación y desarrollo de medicamentos</b>	<b>14</b>
<b>2.1.1.1 Investigación preclínica</b>	<b>14</b>
<b>2.1.1.2 Investigación clínica</b>	<b>15</b>
<b>2.1.1.3 Formulación de medicamentos de fármacos ya conocidos</b>	<b>17</b>
<b>2.2 Tabletas</b>	<b>21</b>
<b>2.2.1 Ventajas y desventajas</b>	<b>21</b>
<b>2.2.2 Características de las tabletas</b>	<b>22</b>
<b>2.2.3 Excipientes</b>	<b>24</b>
<b>2.2.4 Métodos de fabricación</b>	<b>27</b>
<b>2.3 Aspectos biofarmacéuticos de las tabletas</b>	<b>33</b>
<b>2.3.1 Paso del fármaco a través de las membranas</b>	<b>34</b>
<b>2.3.2 Absorción de una forma farmacéutica sólida</b>	<b>34</b>
<b>2.3.3 Propiedades fisicoquímicas del fármaco que afectan la disolución</b>	<b>38</b>
<b>2.3.4 Prueba de disolución</b>	<b>46</b>
<b>2.3.5 Medicamentos genéricos intercambiables</b>	<b>47</b>
<b>2.4 Aspectos farmacéuticos y farmacológicos del principio activo</b>	<b>51</b>
<b>2.5 Estabilidad de medicamentos</b>	<b>56</b>
<b>2.6 Validación de métodos analíticos</b>	<b>59</b>



## **CAPITULO 3**

### **3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA, OBJETIVOS E HIPOTESIS**

<b>3.1 Planteamiento del problema</b>	<b>63</b>
<b>3.2 Objetivo General</b>	<b>64</b>
<b>3.2.1 Objetivos Particulares</b>	<b>64</b>
<b>3.3 Hipótesis</b>	<b>65</b>
<b>3.4 Diagrama de flujo</b>	<b>66</b>

## **CAPITULO 4**

### **4. PARTE EXPERIMENTAL**

<b>4.1 Material, equipos y metodología</b>	<b>68</b>
<b>4.2 Estudios de preformulación y formulación</b>	<b>70</b>
<b>4.2.1 Estabilidad y compatibilidad del principio activo</b>	<b>70</b>
<b>4.2.2 Reología del principio activo</b>	<b>71</b>
<b>4.3 Desarrollo de formulaciones</b>	<b>75</b>
<b>4.4 Validación de la valoración</b>	<b>83</b>
<b>4.5 Validación de la disolución</b>	<b>85</b>
<b>4.6 Pruebas de lotes piloto para estabilidad</b>	<b>88</b>

## **CAPITULO 5**

### **5. RESULTADOS Y DISCUSIÓN DE RESULTADOS**

<b>5.1 Estudios de preformulación</b>	<b>90</b>
<b>5.1.1 Estabilidad y compatibilidad del principio activo</b>	<b>90</b>
<b>5.1.2 Reología del principio activo</b>	<b>91</b>
<b>5.2 Estudios de formulación</b>	<b>93</b>
<b>5.2.1 Lotes de prueba</b>	<b>94</b>
<b>5.2.2 Perfiles de disolución de los lotes prueba</b>	<b>97</b>
<b>5.2.3 Lotes para estudio de estabilidad acelerada y perfiles de disolución</b>	<b>101</b>

<b>5.3 Validación de la valoración</b>	<b>107</b>
<b>5.4 Validación de la disolución</b>	<b>113</b>
<b>5.5 Análisis físico y químico de las tabletas de los lotes de estabilidad</b>	<b>119</b>
<b>CAPITULO 6</b>	
<b>6. CONCLUSIONES</b>	<b>124</b>
<b>CAPITULO 7</b>	
<b>7. BIBLIOGRAFÍA</b>	<b>127</b>
<b>CAPITULO 8</b>	
<b>8. ANEXO. Dictamen aprobatorio del 3º autorizado</b>	<b>131</b>

# Capítulo 1

## 1. Introducción<sup>1,2,3</sup>

El desarrollo de un medicamento implica varias etapas de investigación, tiempo y una inversión considerable por parte de los laboratorios farmacéuticos. Una alternativa que toma parte de la industria es, una vez liberada la patente del principio activo del medicamento, desarrollar una formulación que sea estable a las condiciones ambientales, cumpla con las especificaciones farmacopeicas, factible de producirse y comercializarse. Lo que implica reducir el costo final del medicamento al no realizarse investigación preclínica y clínica durante el desarrollo del producto ya que existen estudios que documentan estas etapas.

En México de acuerdo a la NOM-177-SSA1-1998 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, para considerarse un medicamento genérico intercambiable (GI), además de haber demostrado todo lo anterior, debe comprobar 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, ante un laboratorio tercero autorizado.

En nuestro país los medicamentos genéricos intercambiables (GI's) representan apenas 0.32 % del mercado privado, mientras que a nivel mundial el 50 % de las recetas se surten con este tipo de medicamentos, esto indica la potencialidad del mercado mexicano tanto para las empresas nacionales como las transnacionales para ocuparse de este segmento.

---

<sup>1</sup> Ángeles Cruz. La Jornada. Sociedad y Justicia. Viernes 26 de septiembre del 2003.

<sup>2</sup> Rodríguez J. M., Medicamentos Genéricos Intercambiables: Una nueva perspectiva biofarmacéutica, *Informaceutico*, Vol. 7, No. 3 pp. 39-40.

<sup>3</sup> Norma Oficial Mexicana NOM --177-SSA1-1998.

En este trabajo se presenta el procedimiento que se siguió para ajustar el perfil de disolución de una formulación de tabletas de un fármaco con actividad de vasodilatador periférico con respecto al producto innovador. Para dicho fin se partió de una revisión bibliográfica, pruebas de formulación y perfiles de disolución para evaluar la intercambiabilidad entre cada una de las fórmulas propuestas haciendo uso del factor de similitud ( $f_2$ ) como elemento discriminatorio, una vez seleccionada la formulación, se realizan los lotes piloto que fueron sometidos a las pruebas de estabilidad acelerada para tener la certeza de que la fórmula es estable. Una vez comprobada su estabilidad se realizó la transferencia de tecnología y se fabricó un lote piloto para ser evaluado por un laboratorio tercero autorizado en su bioequivalencia.

# Capítulo 2

## **2. Antecedentes**

### **2.1 Desarrollo Farmacéutico.**<sup>4, 5</sup>

La investigación y desarrollo de nuevos medicamentos resulta ser bastante larga y las probabilidades de éxito son limitadas. Se estima que la probabilidad de éxito es de 1:8 000 – 10 000, con un tiempo de desarrollo de 8-10 años aproximadamente y el gasto representa 500 millones de dólares por lo que únicamente algunas compañías farmacéuticas son capaces de realizar todo esta investigación. En general en nuestro país lo que realiza la industria farmacéutica nacional, es desarrollar solamente la formulación para un determinado fármaco ya conocido y con ello generar un medicamento genérico o similar para darle tratamiento a las enfermedades. A continuación se presentan las etapas de investigación y desarrollo de un nuevo fármaco.

#### **2.1.1 Etapas de la investigación y desarrollo de medicamentos**

##### **2.1.1.1 Investigación preclínica**

Esta fase está predeterminada normalmente por una planeación estratégico-administrativa, en la cual se evalúan aspectos del mercado, necesidades terapéuticas y capacidades internas de la compañía, con el objetivo de establecer las áreas de interés primario para investigar.

---

<sup>4</sup> Román Fernando. D., Innovación y Desarrollo Farmacéutico. A.F.M. , México, 1990. pp. 39.

<sup>5</sup> Bartling, D. y Hadamik, H., Desarrollo de un Medicamento., Germany. 1982

## ***Autorización o Fase 0***

Esta etapa abarca el tiempo que toma la autoridad gubernamental correspondiente en dar la aprobación para realizar estudios en humanos. Se realizará la caracterización definitiva del compuesto consistirá en realizar la descripción física de su aspecto y propiedades organolépticas; su fórmula estructural y molecular; su solubilidad en varios disolventes; espectros de absorción al ultravioleta y al infrarrojo, cromatografía en capa delgada; residuo de ignición; pérdida al secado; pH de la solución o suspensión; la potencia; el contenido de impurezas selectas y de disolventes.

En cuanto al área farmacéutica se realizarán los estudios de preformulación, y posteriormente se harán las formulaciones de acuerdo a los resultados de los estudios de preformulación, controlando el proceso de fabricación a nivel piloto, determinando las variables críticas para prever los posibles problemas en el escalamiento del proceso y por último haciendo los estudios de estabilidad acelerada en diferentes tipos de empaque primario para determinar el óptimo.

### ***2.1.1.2 Investigación clínica***

#### ***Fase I***

El objetivo de los estudios de Fase I es establecer la dosificación y la seguridad del fármaco candidato; la duración de su permanencia en el organismo y otros factores preliminares en un número reducido de voluntarios sanos (20 a 50), en los cuales se realizarán pruebas de farmacodinamia (electrofisiología, hemodinamia, etc.), farmacocinética (en especial de absorción en el tracto gastrointestinal, de metabolismo y de excreción) y principalmente de tolerancia al medicamento con la administración de dosis cuidadosamente controladas y paulatinamente incrementadas de una o varias formas farmacéuticas.



Los resultados preliminares de la fase I pueden determinar el inicio de pruebas de toxicidad crónica, a fin de ver el efecto que tendría un tratamiento completo y que serán continuados con estudios de carcinogénesis.

Los farmacéuticos trabajarán en la escalación de los procesos, en el desarrollo de especificaciones y métodos para verificar la calidad del producto y prepararán los materiales que se requieran para los estudios clínicos en la presentación farmacéutica definitiva.

### ***Fase II y III***

Cuando la Fase I ha eliminado la probabilidad de una experiencia peligrosa o desastrosa comienza la Fase II, también conocida como *estudios piloto de eficacia*. En ella se realizarán estudios comparativos de diferentes esquemas de dosificación, al inicio con pacientes internos para detallar aún más los hallazgos de la fase anterior y determinar con mayor seguridad la dosis máxima tolerada. Se analizará la farmacocinética del fármaco en el ser humano, y se verificará la manifestación de efectos colaterales detectados con antelación.

La Fase III o Clínico-terapéutica se inicia sólo en caso de que los resultados de la Fase II indiquen buenos augurios en el nuevo medicamento, y es la lógica extensión hacia un número mayor de pacientes. En esta etapa se tratará de determinar, a través de estudios comparativos multicéntricos de gran escala, el beneficio terapéutico real del producto en la práctica y el rango de dosis adecuado para el tratamiento. Se realiza con un número elevado de personas que presenten determinada enfermedad bajo las condiciones en que se presume se utilizará el producto.

#### ***Fase IV o post-lanzamiento***

El hecho de obtener la aprobación gubernamental y de haber iniciado la comercialización del producto no concluye la investigación sobre el mismo.

En la clínica se continuará monitoreando el comportamiento del producto, tanto en estudios predeterminados que se conocen como estudios de Fase IV, como durante la "siembra" (encuesta informal en médicos selectos sobre los resultados de la práctica clínica) y evaluación de los médicos que comienzan a recetar el medicamento innovador.

#### ***2.1.1.3 Formulación de medicamentos de fármacos ya conocidos***

Para poder realizar la formulación de un medicamento se requiere de una metodología sistematizada para la obtención de buenos resultados, a continuación se presentan los pasos generales:

##### ***Revisión bibliográfica***

Antes de comenzar cualquier trabajo en el laboratorio debe realizarse una revisión exhaustiva de la literatura referente al principio activo, al posible producto y proceso, a los métodos de evaluación y al objetivo terapéutico y de mercado a conseguir .

##### ***Preformulación***

Los estudios de preformulación caracterizan al principio activo y presentan interacciones entre los excipientes y el fármaco. Los estudios de preformulación muestran información

fisicoquímica que proporcionan diferente tipo de datos valiosos para el diseño de la forma farmacéutica a fabricar.

<b>Estudios de preformulación enfocados a la caracterización fisicoquímica del fármaco.<sup>6</sup></b>	
<b>Pruebas/ métodos</b>	<b>Objetivo</b>
<b>I. Fundamentales</b>	
1. Análisis (U.V., I.R., impurezas, pH, descripción, humedad)	Identidad / Pureza / Potencia / Calidad
2. Solubilidad	Pureza / métodos / Formulación
3. Punto de fusión	Polimorfismo /hidratos / solvatos
4. Estabilidad en estado sólido y en solución	Pirolisis / hidrólisis / pH / oxidación Identificación y aislamiento de degradantes. Formulación
<b>II. Funcionales</b>	
1. Propiedades organolépticas	Formulación
2. Microscopía	Morfología
3. Densidad real, aparente y compactada	Formulación de productos sólidos
4. Flujo y ángulo de reposo	Formulación de productos sólidos
5. Compresibilidad	Selección de proceso y excipientes
6. Distribución de tamaño de partícula	Homogeneidad / selección de proceso.
7. Grado de humectación	Selección de excipientes en suspensiones y en granulación
8. Compatibilidad con excipientes (calorimetría)	Selección de excipientes

Tabla 1. Estudios de preformulación.

### **Selección de la tecnología y excipientes**

La selección de la tecnología depende de las características fisicoquímicas del principio activo, la forma farmacéutica del medicamento, los excipientes con los que se dispone y de los

<sup>6</sup> Román Fernando. D., Innovación y Desarrollo Farmacéutico. A.F.M., México, 1990. pp. 273.

recursos operativos (equipos y maquinaria) disponibles tanto en la planta piloto como en la planta de producción.

La selección de excipientes deberá ser cuidadosa, para ello se requiere conocer la función que llevará a cabo dentro de la forma farmacéutica de tal manera que solo se utilice el menor número de excipientes para reducir los costos tanto de materia prima como de proceso de fabricación en los lotes de producción.

Otro punto importante resulta ser el material de empaque a utilizar, ya que no solo le da al medicamento protección contra el medio ambiente que lo rodea y evita ser contaminado, sino que también es un elemento importante para la aceptación que tenga el producto por parte del consumidor.

### ***Formulación***

En el desarrollo de la formulación se debe poner atención en los aspectos críticos de la fabricación, en este caso es el proceso de granulación y dentro de éste tenemos la cantidad de solución aglutinante adicionada, así como el tiempo de mezclado debido a la relación que existe de estas variables directamente con la consistencia del granulado final, durante el proceso de secado, temperatura de secado y la determinación de la humedad residual debido a que si el granulado quedara demasiado seco o húmedo puede propiciar problemas de compresión. Las evaluaciones físicas a determinar son de gran importancia ya que de ello dependerá que se obtenga un producto con la calidad deseada.

### ***Optimización de la fórmula***

Al seleccionar los distintos excipientes, sus niveles y las etapas del proceso de manera racional, se obtiene un sistema satisfactorio desde el punto de vista cualitativo. El problema ahora es conocer qué tan cerca se encuentra dicho sistema de lo óptimo. La utilización apropiada de técnicas de diseño experimental y optimización permite conocer con mayor detalle el sistema en

desarrollo y obtener medicamentos que tendrán características también satisfactorias, desde el punto de vista cuantitativo.

Si bien la experimentación inicial sirve para seleccionar el menor número posible de excipientes, la optimización se puede emplear para conseguir su concentración mínima efectiva, de esta manera se pueden no sólo optimizar algunas características de calidad, sino también el costo del producto.

### ***Escalamiento y caracterización del proceso***

Una vez optimizadas las concentraciones de los ingredientes esenciales de la fórmula, se procede a elaborar lotes piloto. Los objetivos básicos en los estudios piloto, son:

- Comprobar que el método desarrollado en el laboratorio puede reproducirse a una escala de mayor tamaño.
- Descubrir operaciones que por diferentes razones sean inaplicables en la planta de fabricación.
- Simular, evidenciar y neutralizar posibles fallas y dificultades del proceso o la fórmula.
- Adaptar la fórmula para su producción futura a gran escala.
- Caracterizar y “retar” al proceso para determinar los límites de tolerancia, dentro de los cuales se conserva la calidad del producto y dentro de los que se optimiza.

También se requiere realizar un escalamiento que represente por lo menos el 10% que se fabricará en el lote típico de la planta, para poder observar la realidad del proceso de fabricación.

## ***Transferencia de Tecnología***

La transferencia de tecnología es básicamente un proceso de comunicación en el que existe un emisor (el departamento de desarrollo) y un receptor (los departamentos de producción y de control de calidad) cuyo éxito depende de lo bien estructurado que esté el mensaje y de la efectiva transmisión que se realice.

Todas estas etapas son importantes para la obtención de buenos medicamentos, como se ha dicho anteriormente es muy importante la planeación para disminuir el tiempo del desarrollo; se deben considerar varios aspectos que se tienen que llevar a cabo de manera conjunta, a continuación se presenta un plan estratégico desarrollado por etapas para la realización de un proyecto de desarrollo farmacéutico.

### **2.2 TABLETAS<sup>7,8,9,10</sup>**

Son preparaciones sólidas que contienen una dosis por unidad, de uno o más fármacos, adicionados o no de aditivos y que se obtienen por compresión uniforme de las partículas o moldeos.

#### **2.2.1 Ventajas y desventajas**

##### ***Ventajas***

Exactitud de dosis, fácil transporte, administración, compra e identificación.

---

<sup>7</sup> Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos., 7ª Edición., Tomo II., Pág. 1031

<sup>8</sup> Lieberman H. A. and Lachman L., Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets. Vol. 1 y 2 New York, Marcel Decker Inc. 1990

<sup>9</sup> Lachman L and Lieberman H.A., The theory and practice of industrial pharmacy, 3ª ed., Philadelphia, Lea&Febiger, 1986, pp 293-345.

<sup>10</sup> Rémington y colaboradores. Farmacia. Volumen 2. 1998. USA

Sencillez en su manufactura (procesos y maquinaria conocida), estabilidad, fácil manejo, transportación, venta, susceptibles de fabricación a gran escala con rapidez, costo de fabricación relativamente bajo, es posible elaborarlas con elegancia debido a la diversidad de formas que pueden obtenerse.

### ***Desventajas.***

No pueden administrarse a pacientes inconscientes, bebés, ancianos y a aquellos que sufren trastornos en el tracto gástrico. Algunos principios activos pueden presentar problemas de biodisponibilidad (su biodisponibilidad es permanentemente cuestionada), fármacos líquidos con dificultad pueden ser presentados en forma de tabletas, fármacos que tienen una dosis alta o muy pequeña, se dificulta la uniformidad o la compresión, fármacos giroscópicos presentan dificultad en la preparación como tabletas.

### ***Tabletas comprimidas***

Son aquellas que se fabrican por compresión, contienen una serie de excipientes: diluyentes, aglutinantes, desintegrantes, lubricantes, deslizantes, saborizantes, colorantes y edulcorantes.

#### ***2.2.2 Características de las tabletas***

Las tabletas deben ser fuertes para resistir los golpes y la abrasión que sufrirán durante la manufactura, empaque, envío y uso. Esta característica es medida por dos pruebas: dureza y friabilidad.

El contenido del fármaco y del peso de la tableta debe ser uniforme. Esto es medido por la determinación de variación de peso y uniformidad de peso y contenido.

El contenido del fármaco debe estar biodisponible, para verificar esto realizamos la determinación de % de disolución y el tiempo de desintegración.

Las tabletas deben ser elegantes, para evaluar esto consideramos aspectos como color, dimensiones, la presencia de logos y variedad de formas.

Las tabletas deben mantenerse estables.

### ***Aspectos que se consideran al formular una tableta***

- Dosis o cantidad del principio activo.
- Estabilidad del principio activo.
- Solubilidad del principio activo.
- Densidad real del principio activo.
- Compresibilidad del principio activo.
- Selección de excipientes.
- Métodos de granulación.
- Caracterización de la granulación.
- Capacidad, dimensiones y tipo de tableteadora por emplear.
- Condiciones ambientales de fabricación y almacenamiento (humedad relativa y temperatura).
- Estabilidad final del producto.
- Biodisponibilidad del principio activo.



### **2.2.3 Excipientes**

Son los componentes de la forma farmacéutica que no tienen actividad farmacológica y cuya función es la de proveer estabilidad física, química y/o biológica al fármaco; así como de favorecer su dosificación (presentación). Influyen determinantemente en la biodisponibilidad del fármaco, así como en los parámetros a evaluar en las tabletas.

Los excipientes deben cumplir con las siguientes características: Inertes, fáciles de adquirir, sin sabor u olor, de color compatible con el principio activo, compatibles con los componentes de la formulación; estables a las condiciones de fabricación y almacenamiento, no deben interferir con la biodisponibilidad del fármaco, no tóxicos.

En la fabricación de tabletas se emplean diluyentes, aglutinantes, desintegrantes, deslizantes, lubricantes, antiadherentes, adsorbentes, humidificantes, colorantes, saborizantes o edulcorantes, cada uno de ellos presenta diferentes funciones y no todos ellos se utilizan para una tableta, depende de las características de el principio activo y las propiedades que se necesiten o deseen brindar a la tableta.

#### ***Diluyentes***

Sirven para ajustar el peso de las tabletas y conseguir una masa adecuada para comprimir, preferentemente deben ser hidrófilos; los más utilizados son: almidón de maíz, lactosa, dextrosa, sacarosa, manitol, sorbitol, glucosa, celulosa microcristalina, fosfato dibásico y tribásico de calcio, sulfato de calcio y caolín.

## ***Aglutinantes***

Son materiales cohesivos capaces de ligar partículas de polvo para formar gránulos cohesivos con un contenido mínimo de finos, producir tabletas con buena dureza y baja friabilidad a bajas presiones de compresión. Estos materiales pueden ser incorporados en polvo seco en un intervalo de 1 a 5 %, o en solución en un intervalo de 10 a 20 %; los más utilizados son: gelatina en solución acuosa, gomas naturales como la acacia, tragacanto, pectina, metilcelulosa, carboximetilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, etilcelulosa, almidones de maíz, papa y arroz como geles acuosos; polivinilpirrolidona en solución acuosa o hidroalcohólica, alginato de sodio y polietilenglicol grados 4000 o 6000.

## ***Desintegrantes***

Facilitan la desintegración o disgregación de la tableta en agua o en jugo gástrico, con el fin de acelerar la liberación del fármaco de la tableta; esto se logra mediante el aumento de la porosidad de la tableta; su incorporación puede ser intragranular o extragranular para garantizar que los gránulos se desintegren. Es importante aclarar que en la desintegración de las tabletas también influyen otros parámetros y excipientes.

Los desintegrantes se pueden adicionar en un margen que va del 1 al 15 % y los más utilizados son: almidones de maíz y papa, celulosas microcristalinas, metilcelulosa, carboximetilcelulosa sódica, hidroxipropilmetilcelulosa, ácido alginico y alginato de sodio. También existen los llamados superdesintegrantes que presentan una actividad desintegrante mayor que los desintegrantes anteriores debido a modificaciones dentro de su estructura molecular que los hacen ser más potentes, se pueden adicionar en un margen de 1-5 % y los más importantes son: croscarmelosa sódica, almidón glicolato de sodio y crospovidona.

### ***Deslizantes***

Permiten el flujo de granulo a granulo, facilitando que el polvo fluya de la tolva a la matriz (dióxido de silicio coloidal, almidón de maíz, celulosa microcristalina, talco y estearatos de magnesio, calcio y zinc.)

### ***Lubricantes***

Reducen la fricción de metal a metal entre punzones, y matriz y matriz tableta (estearato de magnesio, ácido esteárico, talco, polietilenglicoles, acetato y benzoato de sodio).

### ***Antiadherentes***

Disminuyen la fricción de metal a tableta evitando que la tableta se adhiera a la matriz o a los punzones (talco, celulosa microcristalina, almidón de maíz y estearato de magnesio).

### ***Adsorbentes***

Su función es captar por adsorción componentes líquidos o humedad y los más comúnmente utilizados son: almidones, para captar aceites; dióxido de silicio coloidal, para captar agua y aceites; celulosa microcristalina, para captar aceites, agua y pasta; fosfato de calcio tribasico, para captar aceites y pastas.

### ***Humidificantes.***

Se utilizan para evitar un secado excesivo de los granulados, los más usados son: el almidón de maíz y la glicerina de 1 a 3 % incorporada al líquido de la granulación.

### ***Colorantes.***

Se utilizan con la finalidad de eliminar colores desagradables; como medio de identificación de productos y/o para mejorar la elegancia de los productos; los más utilizados son FD&C y D&C en toda su gama de colores, estos son incorporados en solución con el líquido granulante o en polvo premezclando para el caso de la compresión directa; se les utiliza en un nivel aproximado del 0.05%.

### ***Saborizantes y edulcorantes.***

Su uso no es limitado a tabletas masticables; son líquidos aceitosos que se pueden incorporar en la solución aglutinante, o en seco; los más usados son la sacarina y el aspartame, y en algunos casos la sacarosa.

#### ***2.2.4 Métodos de fabricación de tabletas.***

Generalmente el método de fabricación que se va utilizar se elige de acuerdo a la cantidad del principio activo presente en la tableta, si es menor al 30 % del peso de la tableta y el polvo fluye y se compacta entonces se elige la compresión directa, pero si no fluye se elige la granulación vía húmeda para brindarle mejores características reológicas al polvo y se asegura la uniformidad del principio activo en la tableta. En el caso de que se encuentre el principio activo en una cantidad mayor del 30% entonces lo que determinara la manera de fabricación de las tabletas serán sus características reológicas buscando siempre de utilizar el método más eficiente para su fabricación disminuyendo tiempos y costos. Por último se toma en cuenta las características del fármaco si este es higroscópico o se degrada con la humedad o calor entonces aunque no fluya el polvo no se puede fabricar por granulación humedad quizás se pueda hacer por granulación seca.

## ***Granulación vía húmeda***

Es el método convencional para transformar polvos en gránulos confiriendo propiedades de flujo y cohesividad a los materiales con el fin de comprimirlos.

Este método involucra las siguientes operaciones:

1. Pesado de los fármacos y excipientes.

2. Tamizado en seco. Esta operación se realiza por dos razones; para remover materiales extraños, los cuales pueden estar presentes en los diluentes como azúcares o almidones; y para homogenizar el tamaño de partícula, triturando terrones que se forman de la aglomeración de polvos tanto de excipientes como de principios activos, generados durante el almacenamiento; por lo común en esta operación se utiliza malla No 20.

3. Mezclado. En esta etapa sólo se mezclan los polvos a granular, es decir, el principio activo y los diluyentes. Es común adicionar en esta etapa la mitad del desintegrante y la otra mitad reservarla para la última etapa de mezclado; esto es para favorecer la disolución, ya que una vez desintegrada la tableta, los gránulos también deben desintegrarse. En esta etapa se deben ocupar mezcladores enérgicos con gran acción convectiva procurando que sirva tanto para el mezclado de polvos secos como para el ulterior amasado en la granulación; ejemplos de éstos son los de doble sigma, los de tipo planetario, los horizontales con palas removedoras y los de turbulencia que tienen la triple función de mezclar, granular y secar.

4. Preparación de la solución aglutinante. Generalmente son soluciones de macromoléculas que pueden ser acuosas, alcohólicas o hidroalcohólicas.

5. Adición de la solución aglutinante. La aglomeración de polvos se manifiesta al adicionar la solución aglutinante a la mezcla de polvos con el mezclador-amasador funcionando, evitando derramar la solución en un solo punto y bruscamente. El tiempo de amasado es alrededor de 10 minutos, la consistencia ideal de la masa húmeda se detecta cuando al presionarla con la mano queda compactada y al presionarla con los dedos debe desmoronarse en fragmentos, no en polvo, además no debe observarse polvo seco durante el amasado.

6. Tamizado de la masa húmeda. Después de que se produce la aglomeración, se fragmenta la masa húmeda para imponer un tamaño controlado formándose de esta manera el gránulo; esto se puede lograr obligando a que pase la masa húmeda a través de tamices o placas perforadas, aplicando procedimientos mecánicos o bien manualmente; la amplitud de la malla se elige fundamentalmente en función de la humedad del material. Las masas más húmedas requieren tamices con mayor amplitud de malla.

7. Secado del granulado: aquí se elimina por evaporación el líquido utilizado en la aglomeración de polvos. La temperatura recomendable debe ser de 30-40°C y la humedad residual debe estar en el intervalo de 1 a 5%.

8. Tamizado de granulado seco. En el secado los gránulos pueden aglomerarse y formar terrones, sobre todo cuando el secado es en estufa, por lo que una operación de trituración es requerida después del secado, con esta operación el tamaño final del gránulo es más uniforme. El tamaño de la malla para esta operación se selecciona sobre la base del diámetro de los punzones para comprimir, se recomienda los siguientes tamaños:

<b>Diámetro de la tableta</b>	<b>Malla sugerida</b>
Menores de 3/16"	20
De 7/32" a 5/16"	16
De 11/32 a 13/32	14
De 7/16" y mayores	12

*Tabla 2. Relación entre el diámetro de la tableta y la malla sugerida.*

9. Lubricación. Esta operación se refiere al mezclado del granulado con los desintegrantes y los lubricantes, para mejorar la fluidez y minimizar la adhesión a las piezas de la maquina de compresión, y garantizar la desintegración de la tableta, tanto los desintegrantes como los lubricantes se tamizan previamente de preferencia por la misma malla de la etapa anterior, o por una más fina si es posible. En esta etapa conviene utilizar mezcladores de doble cono o en V ya que estos carecen de agitador interior y se evita moler el granulado.

10 Compresión. Es la última etapa de fabricación y para esta únicamente se debe de elegir el punzón adecuado de acuerdo al peso final de la tableta.

<b>Diámetro del punzón (mm)</b>	<b>Peso de tableta (mg)</b>
5	50 a 70
6	70 a 120
7	220 a 310
8	400 a 500
14	500 a 750
18	800 a 1500

*Tabla 3. Relación entre el diámetro de punzón y el peso de la tableta.*

### ***Ventajas de la granulación vía húmeda***

- Una gran variedad de fármacos pueden ser procesados por esta vía
- Permite la adición de algunos componentes líquidos
- Uniformidad de contenido aceptable
- Aumento en la cohesividad de las partículas
- Obtención de gránulos de tamaño y forma homogéneos
- Se puede favorecer la disolución de un fármaco hidrofóbico

### ***Desventajas de la granulación vía húmeda***

- Un gran número de etapas en el proceso
- Costo elevado por el empleo de muchos componentes, mucho espacio, personal y equipo.
- No puede emplearse con fármacos sensibles al calor y la humedad.

### ***Caracterización de las tabletas***

La caracterización de las tabletas tiene como objetivo el evaluar las cualidades del producto con respecto al proceso y garantizar su uniformidad en la fabricación de lote a lote.

Los parámetros a evaluar son:

***Descripción.*** Se evalúa el aspecto de las tabletas: forma, dimensiones, color, textura, olor y sabor de las tabletas.



**Dureza.** Se verifica la estabilidad mecánica de las tabletas mediante el conocer la resistencia que oponen a una fuerza de presión que actúa diametralmente y que es capaz de romperlas.

**Friabilidad.** Es la medición de la resistencia a la abrasión con escasa pérdida de material; estos datos no necesariamente guardan relación con la dureza.

**Uniformidad de contenido.** Existen dos formas de acuerdo a la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos (FEUM 7ª Edición) para evaluar este parámetro y estas son:

**Variación de peso.** El producto para analizar contiene 50 mg o más de un ingrediente activo único el cual constituya el 50 % o más en peso de la tableta: el procedimiento consiste en pesar individualmente una muestra de 10 tabletas y con el resultado de la valoración del principio activo, calcular el contenido de esta en cada una de las tabletas, obteniendo el promedio y la desviación estándar relativa.

**Uniformidad de contenido.** Se analizan individualmente 10 tabletas conforme a la valoración correspondiente del producto, determinando la cantidad del principio activo en cada tableta y la desviación estándar relativa.

**Tiempo de desintegración.** Esta prueba se refiere al tiempo necesario para que las tabletas se desintegren en gránulos o en partículas de polvo, sin que implique su disolución, cuando se sumergen en un líquido de ensayo, que generalmente es agua purificada a 37°C +/- 0.5 °C.

### **2.3 ASPECTOS BIOFARMACEUTICOS<sup>11,12,13,14,15,16</sup>**

Los fármacos son generalmente dados a los pacientes como una forma farmacéutica que incluye el fármaco y los excipientes, lo que involucra no sólo el conocimiento de las propiedades y características del principio activo, sino también la relación que guarda este a su vez con los excipientes y con el organismo humano, partiendo de este hecho sabemos que tan importante es tener conocimiento tanto de la parte técnica de la fabricación de las formas farmacéuticas como de la parte Biofarmacéutica.

Para que un fármaco pueda ser absorbido es necesario que se encuentre en solución, por lo que la forma farmacéutica ejerce una influencia en la liberación del fármaco y por ende en los niveles plasmáticos obtenidos. La absorción de un fármaco consiste en una sucesión de pasos, para las formas farmacéuticas sólidas de liberación inmediata el proceso incluye 1) la desintegración de la forma farmacéutica y la subsecuente liberación del fármaco; 2) disolución del fármaco en el medio acuoso que lo rodea; y 3) absorción a través de las membranas hacia la circulación sistémica.

El paso más lento en un proceso cinético es paso limitante del mismo. Generalmente la desintegración de una forma farmacéutica sólida es más rápida que la disolución del fármaco y la absorción del mismo. Para fármacos de pobre solubilidad acuosa, el índice en el cual el fármaco se disuelve es el paso limitante del proceso de absorción.

---

<sup>11</sup> James Swarbrick., James C. Boylan. Encyclopedia of pharmaceutical Technology. 2º Edition. V. 1 USA 2002.

<sup>12</sup> J.M. Añache, J. Ph. Devissaguet, A.M. Guyot-Herman. Biofarmacia. 1983. 1ª Edición. México . D.F. Edit. El Manual Moderno.

<sup>13</sup> Cárdenas Hilda. Aspectos biofarmacéuticos de la evaluación de medicamentos. UAM. Xochimilco. 1996

<sup>14</sup> Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos. 8ª Edición SSA. 1999.

<sup>15</sup> USP XXIV

<sup>16</sup> Fernández Sánchez, Eduardo. Biofarmacia. Tomo I. IPN. 1ª Edición. México. 1997

### 2.3.1 Paso del fármaco a través de las membranas

Para que un fármaco llegue a la circulación sistémica tiene que atravesar una o más capas de células para poder llegar a la circulación general. La permeabilidad de un fármaco en el sitio de absorción hacia la circulación sistémica esta íntimamente relacionada a la estructura molecular del fármaco y a las propiedades físicas y bioquímicas de las membranas celulares. Los mecanismos de transporte son: difusión pasiva, transporte activo, difusión facilitada, transporte intestinal mediado por un acarreador y transporte vesicular.

### 2.3.2 Absorción de una forma farmacéutica sólida

La administración oral es la ruta más común de administración de un medicamento. Los fármacos administrados oralmente pasan a través de varias partes del aparato digestivo, cavidad oral, esófago, y varias partes del tracto gastrointestinal. Residuos eventualmente salen a través del ano.

<b>Área anatómica</b>	<b>Función</b>	<b>Efecto sobre la absorción de fármacos</b>
Cavidad oral	El pH de la saliva es de 7, contiene Tialina (amilasa salival), almidones digestivos. Mucina, una glicoproteína, lubricantes alimentarios y muchos de ellos interactúan con fármacos.	La absorción bucal o sublingual ocurre en fármacos liposolubles.
Esófago	El esófago conecta la faringe y al orificio cardiaco del estómago. El pH es de 5-6.	Tabletas o cápsulas pueden depositarse y causar irritación local. Muy poca disolución del fármaco.
Estómago	El pH del estómago va de 2 a 6. Cuando el estómago esta lleno el pH es de 1.5 a 2. debido al ácido clorhídrico secretado por las células pariétales. La secreción ácida es estimulada por la gastrina y la histamina.	Los fármacos no son eficientemente absorbidos en el estómago. Los fármacos básicos son rápidamente solubilizados en ácido.

<b>Área anatómica</b>	<b>Función</b>	<b>Efecto sobre la absorción de fármacos</b>
Duodeno	El pH del duodeno es de 5 a 6.5. Es el óptimo para la digestión enzimática de la proteína y los pépticos. La tripsina, Quimotripsina y la carboxipeptidasa son involucrados en la hidrólisis de proteínas. La amilasa se involucra en la digestión de los carbohidratos y la lipasa pancreática se encarga de la hidrólisis de las grasas.	Es el sitio donde muchos fármacos se absorben debido a una inmensa área superficial. El líquido complejo del duodeno disuelve muchos fármacos de solubilidad limitada. Los productos que presentan un grupo éster en su estructura son hidrolizados durante su absorción. Las enzimas proteolíticas degradan muchos fármacos en el duodeno. Las secreciones biliares ayudan a disolver las grasas y los fármacos hidrofobicos.
Yeyuno	En el yeyuno continua la digestión de proteínas y carbohidratos después de recibir el jugo pancreático y biliar, generalmente presenta pocas contracciones y se prefiere para realizar los estudios de absorción de fármacos.	Los fármacos generalmente se absorben por difusión pasiva.
Íleo	El íleo tiene un pH cercano a 7, en la parte distal tiene un pH de 8. La válvula ileocecal separa al intestino delgado del colón.	Los fármacos son absorbidos por absorción pasiva.
Colón	El colón tiene un pH de 5.5-7, esta revestido de mucina que funciona como lubricante y protector.	La absorción de los fármacos en esta parte es muy limitada debido a las microvellosidades y naturaleza viscosa y semisólida. Fármacos como la teofilina y metoprolol son absorbidos en esta región.
Recto	El recto tiene una longitud de 15 cm, finaliza en el ano. En ausencia de material fecal, el recto tiene una pequeña cantidad de fluido con un pH cercano a 7.	La absorción de los fármacos suele ser muy eficiente debido a la gran irrigación sanguínea, existen formas farmacéuticas que utilizan esta vía de administración como los supositorios.

Tabla 4. Relación entre el área anatómica, función y efecto sobre la absorción de fármacos.

## ***Factores farmacéuticos que afectan la biodisponibilidad del fármaco***

Las consideraciones biofarmacéuticas en el diseño y manufactura de un producto farmacéutico que libere el fármaco con las características biodisponibles deseadas incluye: 1) el tipo de forma farmacéutica (p.e. solución, suspensión, supositorio), 2) la naturaleza de los excipientes presentes en la forma farmacéutica, 3) las propiedades fisicoquímicas del fármaco, y 4) la vía de administración.

### ***Desintegración***

Las formas farmacéuticas de liberación inmediata se deben de desintegrar rápidamente en pequeñas partículas y liberar el fármaco. La farmacopea de los Estados Unidos de América (USP) describe la prueba de desintegración de tabletas. El proceso de desintegración no implica la disolución completa de la tableta y/o el fármaco. La desintegración completa es definida por la USP como "el estado en el cual cualquier residuo de la tableta, excepto fragmentos del recubrimiento que son insolubles, quedan sobre la malla del aparato de prueba en la masa suave no tiene un núcleo palpable firme". La USP provee de especificaciones para tabletas sin recubrimiento, tabletas recubiertas, tabletas con recubrimiento entérico, tabletas bucales, y tabletas sublinguales. La prueba de desintegración sirve como parte del control del proceso dentro de la manufactura de tabletas.

### ***Disolución***

Disolución es el proceso por medio del cual una sustancia sólida (soluto), se dispersa en el disolvente para dar una solución (dispersión molecular homogénea), la disolución del fármaco en un medio acuoso es una condición prioritaria importante para la absorción sistémica.

En el proceso de disolución de un fármaco, primeramente se forma una solución saturada alrededor de la partícula, conocido como capa estacionaria, así el fármaco disuelto en la capa estacionaria se difunde al medio de disolución de una región de alta concentración a una región de baja concentración. Matemáticamente existe un modelo que describe el proceso de disolución y es la ecuación de **Noyes Whitney**:

$$dM /dt = DA(C_s - C) / h$$

$dM/dt$  = Velocidad de disolución

D= Constante de velocidad de difusión

A= Área superficial del fármaco expuesto al medio de disolución.

h= Grosor de la capa estacionaria

C<sub>s</sub>= Concentración de saturación (solubilidad)

C= Concentración del fármaco en el medio a tiempo t

### ***Factores que influyen en la velocidad de disolución***

- Propiedades fisicoquímicas del fármaco (p.e., solubilidad, estado físico, etc.,)
- Factores relacionados con la forma farmacéutica (p.e., excipientes, proceso de fabricación, etc.,)
- Factores de almacenaje y empaque (p.e, tipo de empaque, condiciones de almacenaje, etc.,)

### **2.3.3 Propiedades fisicoquímicas del fármaco que influyen en la disolución**

#### **Estado amorfo o cristalino**

Las partículas sólidas pueden ser ya bien cristalinas o amorfas. Si son cristalinas tienen una forma definida, de acuerdo al sistema cristalino. Por otro lado, sino presentan ninguna forma son amorfas y presentan características fisicoquímicas distintas. Quizás la diferencia más importante entre los dos tipos de partículas es la solubilidad, se ha encontrado que la forma amorfa es más soluble en un sistema acuoso que la forma cristalina.

Cuando se refiere a la actividad terapéutica existen algunos fármacos (novobiocina y cloranfenicol) que en su forma amorfa son biológicamente activas, mientras que las formas cristalinas son inactivas. La penicilina G no puede ser utilizada en forma amorfa por vía oral, dado que es más rápidamente disuelta e inactivada en los fluidos del estómago que la cristalina. Por lo que es de gran importancia conocer las propiedades físicas del fármaco.

#### **Formas anhidras, hidratos y solvatos.**

Los hidratos y solvatos se encuentran en sustancias que son capaces de formar compuestos de adición con agua o solventes orgánicos, respectivamente. Sus propiedades físicas pueden diferir enormemente de aquellos de la forma anhidra, especialmente con respecto a la solubilidad y velocidad de disolución. En general se puede decir que la forma anhidra de un fármaco tiene una mayor velocidad de disolución que una hidratada, además los solvatos de solventes orgánicos se disuelven más rápidamente que la forma no solvatada.

## ***Polimorfismo***

El polimorfismo es el fenómeno donde una misma sustancia puede existir en diferentes formas cristalinas, de acuerdo a las propiedades ambientales. Pero como sólo una forma es estable, las otras formas tenderán eventualmente a cambiar a esa forma más estable. El cambio puede ser rápido o requerir varios años. El polimorfismo metaestable presenta usualmente la más alta solubilidad y velocidad de disolución, mientras que el polimorfo estable tiene la más alta estabilidad química.

## ***Sales y ésteres***

En general, las sales de electrolitos tienen una mayor solubilidad y más rápida velocidad de disolución que el ácido libre o la base libre. La velocidad de disolución de un fármaco ácido se incrementa al incrementarse el pH, pero no en la misma magnitud se incrementa la solubilidad con el incremento del pH. La velocidad de disolución de una sal es relativamente independiente del pH del medio. También se ha observado que las sales sódicas o pótasicas se disuelven más rápidamente que el ácido libre y que las sales de aluminio de ácidos débiles y sales de palmoato de bases débiles presenta una disolución más baja.

En cuanto a los ésteres, se ha observado que diferentes tipos de ésteres tienen diferentes velocidades de hidrólisis, estos se utilizan para darle estabilidad al fármaco o bien para eliminar características desagradables del fármaco, (p.e. sabor, estableciendo una mejoría en las características del producto final). Para la eritromicina, los valores tan bajos de pH en el estómago la descomponen rápidamente, los ésteres de eritromicina estabilizan al fármaco al decrecer su solubilidad, así mismo este tipo de compuestos se disuelven muy rápido en el intestino delgado produciendo niveles sanguíneos altos.



### ***Área superficial y tamaño de partícula***

El tamaño de partícula es de importancia para los fármacos de baja solubilidad en agua o en fluidos biológicos. Cuando se decrece el tamaño de partícula se aumenta el área superficial, a su vez aumentando el área del sólido expuesto al medio de disolución, y de ahí que se incremente la velocidad de disolución y por ende la velocidad de absorción. No obstante, la solubilidad real no cambia significativamente con la reducción del tamaño de partícula. Cabe señalar que reducir el tamaño de partícula tiene un límite si se reduce más de ese límite ya no se vera aumentada la disolución.

### ***Factores de la forma farmacéutica que influyen en la disolución***

#### ***Diluyentes y desintegrantes***

El efecto de los diluyentes en la disolución se debe en gran medida a la naturaleza hidrofílica o hidrofóbica del mismo, si se tiene un fármaco poco soluble se preferirán diluyentes hidrofílicos como la lactosa o ciertos productos de hidrólisis del almidón, desgraciadamente éstos productos no tienen siempre las cualidades mecánicas necesarias para la elaboración de los comprimidos.

La lactosa da a menudo comprimido duros de liberación relativamente lenta, su más grande inconveniente es la incompatibilidad con los principios activos aminados (reacción de Maillard).

Muchos azúcares o productos de origen amiláceo provocan atascamiento de las maquinas. La asociación almidón lactosa a menudo es beneficiosa.

En el caso de los desintegrantes generalmente se asocia con la disolución, debido a que son capaces de liberar al principio más rápidamente, lo que implica que estará el fármaco expuesto al medio de disolución más rápidamente, pero esto no implica necesariamente que se disuelva en el medio ya que esto tiene que ver con las propiedades del fármaco y en particular con la solubilidad.

La función de los desintegrantes es aportar agua al interior de la tableta, entre las partículas y los gránulos constitutivos, a fin de realizar la relajación de los enlaces de cohesión (fuerzas de Van der Waals, puentes de hidrógeno, etc). Se clasifican en 3 grupos:

**1º** Aquellos que se hinchan en presencia de agua, sin disolverse. Bombea el agua, de gránulo a gránulo.

**2º** Los que se disuelven más o menos velozmente en el agua hinchándose y formando un gel; pero la viscosidad desarrollada frena la progresión del agua y por tanto la disgregación. Se forma una capa viscosa más o menos espesa que solo deja atravesar lentamente, por difusión, los principios activos disueltos.

**3º** Los almidones, insolubles pero particularmente hidrófilos son, en la mayoría de los casos, excelentes desintegrantes.

### ***Aglutinantes***

Los aglutinantes tienen un papel importante en la disolución ya que son los excipientes que tienen un carácter enlazante entre las partículas pudiendo retrasar su liberación al medio de disolución con lo que disminuiría la velocidad de disolución, estaría en función de la concentración y el método de fabricación utilizado.

Cuando el principio activo es hidrófobo, la utilización de un aglutinante en solución para la granulación vía húmeda puede tener un efecto beneficioso en la disolución de este. Envolviendo las partículas del fármaco en una película hidrófila, el espesante puede favorecer su humectación y su disolución.

### ***Lubricantes***

Su frecuente naturaleza hidrófoba dificulta la humectación y por lo tanto la disolución del principio activo; en su máxima acción desmoronante, podrían recubrir al fármaco de una capa más o menos continua. El fenómeno se acentúa más durante la realización de mezclas prolongadas debido a la rotura de las partículas del lubricante.

Ciertas partículas como el talco cuyas partículas se agrupan en montón tienen menor tendencia a envolver las partículas del fármaco de una capa hidrófoba. El punto de fusión de los deslizantes y lubricantes derivados de ácidos grasos (Estearatos, palmitoestearatos, etc.) así como su viscosidad en el estado fundido, pueden tener una influencia sobre la velocidad de disolución de los fármacos: el calor provocado durante la compresión puede provocar el reblandecimiento o la fusión de ciertos agentes que recubrirán las partículas del fármaco, lo que implicaría una disminución en la velocidad de disolución.

### ***Fuerza de compresión y porosidad***

A medida que la fuerza de compresión aumenta, las superficies de contacto establecidas entre las partículas son mayores, las superficies de adhesión interparticular serán más grandes y por lo tanto, habrá menos espacio vacío; es decir, habrá menos porosidad.

Los poros son una vía de entrada importante del agua en el seno de la tableta: disminuir la porosidad de la tableta constituye una disminución potencial de su velocidad de disgregación y de la velocidad de disolución del fármaco.

### ***Tipo de máquina de comprimir***

La fuerza aplicada durante la compresión se encuentra mejor repartida en el comprimido obtenido con una máquina rotativa, trabajando con los dos punzones, inferior y superior, que en el caso de una máquina alternativa que producirá comprimidos menos homogéneos, presentando zonas más duras en la cara correspondiente al punzón superior. Los lubricantes, al disminuir las fuerzas de fricción, permitirán un mejor reparto de las fuerzas en las masas a comprimir. Los comprimidos así formados serán más homogéneos desde el punto de vista de la dureza y por consiguiente de la porosidad y la disolución.

También influirán factores como la velocidad de compresión o la forma de los comprimidos, que inducen una relación "superficie ofrecida a la disolución / volumen del comprimidos" variable.

### ***Métodos de fabricación***

La importancia de los métodos de fabricación radica primordialmente en la velocidad de disolución del fármaco en un medio determinado, debido a el proceso de fabricación que se este utilizando.

## **Granulación**

La granulación del polvo a comprimir permitirá un aumento en la densidad de este y la constitución de un gránulo que resbale mejor en la tolva de alimentación de la maquina.

Su dureza repercute sobre la velocidad de disolución del fármaco; si el gránulo es duro, su reparto granulométrico influirá, por otro lado, sobre la porosidad de la tableta. Los gránulos relativamente grandes provocaran una porosidad elevada. Si el gránulo es friable, su granulometría importara poco. Durante la compresión se producirá una ruptura del gránulo y una reorganización de la disposición de las partículas.

El modo y las condiciones de granulación influyen ampliamente sobre la dureza y la porosidad del gránulo para la compresión:

La granulación en seco permite, en general, una desintegración más rápida, pero la fuerza de compresión en la fabricación de las primeras tabletas no debe ser demasiado elevada para que no origine formación de zonas demasiado compactas. En la desintegración, estos gránulos sólo permitirán la disolución del fármaco por difusión, lo que frena la disolución rápida.

Para una liberación rápida del fármaco se aconseja añadir la mitad del desintegrante en intragranular y el resto extragranular. La disgregación será entonces microgranular y la disolución más rápida.

La granulación húmeda es muy utilizada para la compresión de una mezcla de polvos. Necesita diferentes operaciones que podrán interferir sobre la liberación y la disolución del fármaco.

La humectación del polvo necesita la incorporación de un líquido, esta adición debe ser regular para obtener un gránulo homogéneo.

La naturaleza del líquido, su volumen y su concentración condicionarán la porosidad final del gránulo y su dureza, y por tanto la velocidad a la que se liberará el fármaco.

De manera general, el gránulo será tanto más duro, con un tiempo de disolución más lento, cuando se haya utilizado:

- Una cantidad relativamente importante de líquido.
- Una solución de aglutinante. Si se ha utilizado un aglutinante, este recubre el gránulo de una película que frenará ligeramente la difusión del fármaco fuera del gránulo. Esta disminución de la disolución será tanto mayor cuanto más elevada sea la concentración de aglutinante. En concentraciones cuidadosamente estudiadas, el aglutinante puede, por el contrario, facilitar la humectación de las partículas hidrófobas.
- La granulación propiamente dicha se realiza con distintos tipos de granuladores, haciendo la masa más o menos compacta y dando un gránulo más o menos duro.
- El secado del gránulo podrá introducir cierto número de modificaciones como la recristalización de los fármacos, en forma de hidratos, lo que provocaría una disminución en la velocidad de disolución. La humedad residual del gránulo condicionarán la cohesión final después de la compresión y por lo tanto su disgregación. Es recomendable desecar a una humedad constante y trabajar, si es posible, en atmósfera acondicionada si quiere asegurar la reproducibilidad de la velocidad de disolución.

La granulometría final influirá sobre la porosidad de la tableta sobre todo si es relativamente duro. Cuanto mayor es el gránulo, mayor será el volumen poroso de la tableta. Cuando el fármaco es hidrófobo y su concentración es importante, el gránulo se disgregará

difícilmente. En este caso interesa conseguir gránulos tan pequeños como sea posible a fin de facilitar la disolución.

### ***Factores de almacenaje y empaque***

En cuanto a estos factores se ha encontrado que la velocidad de disolución se ve afectada al almacenar los productos bajo diferentes condiciones de temperatura y humedad, encontrando alguna relación directa con los factores antes estudiados podemos tener una idea clara del posible efecto que tendrá la humedad.

Por otro lado, se ha encontrado que la velocidad de disolución disminuye al incrementar la dureza de las tabletas durante el almacenamiento.

#### ***2.3.4 Prueba de disolución***

La prueba de disolución es un indicador confiable y seguro para determinar o evaluar la posible interferencia de los excipientes, el método de fabricación sobre la liberación y disolución del fármaco de la forma farmacéutica. Las condiciones óptimas de disolución de cada prueba difieren de acuerdo a una determinada formulación farmacéutica. Diferentes índices de agitación, diferente medio de disolución, diferente pH, y diferente aparato de disolución y diferentes aparatos de disolución deben ser probados para distinguir cual método de disolución es el óptimo para determinado producto farmacéutico y además que sea discriminatorio para los cambios en la formulación de la forma farmacéutica. Las condiciones apropiadas para la prueba de disolución del medicamento es utilizada para determinar las especificaciones de disolución.

El tamaño y la forma del vaso de disolución pueden afectar el porcentaje disuelto del fármaco en el medio. La cantidad de agitación y la naturaleza de la agitación afectan el porcentaje disuelto. La temperatura del medio de disolución puede ser controlada y variaciones en la

temperatura pueden ser evitadas. La naturaleza del medio de disolución, la solubilidad del fármaco y la cantidad del fármaco en la forma farmacéutica afectan la prueba de disolución. El medio de disolución no debe ser saturado por el fármaco. Los fármacos que no son muy solubles en agua pueden requerir el uso de vasos de capacidad elevada (cerca de los 200 mL) para observar una disolución significativa. Las condiciones SINK se refiere a un volumen en exceso de medio que permite la disolución completa del fármaco en el medio de disolución. De acuerdo a la USP "la cantidad de medio utilizado no debe ser menor a 3 veces lo requerido para saturar la solución con el fármaco presente en la forma farmacéutica". Uno de los medios de disolución mencionado por la USP indica que debe ser sometido a vacío para poder eliminar el aire presente en el medio para no interferir en las características de solubilidad del fármaco, además debe contener un amortiguador de pH ( típicamente de pH 4-8). El desarrollo del método analítico de disolución para poder tener una mejor correlación In Vivo-In Vitro debe considerar cuestiones como solubilidad y permeabilidad del fármaco, teniendo en cuenta estas características se podrá seleccionar el medio más adecuado de acuerdo a las características fisiológicas del lugar donde se libere el fármaco, sobre todo de simular al medio en el que se encontrara inmerso el fármaco en el organismo.

### **2.3.5 Medicamentos Genéricos Intercambiables**

Son especialidades farmacéuticas que comparadas con el medicamento innovador o producto de referencia, tengan la misma sustancia activa y forma farmacéutica, con igual concentración o potencia, utilicen la misma vía de administración y con especificaciones farmacopeicas iguales o comparables, que comprueben que sus perfiles de disolución o su biodisponibilidad u otros parámetros, según sea el caso, son equivalentes a los del medicamento innovador o producto de referencia.

De acuerdo a la NOM-177-SSA1-1998, que establece las pruebas y procedimientos para demostrar que un medicamento es genérico intercambiable. Un acuerdo posterior de la



Secretaría de Salud establece una clasificación para conocer a que pruebas debe ser sometido el medicamento de prueba para alcanzar la distinción de medicamento genérico. Se clasifica en 3 grupos:

A. **Medicamentos en solución** (sol. orales, sol. Inyectables), inhalables, gases, y tópicos (geles, cremas). A los que únicamente se les requiere comprobar que se fabricaron siguiendo las buenas prácticas de fabricación establecidas en la NOM-059-SSA1-1993.

B. **Medicamentos sólidos orales** (todos) como las tabletas, cápsulas, y grageas. A los que además de comprobar que se fabricaron siguiendo las buenas prácticas de fabricación, se tienen que realizar estudios de perfiles de disolución para comprobar su intercambiabilidad.

C. **Medicamentos sólidos** como las tabletas, cápsulas, y grageas con problemas de solubilidad, formas farmacéuticas de liberación modificada, con problemas previos de biodisponibilidad, etc. A los que además de comprobar que se fabricaron siguiendo las buenas prácticas de fabricación, se tienen que realizar estudios de bioequivalencia.

En el grupo B se comprueba la intercambiabilidad mediante perfiles de disolución que son determinaciones experimentales de la cantidad del fármaco disuelto a diferentes tiempos, en condiciones controladas a partir de la forma farmacéutica. En cuanto a los medicamentos del grupo C deben cumplir además del perfil de disolución con las pruebas de bioequivalencia que son determinaciones experimentales de la velocidad y cantidad absorbida de fármaco a la circulación general en condiciones controladas a partir de la forma farmacéutica.

### **Sistema de Clasificación Biofarmacéutica (BCS)**

Los fármacos son clasificados de acuerdo a la guía SUPAC de la FDA tomando en cuenta sus características solubilidad, permeabilidad y disolución.

Solubilidad; el fármaco es considerado altamente soluble cuando la más alta dosis de la forma farmacéutica es soluble en 250 mL sobre un rango de pH de 7.

Disolución; Una forma farmacéutica de liberación inmediata (IR) es considerada de rápida disolución cuando no menos del 85 % del fármaco se disuelve en 30 minutos utilizando el aparato I a 100 RPM ( o Aparato II a 50 RPM) en un volumen de 900 mL o menos. El medio de disolución es HCl 0.1 N o fluido gástrico simulado, sin enzimas.

Permeabilidad; Un fármaco es considerado altamente permeable cuando el grado de absorción en el hombre es mayor al 90 % de la dosis administrada basada en la determinación del balance de masa.

De acuerdo a estos parámetros la guía SUPAC-IR-FDA clasifica a los fármacos de la siguiente manera:

- Alta solubilidad – Alta permeabilidad
- Alta solubilidad – Baja permeabilidad
- Baja solubilidad – Alta permeabilidad
- Baja solubilidad – Baja permeabilidad

Conocer esta clasificación ayuda a prever problemas que se pudieran presentar durante el diseño del desarrollo de una forma farmacéutica para un determinado fármaco.

### ***Perfil de disolución***

Cuando se habla de la prueba de disolución únicamente se refiere a una determinación puntual de la cantidad de fármaco disuelto, es decir, a un tiempo establecido previamente en la FEUM, USP, BP, norma mexicana o internacional. Al establecer el perfil de disolución debe

realizarse la determinación de la cantidad de fármaco disuelto a diferentes tiempos en condiciones experimentales controladas, para conocer el comportamiento del fármaco en el medio de disolución y la interacción que pueda haber con los excipientes utilizados.

### ***Comparación de los perfiles de disolución***

En el estudio de los medicamentos genéricos intercambiables resulta de suma importancia la comparación de los perfiles de disolución entre el medicamento innovador y el medicamento de prueba ya que esta determinación es crucial para el desarrollo o ajuste de la formulación del medicamento de prueba en comparación con el medicamento innovador. Las variaciones que existen en los perfiles de disolución dependen de varios factores entre los que destacan los tipos y cantidades de los componentes de la formulación, procesos de fabricación, equipos de fabricación, especificaciones de las materias primas utilizadas, cualquier variación que se llegue a dar en algunos de estos factores va a tener una repercusión en el perfil de disolución.

La NOM-177-SSA1-1998 establece los puntos de muestreo mínimos que deben ser por lo menos cinco tiempos de muestreo que permitan caracterizar apropiadamente la curva ascendente y la fase de la meseta. Únicamente dos puntos estarán en la meseta de la curva y los otros tres distribuidos entre la fase ascendente y de inflexión. Cuando el 85 % del fármaco se disuelve en un tiempo menor o igual a 15 minutos, no es necesario caracterizar la curva ascendente, pero los tiempos de muestreo deben estar lo suficientemente espaciados a lo largo del perfil de disolución.

Cuando se trata de una comparación entre dos medicamentos debe tenerse un parámetro o indicador que permita la evaluación objetiva de la similitud o diferencia que existe entre los dos, por lo que se ha establecido el factor de similitud  $f_2$  que es capaz de medir estas diferencias.

## **Factor de similitud $f_2$**

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

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

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 prueba

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

## **2.4 ASPECTOS FARMACÉUTICOS Y FARMACOLÓGICOS DEL PRINCIPIO ACTIVO<sup>17,18,19,20,21</sup>**

El principio activo es un derivado piperazínico, bloqueador selectivo de los canales de calcio tiene un efecto antihistamínico  $H_1$  y vasodilatador periférico. Este tipo de fármaco se clasifica como antagonista de los canales de calcio perteneciente al grupo IV de acuerdo a la clasificación de la OMS.

---

<sup>17</sup> Goodman & Gilman, Las Bases farmacológicas de la Terapéutica, 9ª Edición. Vol. I, Mc Graw-Hill Interamericana. 1996.

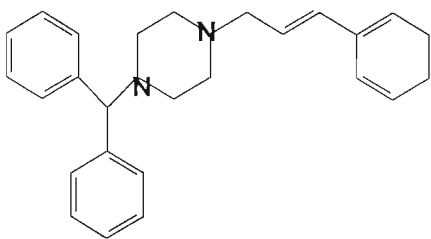
<sup>18</sup> Smith, M.D., Cedric M. y Reynard, Ph.D. Alan M. Farmacología. Editorial Medica Panamericana. 1997

<sup>19</sup> Velásquez. Farmacología, 16ª Edición, Editorial Interamericana-Mc Graw-Hill. 2ª Reimpresión 1996.

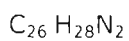
<sup>20</sup> Puttemans M, Bogaert G., Determination of cinnarizine in whole blood and plasma by reversed phase HPLC and its application to a pharmacokinetic study. J. Liq. Chrom. (1984) 7:2237-2251

<sup>21</sup> Diccionario de Especialidades Farmacéuticas, Edición 47, Ediciones PLM, México D.F. (2001), pp. 1992.

### **Fórmula desarrollada**



### **Fórmula condensada**



### **Descripción**

Polvo blanco, cristalino, con características cohesivas, inodoro, libre de partículas extrañas, sensible a la luz.

### **Solubilidad**

Prácticamente insoluble en agua, ligeramente soluble en diclorometano, soluble en éter, ligeramente soluble en alcohol y soluble en ácido diluido.

### **Peso Molecular**

368.5 g / mol

### **Punto de fusión**

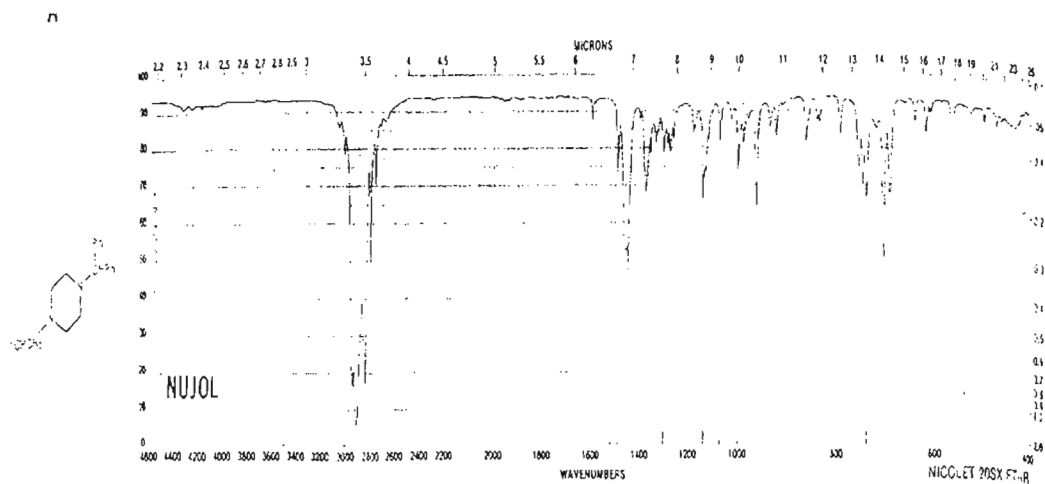
118-122 °C

## **Espectro UV**

Solución acuosa ácida 254 nm

## **Espectro IR<sup>25</sup>**

Picos o principales a longitud de onda de 702, 691, 1138, 964, 740, 1000 nm. (KBr).



## **Forma farmacéutica**

Tabletas de 75 mg de principio activo.

## **Características físicas del producto innovador**

**Aspecto:** Tabletas blancas, con ranura en una de sus caras, libre de fracturas y partículas extrañas.

**Peso:** 296 mg, 301 mg, 305 mg, 295 mg.

**Dureza:** 7-9 Kgf.

**Friabilidad:** 0.25 %.

**Tiempo de desintegración:** 5 minutos.

## **Almacenamiento**

Protéjase de la luz.

<sup>25</sup> Roger J. Keller, 'The sigma library of FT-IR Spectra, Edition I, 1986, Sigma Chemical Company, pp 639

## ***Incompatibilidades***

Ninguna conocida.

## ***Farmacodinamia***

El fármaco inhibe la contracción de las células musculares lisas de los vasos mediante el bloqueo de los canales de calcio. Además de su directo antagonismo cálcico, disminuye la actividad contráctil de sustancias vasoactivas, tales como norepinefrina y serotonina, mediante el bloqueo del receptor activado de los canales de calcio. El bloqueo del influjo celular de calcio es selectivo para el tejido, y resulta en propiedades antivasoconstrictoras sin ejercer efecto sobre la presión sanguínea o la frecuencia cardíaca.

El fármaco puede mejorar la microcirculación deficiente aumentando la deformidad eritrocitaria y disminuyendo la viscosidad sanguínea. La resistencia a la hipoxia celular aumenta.

El fármaco inhibe la estimulación del sistema vestibular, lo que resulta en la supresión del nistagmus y de otros disturbios autonómicos. Los episodios agudos de vértigo pueden prevenirse o reducirse con la utilización del fármaco.

## ***Farmacocinética***

El fármaco es rápido y extensamente absorbido por el tubo digestivo después de la administración oral alcanzándose los niveles plasmáticos máximos entre las 2 y 4 horas post-toma para alcanzar los niveles en meseta a las 5 ó 6 semanas. Su metabolismo se lleva a cabo en casi su totalidad en el hígado y los metabolitos son excretados a través de la bilis, 1/3 parte de estos metabolitos se elimina en la orina y 2/3 en las heces. Su vida media terminal es de 18 días y su unión a proteínas es del 90 %.

$$T_{m\acute{a}x} \text{ (h)} = 3.0 \pm 0.45$$

$$C_{m\acute{a}x} \text{ (ng/mL)} = 275 \pm 35.9$$

$$T_{1/2} \text{ (h)} = 3.2 \pm 0.49$$

### ***Acción terapéutica***

Antiespasmógeno vascular y sedante laberíntico.

### ***Indicaciones***

- Tratamiento de mantenimiento para síntomas debidos a trastornos laberínticos, incluyendo vértigo, mareos, zumbidos de oído (tinnitus), nistagmus, náuseas y vómitos.
- Profilaxis de migraña.
- Tratamiento de mantenimiento para síntomas de origen cerebrovascular, trastornos de falta de sociabilidad e irritabilidad, pérdida de la memoria y falta de concentración.
- Tratamiento de mantenimiento para síntomas debidos a trastornos circulatorios periféricos, incluyendo fenómeno de Raynaud, acrocianosis, claudicación intermitente, disturbios tróficos, úlceras tróficas y varicosas, parestesias, calambres nocturnos, extremidades frías.

### ***Efectos secundarios***

Puede producirse somnolencia y trastornos gastrointestinales, habitualmente son transitorios y pueden prevenirse alcanzándose la dosis óptima gradualmente. En raros casos, pueden observarse cefaleas, sequedad bucal, aumento de peso, transpiración o reacciones alérgicas. De la misma forma, se han reportado muy raros casos de síntomas del tipo del liquen plano y lupus.



En personas de edad avanzada se han descrito, durante tratamientos prolongados, casos de agravación o aparición de síntomas extrapiramidales, a veces asociados a sentimientos depresivos.

### ***Dosis***

- Trastornos del equilibrio: 1 tableta de 75 mg al día.
- Trastornos circulatorios periféricos: 2-3 tabletas de 75 mg al día.
- Trastornos circulatorios cerebrales: 1 tableta de 75 mg al día.

## **2.5 ESTABILIDAD DE MEDICAMENTOS<sup>22</sup>**

### ***Estabilidad***

Es la propiedad de un medicamento contenido en un envase de determinado material para mantener durante el tiempo de almacenamiento y uso las características físicas, químicas, fisicoquímicas, microbiológicas y biológicas entre los límites establecidos.

Es la capacidad de un fármaco o un medicamento para permanecer dentro de las especificaciones establecidas, para asegurar su identidad, potencia, calidad y pureza, durante el periodo de reanálisis o caducidad. [ICH q 1 a (r)].

La NOM-073-SSA1-1993 establece los requisitos, criterios y condiciones en que un medicamento debe ser analizado para obtener la fecha de caducidad. Básicamente los estudios de estabilidad más relevantes son los estudios de estabilidad acelerada, debido al otorgamiento en un lapso corto de tiempo de la fecha de caducidad, sin embargo, existen también estudios de

---

<sup>22</sup> Estabilidad de Medicamentos NOM-073-SSA1-1993.

estabilidad a largo plazo establecidos cuando un medicamento en particular no pueda cumplir con los requisitos de tiempo, humedad o temperatura establecidas.

### ***Estudios de estabilidad acelerada***

Los requisitos necesarios para someter un medicamento a un estudio de estabilidad acelerada son:

- Utilizar 3 lotes piloto o de producción para su análisis.
- Tener la formulación y material de envase sometidos a registro.

Una vez cumplido con los requisitos se requiere conocer las condiciones de almacenamiento para el medicamento, la NOM-073-SSA1-1993 establece las siguientes condiciones:

<b>Estudios de estabilidad acelerada para medicamentos con fármacos conocidos</b>	
<b>Condiciones de almacenamiento</b>	<b>Análisis</b>
40 °C +/- 2 °C a 75% HR +/- 5%, para formas farmacéuticas sólidas.	30, 60 y 90 días
40 °C +/- 2° C a humedad ambiente, para formas farmacéuticas líquidas y semisólidas.	30, 60 y 90 días
30 ° C +/- 2 °C a humedad ambiente para todas las formas farmacéuticas.	Inicial y 180 días

*Tabla 5. Estudios de estabilidad acelerada con fármacos conocidos.*

### **Estudios de estabilidad a largo plazo**

Cuando un medicamento en particular no pueda cumplir con los requisitos de tiempo, humedad o temperatura establecidas, se deben realizar estudios de estabilidad a largo plazo bajo las condiciones particulares, por un periodo mínimo igual al periodo de caducidad tentativo.

<b>Estudios de estabilidad a largo plazo</b>	
<b>Condiciones de almacenamiento</b>	<b>Análisis</b>
30°C +/-2°C	0,3,6,9,12,18,24,36,48 y 60 meses.
Condiciones particulares	0,3,6,9,12,18,24,36,48 y 60 meses.

*Tabla 6. Estudios de estabilidad a largo plazo.*

### **Pruebas específicas de estabilidad para formas farmacéuticas sólidas.**

Las pruebas establecidas para cada uno de los tiempos de muestreo en el caso de las formas farmacéuticas sólidas son las siguientes:

1. Apariencia
2. Color
3. Humedad
4. Disolución
5. Valoración

## **Asignación de un periodo tentativo por 24 meses**

Es obtenido cuando no hay cambio en los límites de las especificaciones definidas como:

- % de pérdida de la potencia inicial, por abajo del límite inferior especificado en la monografía.
- Cualquier producto de degradación que exceda la especificación.
- Cuando no se excedan los límites de especificaciones de disolución.
- Cuando se cumpla con las especificaciones de apariencia, límites microbiológicos, y biológicos.

## **2.6 VALIDACIÓN DE MÉTODOS ANALÍTICOS<sup>23,24</sup>**

En la industria farmacéutica se tiene particular interés en validar los equipos y métodos analíticos utilizados en la determinación de materia prima y principios activos con el objeto de asegurar la calidad de los medicamentos.

### **Definición**

Se entiende por validación a la evidencia experimental documentada de que un procedimiento cumple con el propósito para el que fue diseñado.

### **Validación de métodos analíticos**

La Norma Oficial Mexicana NOM-177-SSA1-1998 establece las pruebas y procedimientos para demostrar que un medicamento es intercambiable y en su punto 9, se establecen los

---

<sup>23</sup> NOM-177-SSA1-1998

<sup>24</sup> Donald H Weed, Jr. "Una aproximación estadísticamente integrada a la validación del método analítico" Pharmaceutical Technology. Vol. 4. Num. 1

criterios y requisitos para el análisis químico de muestras biológicas, en donde se establecen los parámetros con los que se debe de validar un método, como son: linealidad, precisión (repetibilidad y reproducibilidad), exactitud, especificidad, reproducibilidad. Los parámetros anteriores se evalúan utilizando herramientas estadísticas como: promedio, desviación estándar, coeficiente de variación, coeficiente de correlación, ordenada al origen, pendiente, etc. De la información anterior se obtiene la confiabilidad de la metodología usada que se empleara para el análisis.

### ***Linealidad***

La linealidad de un procedimiento analítico es su capacidad (dentro de un rango dado) para obtener resultados de prueba que sean directamente proporcionales a la concentración de analito (cantidad) en la muestra.

### ***Especificidad***

Es la capacidad de evaluar inequívocamente el analito en presencia de componentes de los que se podría esperar que estuvieran presentes. Por lo general pueden incluirse impurezas, degradantes, matriz, etc.

### ***Exactitud***

La exactitud de un método analítico es la cercanía de los resultados del análisis obtenidos con el método con el valor verdadero.

### ***Precisión***

La precisión de un método analítico es el grado de concordancia entre resultados de pruebas individuales cuando el procedimiento se aplica de manera repetida a muestreos múltiples de una muestra homogénea. Se evalúa con las siguientes herramientas estadísticas:

### ***Repetibilidad***

Es la precisión de un método analítico que expresa la variación dentro de un mismo laboratorio obtenida entre determinaciones independientes realizadas en las mismas condiciones.

### ***Reproducibilidad***

Es la precisión de un método analítico que expresa la variación obtenida entre determinaciones independientes realizadas en el mismo laboratorio, pero en diferentes condiciones de análisis, tales como días, equipos, columnas y analista.

# Capítulo 3

### **3.1 PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

Hoy en día los medicamentos son una necesidad básica para atender los problemas de salud de la población, sin embargo no todas las personas tienen acceso a ellos debido al precio elevado de los medicamentos de marca, es por esto que surge la necesidad de la creación de formulaciones de medicamentos genéricos intercambiables que representen una alternativa barata y eficaz terapéuticamente para combatir las enfermedades.

En los últimos años en México se ha incrementado la detección de trastornos del equilibrio, circulatorios periféricos y cerebrales; debido a la cobertura del Sistema Nacional de Salud, este medicamento es empleado tanto en el sector salud como privado para su tratamiento y seguimiento.

Es por ello que el Grupo Industrial FARMEX tiene como uno de sus propósitos desarrollar medicamentos para atender la salud humana que cumplan con la efectividad terapéutica, seguridad y estabilidad a precios accesibles para la población, y por ello se desarrollará un producto que cumpla con las especificaciones necesarias como medicamento genérico intercambiable (GI), evaluando rutinariamente a través del perfil de disolución para asegurar la reproducibilidad de la formula para tal efecto.



### **3.2 OBJETIVO GENERAL**

Optimizar una formulación de tabletas para un fármaco con acción de vasodilatador periférico la cual deberá cumplir con el perfil de disolución del producto innovador con un factor de similitud mínimo de 50 ( $f_2$ ).

#### **3.2.1 OBJETIVOS PARTICULARES**

- Realizar una investigación bibliográfica para conocer las características del principio activo.
- Realizar estudios de preformulación para conocer la compatibilidad fármaco-excipientes, y las condiciones en que se debe trabajar.
- Realizar estudios de formulación para conocer la fórmula inicial y proponer formulaciones factibles.
- Optimizar formulación de las tabletas utilizando para ello un modelo matemático matricial simple.
- Realizar perfiles de disolución de las formulaciones propuestas para conocer la similitud *In Vitro* entre el producto innovador y el desarrollado.
- Someter la nueva formulación a estudios de estabilidad acelerada en diferentes materiales de envase primario para valorar la eficiencia del empaque.
- Escalar formulación óptima a nivel producción para hacer la transferencia del proceso de nivel piloto a nivel producción.
- Enviar las muestras obtenidas durante la fabricación del lote de producción a la unidad clínica para evaluar su bioequivalencia.

### **3.3 HIPÓTESIS**

Si en la etapa de preformulación y formulación de las tabletas del vasodilatador periférico se utilizan materias primas caracterizadas, condiciones controladas del proceso de fabricación, equipos calificados e instrumentos calibrados, entonces se podrá asegurar que los resultados obtenidos serán única y exclusivamente debidos a los cambios realizados en la formulación, obteniéndose así gradualmente perfiles de disolución con factores de similitud ( $f_2$ ) mayores de 50.



# Capítulo 4

#### **4.1 Material, equipos y metodología**

##### **MATERIAL**

- ✓ Vasos de precipitados 50, 100, 500, 1000 mL, PIREX
- ✓ Piseta
- ✓ Espátula de acero inoxidable
- ✓ Espátula mango de madera
- ✓ Juego de cucharones, VIT LAB
- ✓ Agitador de vidrio
- ✓ Probeta volumétrica 50 mL y 1000 mL, KIMAX
- ✓ Embudo de aluminio
- ✓ Soporte Universal
- ✓ Anillo metálico
- ✓ Cajas petri de plástico
- ✓ Tela de fibra
- ✓ Papel glacin
- ✓ Papel aluminio
- ✓ Matraz aforado de 50, 100 y 200, KIMAX
- ✓ Pipetas volumétricas de 3, 4, 5, 6 y 7 mL, PIREX
- ✓ Pipetas pasteur
- ✓ Agitador magnético
- ✓ Filtro de membrana de 0.45  $\mu$
- ✓ Viales de 1 mL con tapa

## ***INSTRUMENTOS***

- ✓ Disolutor, DISTEK 2100B
- ✓ Balanza semianalítica, SARTORIUS BL 3100
- ✓ Balanza analítica, SARTORIUS BP2215
- ✓ Cromatógrafo de Líquidos Waters Millenium 32
- ✓ Balanza semianalítica, SARTORIUS BL 310
- ✓ Balanza granatía, OHAUS
- ✓ Termómetro, TAYLOR 6333

## ***EQUIPO***

- ✓ Desintegrador, MAYASA
- ✓ Friabilizador, MAYASA
- ✓ Durómetro, STOKES
- ✓ Estufa de Secado, THELCO
- ✓ Rotap FD1346
- ✓ Mallas No. 8, 14, 30, FIICSA
- ✓ Tableteadora Rotativa, MARQUET E-10
- ✓ Cronómetro, SPER SCIENTIFIC
- ✓ Vernier, SCALA
- ✓ Motor Universal, ERWEKA
- ✓ Mezclador planetario, ERWEKA
- ✓ Mezclador doble cono
- ✓ Parrilla de agitación
- ✓ Baño de ultrasonido

## **MATERIAS PRIMAS**

- ✓ Principio activo Sref
- ✓ Lactosa Monohidratada M-200
- ✓ Polividona K 29/32
- ✓ Polividona K 90
- ✓ Croscarmelosa Sódica
- ✓ Celulosa Microcristalina pH 102
- ✓ Estearato de Magnesio
- ✓ Agua desmineralizada

## **METODOLOGÍA**

### **4.2 Estudios de preformulación y formulación**

Realizar la revisión correspondiente de los estudios de preformulación para obtener información valiosa durante la optimización de la fórmula. Para saber a qué es sensible el fármaco o incompatible y darle utilidad.

Buscar en los estudios de formulación los excipientes utilizados, cantidades y variables del proceso que se modificaron durante el desarrollo de la fórmula.

#### **4.2.1 Estabilidad y compatibilidad del principio activo**

Los estudios de estabilidad se realizan con la finalidad de observar alguna reacción en condiciones extremas de pH con HCl y NaOH 6 N, oxidación con H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, luz y temperatura, que pueda degradar a nuestro principio activo y de esta manera protegerlo de tal condición.

En cuanto a los estudios de compatibilidad se realizan para saber con cuales excipientes el principio activo es compatible y poder elegirlos en los estudios de formulación.

#### **4.2.2 Reología del principio activo**

Al momento de diseñar una formulación es importante tomar en cuenta la caracterización del principio activo ya que influyen en el proceso de manufactura. Realizar de la siguiente manera:

##### ***Densidad aparente***

Es la relación de la masa dividida por el volumen total ocupado por la muestra.

Pesar una probeta de 50 mL en una balanza semianalítica SARTORIUS BL 310, registrar el peso ( $P_1$ ), adicionar el polvo hasta el nivel de 20 mL, registrar el volumen exacto ( $V$ ), pesar la probeta con el polvo ( $P_2$ ). Con los datos obtenidos calcular la densidad aparente ( $d_a$ ).

$$d_a = (P_2 - P_1) / V$$

##### ***Densidad compactada***

Es la relación de la masa dividida por el volumen ocupado después de sedimentar el polvo por medios mecánicos, hasta que el volumen permanezca constante.

Para esta determinación se utiliza la probeta que se ocupó para calcular la densidad aparente, se coloca el anillo metálico a una altura de 3 cm a partir del cual se deja caer la probeta sobre una superficie plana 25, 50, 75, 100, 125 y 150 veces, midiendo el volumen ocupado por la muestra en cada ocasión hasta que el volumen permanezca constante ( $V_c$ ), calcular la densidad compactada mediante la siguiente fórmula.

$$d_c = (P_2 - P_1) / V_c$$



## **Índice de Carr (% de Compresibilidad) y el índice de Hausner (IH)**

La compresibilidad de un polvo se define como la habilidad para disminuir un volumen bajo presión. Estas dos determinaciones nos permiten una estimación de las características de flujo de los polvos. Se determinan mediante la densidad aparente y la densidad compactada utilizando las siguientes formulas:

$$\%C = (dc - da) / dc \times 100$$

$$IH = dc / da$$

Se comparará el valor obtenido con el siguiente criterio:

<b>% C</b>	<b>Flujo<sup>25</sup></b>	<b>Índice de Hausner</b>
1 - 10	Excelente	1.00-1.11
11 - 15	Bueno	1.12-1.18
16-20	Regular	1.19-1.25
21-25	Pasable	1.26-1.24
26-31	Pobre	1.35-1.45
32-37	Muy pobre	1.46-1.59

Tabla 7. Relación entre % Compresibilidad e Índice de Hausner con el flujo.

### **Velocidad de flujo**

La fluidez de un polvo es importante para asegurar un llenado uniforme de las matrices de la tableteadora.

<sup>25</sup> *The Journal of Standard Development and Oficial Compendia Revision Pharmacopeical Forum*. Vol.28 No.2 March-April-2002. Pags. 603-624.

Colocar un embudo de acero inoxidable en el soporte universal a una altura de 15 cm de altura de la base, sobre la superficie colocar una hoja de papel glacin, pesar 20 gramos (g) de polvo y transferirlo al embudo el cual deberá estar cerrado el orificio de salida, con un cronómetro tomar el tiempo (t) que tarda en fluir la muestra. Se determina la velocidad de flujo (Vf) con la siguiente formula:

$$Vf = g / t$$

Realizar esta determinación al menos 3 veces.

### **Ángulo de reposo**

Se considera como una medida de la fricción interpartícula o resistencia para el movimiento entre partículas. Al cono de polvo obtenido de la prueba anterior medir la altura (h) y el diámetro (d) correspondiente y calcular el radio (r) del cono. Utilizar la siguiente ecuación para determinar el ángulo de reposo:

$$\theta = \tan^{-1} (h / r)$$

Realizar la prueba al menos 3 veces.

Evaluar el valor obtenido utilizando el siguiente criterio:

$\theta$	<b>Flujo</b>
25-30	Excelente
31-65	Bueno
36-40	Regular
41-45	Pasable
45-55	Pobre
56-65	Muy pobre

Tabla 8. Relación entre el Ángulo de reposo y el flujo<sup>26</sup>.

<sup>26</sup> *The Journal of Standard Development and Oficial Compendia Revision Pharmacopeical Forum*. Vol.28 No.2 March-April-2002. Pags. 603-624.

### **Distribución de tamaño de partícula**

Se utiliza este método para determinar el tamaño de partícula de un polvo, se logra al hacerlo pasar a través de diferentes mallas con abertura específica.

Pesar cada uno de los tamices y el plato presentes en el Ro-Tap. Registrar los pesos iniciales ( $P_i$ ), armar el equipo Ro-Tap en el orden siguiente: Plato, mallas 200, 150, 100, 80, 60, 40, 20, pesar 20 gramos ( $m$ ) de la muestra y colocarla sobre la malla 20, colocar la tapa sobre la pila de mallas, asegurarla con los tornillos correspondientes y accionar el interruptor para sacudir durante 15 minutos.

Separar y pesar individualmente los tamices ( $P_f$ ) para determinar la cantidad de polvo retenido sobre los tamices por diferencia de peso:

$$\% \text{ Retenido} = (P_f - P_i) / m \times 100$$

Una vez terminado el estudio, concluir sobre el comportamiento reológico del polvo graficando el % retenido Vs No. ó abertura de malla y el % retenido acumulado Vs No. ó abertura de malla.

A continuación se muestra una tabla con el número y la abertura de las mallas utilizadas:

<b>No de Malla</b>	<b>Abertura (<math>\mu\text{m}</math>)</b>
30	590
40	420
60	250
80	177
100	149
120	125
140	105

*Tabla 9. Relación entre # de malla y su abertura.*

Dependiendo de donde quede la mayor cantidad de polvo retenido en la malla se clasifica de la siguiente manera:

<b>Clasificación del polvo</b>	<b># de malla</b>
Grueso	20-40
Semigrueso	50-70
Fino	80-100
Muy fino	120-200

Tabla 10. Relación entre # de malla y la clasificación del polvo.

### **4.3 DESARROLLO DE FORMULACIONES**

Esta etapa comienza con la caracterización de las tabletas del producto innovador mediante la utilización de los controles de calidad del producto.

#### **FORMULACIÓN**

Al partir de un medicamento ya diseñado como medicamento similar al innovador antes del estudio de bioequivalencia se requiere conocer el perfil de disolución de la formulación original por lo que se fabrica el lote A, se le realizan los controles del proceso correspondientes y se analiza el perfil.

	Formulación A
Componente	Cantidad (%)
Principio Activo	25.0
Diluyente 1	59.0
Diluyente 2	10.0
Aglutinante 1	2.0
Desintegrante	3.0
Lubricante	1.0
Total de Sólidos	100.0

Tabla 11. Componentes de la formulación A

## Proceso de fabricación

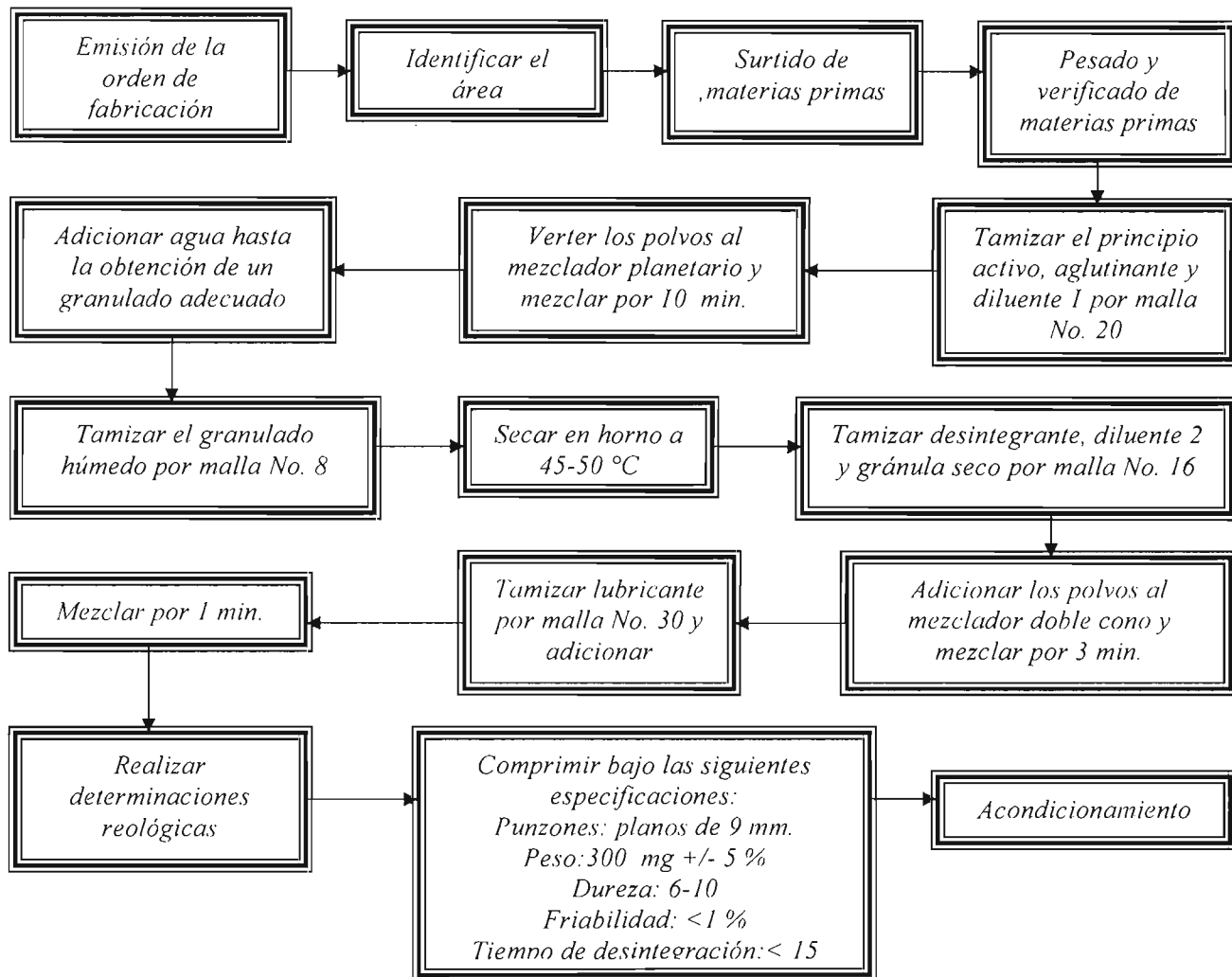


Figura 2. Diagrama del proceso de fabricación de las tabletas.

## Matriz de formulación

Al conocer el resultado de la formulación A se observa que se requiere retener al principio activo en la matriz de la tableta, se propone aumentar la cantidad de aglutinante utilizado así como probar otros tipos de aglutinantes.

Para el aglutinante 1 se realizan las siguientes formulaciones:

COMPONENTES	FORMULACIONES	
	B	C
	Cantidad (%)	Cantidad (%)
Principio Activo	25.0	25.0
Diluyente 1	58.0	56.0
Diluyente 2	10.0	10.0
Aglutinante 1	3.0	3.0
Desintegrante	3.0	5.0
Lubricante	1.0	1.0
Total de Sólidos	100.0	100.0

*Tabla 12. Componentes de la formulación B y C.*

Para el aglutinante 2 se realizan las siguientes formulaciones:

COMPONENTES	FORMULACIONES		
	D	E	F
	Cantidad (%)	Cantidad (%)	Cantidad (%)
Principio Activo	25.0	25.0	25.0
Diluyente 1	59.0	58.0	56.0
Diluyente 2	10.0	10.0	10.0
Aglutinante 2	2.0	3.0	3.0
Desintegrante	3.0	3.0	5.0
Lubricante	1.0	1.0	1.0
Total de Sólidos	100.0	100.0	100.0

*Tabla 13. Componentes de la formulación D, E y F.*

## **CONTROL FARMACÉUTICO DE TABLETAS**

Las pruebas de control en proceso fueron las siguientes:

### ***Apariencia***

Evaluar sus características organolépticas mediante un análisis visual.

### ***Peso promedio***

Pesar con exactitud 20 tabletas en una balanza analítica y determinar el peso promedio.

### ***Variación de peso***

Pesar con exactitud 20 tabletas en una balanza analítica una a una y determinar su variación.

### ***Dureza***

Determinar la dureza de 10 tabletas. Calcular el valor promedio y la desviación estándar.

### ***Friabilidad***

Pesar con exactitud una muestra de 10 tabletas, colocarlas en el friabilizador y hacerlo funcionar bajo las siguientes condiciones: 25 RPM durante 4 minutos.

Transcurrido el tiempo, sacar las tabletas y con una brocha retirar el polvo de la superficie de las mismas, pesar nuevamente con exactitud las tabletas y determinar la pérdida de peso en por ciento, la cual no deberá ser mayor al 1 %.

$$F = (P_i - P_f) / P_i \times 100$$

Donde:

F = Friabilidad

P<sub>i</sub> = Peso inicial de la muestra de tabletas.

P<sub>f</sub> = Peso final de la muestra de tabletas.

### ***Tiempo de desintegración***

Depositar una tableta en cada uno de los seis tubos del aparato y sumergirlos en un vaso de precipitados de 1000 mL conteniendo 900 mL de agua destilada a 37 °C +/- 2° utilizando un baño de agua. Cuando transcurrido el tiempo de desintegración elevar la canastilla para separarla del líquido de inmersión y observar las tabletas. Todas deberán haberse desintegrado completamente. El tiempo de desintegración no deberá ser mayor de 15 minutos.

### ***Valoración (85.0-115.0%)<sup>27</sup>***

#### ***Preparación de la solución de referencia***

Pesar exactamente alrededor de 25 mg de principio activo Sref y adicionar 50 mL de ácido clorhídrico 0.1N en un matraz volumétrico de 100 mL, someter a ultrasonido durante 15 min. Dejar enfriar y aforar con el mismo disolvente y filtrar a través de papel Whatman No. 41,

---

<sup>27</sup> IMSS. Unidad de control técnico de insumos perfiles analíticos.



desechando los primeros mililitros. Tomar una alícuota de 2 mL y transferir a un matraz volumétrico de 50 mL y diluir a volumen con el mismo disolvente. Esta solución contiene aproximadamente 10 µg/mL de principio activo SRef.

### ***Preparación de la solución muestra***

Pesar el equivalente a 25 mg de principio activo y colocarlos en un matraz volumétrico de 100 mL, adicionar 50 mL de ácido clorhídrico 0.1N, someter a ultrasonido durante 15 minutos, dejar enfriar y aforar con el mismo disolvente. Filtrar a través de papel Whatman No. 41, descartando los primeros mililitros. Tomar una alícuota de 2 mL y llevar a 50 mL con el mismo disolvente. Esta solución contiene aproximadamente 10 µg/mL de principio activo SRef.

***Procedimiento:*** Realizar un barrido espectrofotométrico de ambas soluciones determinando la máxima absorbancia a alrededor de 252 nm, empleando ácido clorhídrico 0.1N como blanco de lectura.

### ***Uniformidad de contenido (85.0-115.0%)<sup>28</sup>***

#### ***Preparación de la solución de referencia:***

Pesar exactamente alrededor de 25 mg de principio activo SRef y adicionar 50 mL de HCl 0.1 N en un matraz volumétrico de 100 mL, someter a baño de ultrasonido durante 15 minutos. Aforar con el mismo disolvente y filtrar a través de papel Whatman No. 41, descartando los primeros mililitros. Tomar una alícuota de 2.0 mL y transferir a un matraz volumétrico de 50 mL y diluir a volumen con el mismo disolvente.

Esta solución contiene aproximadamente 10 µg/mL de principio activo.

---

<sup>28</sup> IMSS. Unidad de control técnico de insumos perfiles analíticos.

**Preparación de la solución de la muestra:**

Analizar 10 tabletas individualmente. Pesar cada tableta y transferir a un matraz volumétrico de 250 mL, adicionar 150 mL de HCl 0.1 N, someter a baño de ultrasonido durante 15 minutos y aforar con el mismo disolvente. Filtrar a través de papel Whatman No. 41 descartando los primeros mililitros. Tomar una alícuota de 2.0 mL y llevar a 50 mL con el mismo disolvente. Esta solución contiene aproximadamente 10 µg/mL de principio activo.

**Procedimiento:**

Determinar las absorbancias de las soluciones en celdas de una longitud de onda de 252 nm, utilizando HCl 0.1 N como blanco de ajuste.

Calcular el % de principio activo en la muestra por medio de la siguiente fórmula:

$$\% = (A_m/A_{ref}) \times (C_{ref}) \times FD$$

Donde:

$A_m / A_{ref}$  = Las absorbancias obtenidas con la preparación de la muestra y la preparación de la referencia respectivamente.

$C_{ref}$  = concentración en µg/mL de la solución de referencia.

FD = Factor de dilución de las muestras.

## ***Disolución y perfil de disolución***

***Equipo:*** Distek 2100B (acoplado a espectrofotómetro UV/VIS AT8424)

***Medio:*** 900 mL de fluido gástrico simulado sin enzimas.

***Aparato 2:*** 50 rpm.

***Tiempos de muestreo:*** 2, 5, 8, 10, 12,15, 20, 25, 30 y 45 minutos.

***Longitud de onda:*** 254 nm

### ***Preparación del medio de disolución:***

Fluido gástrico simulado sin enzima. Disolver 2.0 g de cloruro de sodio en 250 mL de agua desmineralizada, desgasificado, mezclar y agregar 7.0 mL de ácido clorhídrico. Llevar a 1000 mL con agua.

### ***Preparación de la curva de calibración:***

Construir una curva estándar que contenga 5 puntos que describan el rango en el cual se cuantifica el principio activo incluyendo la concentración 83.3 µg/mL como el 100% de principio activo.

### ***Procedimiento:***

Programar el equipo Disolutor Distek 2100B con las condiciones especificadas inicialmente. Colocar una tableta en cada vaso del disolutor con 900 mL de fluido gástrico simulado (sin enzima) y accionar el aparato durante 45 minutos a 50 RPM muestreando en los tiempos señalados anteriormente.

Determinar la absorbancia de la preparación de referencia y de la solución de la muestra a la longitud de onda de máxima absorbancia de 254 nm aproximadamente, empleando el medio de disolución como blanco de lectura. Imprimir el reporte de resultados.

#### 4.4 Validación de la valoración

##### **Linealidad 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 20.0 mg de principio activo SRef y transferir a un matraz volumétrico de 200 mL, agregar 100 mL de ácido clorhídrico 0.1N y someter a baño de ultrasonido durante 15 minutos, dejar enfriar, aforar con el mismo disolvente y mezclar. Sol patrón con 100 µg/mL. Tomar el volumen de alícuota de acuerdo con la siguiente tabla y llevar a 50 mL con el mismo disolvente, filtrar a través de papel filtro Whatman No. 41: ,

NIVEL %	VOL. ALICUOTA ml	CONCENTRACION µg/ml	No. REPLICAS
60	3	6.0	3
80	4	8.0	3
100	5	10.0	6
120	6	12.0	3
140	7	14.0	3

Tabla 14. Relación de nivel, alícuota, concentración y No. de replicas.

Leer todas las muestras a 252 nm. Registrar los resultados y calcular los valores de  $m$ ,  $b$ ,  $m_r$ ,  $b_r$ ,  $r$  y  $r^2$ .

### **Precisión del sistema**

Tomar los resultados obtenidos con el nivel al 100 % de la linealidad del sistema y calcular los valores de  $\bar{x}$ , y el C.V.

### **Linealidad del método**

Construir una curva de calibración de cantidad recuperada contra cantidad adicionada de principio activo, a los niveles 0, 60, 80, 100, 120 y 140%, mediante el método de adición de Sustancia de Referencia a placebo, de la siguiente manera:

Pesar 75 mg de placebo y transferirlo a un matraz volumétrico de 100 mL, adicionar 50 mL de ácido clorhídrico 0.1N, someter a baño de ultrasonido durante 15 minutos para disolver completamente la muestra y aforar con el mismo disolvente. Filtrar a través de papel filtro Whatman No. 41, desechando los primeros mililitros del filtrado, tomar una alícuota de 2 mL y llevar a 50 mL con el mismo disolvente.

NIVEL %	mg DE PLACEBO	mg PRINCIPIO ACTIVO	CONCENTRACION $\mu\text{g/mL}$
0	-----	-----	-----
60	75.0	15.0	6.0
80	75.0	20.0	8.0
100	75.0	25.0	10.0
120	75.0	30.0	12.0
140	75.0	35.0	14.0

Tabla 15. Relación entre mg de placebo, mg de principio activo y la concentración.

Realizar cada nivel por sextuplicado, y, si es posible al azar. Calcular los mg recuperados,  $m$ ,  $b$ ,  $r$ , y  $r^2$ .

### ***Exactitud y repetibilidad al 100%***

Emplear los resultados 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.  $\tau$ .

### ***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 %.

### ***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.

## **4.5 Validación de la disolución**

### ***Linealidad del sistema de medición***

Construir una curva de calibración de la respuesta del equipo contra la cantidad adicionada de principio activo, a los niveles 40, 60, 80, 100 y 120 %, partiendo de una solución patrón, de la siguiente forma:

Pesar el equivalente a 166.66 mg de principio activo SRef y transferir a un matraz volumétrico de 200 mL, agregar 100 mL del medio de disolución y someter a baño de ultrasonido

durante 15 minutos, dejar enfriar, aforar con el mismo disolvente y mezclar. Sol patrón con 83.33  $\mu\text{g}/\text{mL}$ . Tomar el volumen de alícuota de acuerdo con la tabla 16 y llevar al aforo con medio de disolución a un matraz de 50 mL:

NIVEL %	VOL. ALICUOTA ml	CONCENTRACION $\mu\text{g}/\text{ml}$	No. REPLICAS
40	2	33.33	3
60	3	50.00	3
80	4	66.67	6
100	5	83.33	3
120	6	100.00	3

Tabla 16. Relación de nivel, alícuota, concentración y No. de replicas.

Leer todas las muestras a 252 nm. Registrar los resultados y calcular los valores de  $m$ ,  $b$ ,  $m_r$ ,  $b_r$ ,  $r$  y  $r^2$ .

### **Precisión del sistema**

Tomar los resultados obtenidos con el nivel al 100 % de la linealidad del sistema y calcular los valores de  $\bar{x}$ , y el C.V.

### **Linealidad del método**

Construir una curva de calibración de cantidad recuperada contra cantidad adicionada de principio activo, a los niveles 0, 40, 60, 80 y 120 %, mediante el método de adición de Sustancia de Referencia a placebo, de la siguiente manera:

Pesar los mg de principio activo de acuerdo a la siguiente tabla 17, adicionar los mg de placebo y realizar las disoluciones siguiendo el procedimiento de disolución:

NIVEL %	mg DE PLACEBO	mg PRINCIPIO ACTIVO	CONCENTRACION $\mu\text{g/mL}$
0	----	----	----
40	225.0	30.00	33.33
60	225.0	45.00	50.00
80	225.0	60.00	66.67
100	225.0	75.00	83.33
120	225.0	100.00	100.00

Tabla 17. Relación entre mg de placebo, mg de principio activo y la concentración.

Realizar cada nivel por sextuplicado, y, si es posible al azar. Calcular los mg recuperados,  $m$ ,  $b$ ,  $r$ , y  $r^2$ .

### **Exactitud y repetibilidad al 100%**

Emplear los resultados 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.  $\tau$ .

### **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%.

### **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.



#### **4.6 Pruebas de lotes piloto para estabilidad**

Una vez obtenida la fórmula que cumple con las especificaciones de control en proceso, pruebas químicas y perfil de disolución se procede a realizar 3 lotes para estabilidad acelerada, con la finalidad de observar si el material de envase y empaque afecta la estabilidad del principio activo. De esta manera se evalúa si el material de envase y empaque es el adecuado o se requiere otro.

# Capítulo 5

## 5. RESULTADOS Y DISCUSIÓN DE RESULTADOS

### 5.1 Estudios de preformulación

#### Control físico de las características del principio activo

Los ensayos básicos de control físico se realizan para comprobar la autenticidad de la materia prima utilizada para el desarrollo de la formulación. Aún cuando ésta es previamente analizada por el departamento de control de calidad se tiene la precaución de realizar una comprobación física de la materia prima.

Los resultados se presentan en la tabla 18.

Determinación	Especificación	Resultado
1. Descripción	Polvo fino de color blanco, inodoro, ligero sabor amargo, libre de partículas extrañas.	Cumple
2. Solubilidad	Prácticamente insoluble en agua, ligeramente soluble en diclorometano, soluble en éter, ligeramente soluble en alcohol y soluble en ácido diluido.	Cumple
3. Punto de fusión	118-122 °C	(119 °C) Cumple

Tabla 18. Determinaciones realizadas al principio activo.

#### 5.1.2 Estabilidad y compatibilidad del principio activo

Dentro de la revisión para el desarrollo uno de los datos más importantes es la degradación del principio activo en presencia de luz ya que es fotosensible. Esta reacción se cataliza al incrementar la temperatura. Por otro lado, no se encontró degradación del principio activo al someterlo con agentes ácidos (HCl 6N), alcalinos (NaOH 6N) y oxidantes (H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>).

La compatibilidad del principio activo con excipientes es muy importante por que nos da pauta para elegir posibles alternativas al momento de formular, se encontró que el principio activo es compatible con las siguientes materias primas:

Celulosa Microcristalina

Almidón de Maíz

Fosfato de calcio

Estearato de Magnesio

Poliplasdone

Lactosa

Croscarmelosa Sódica

Almidón Glicolato de Sodio

Polividona

Starch 1500

Ácido Esteárico

Hidroxipropiletilcelulosa

Manitol

Laurel Sulfato de Sodio

Talco

### ***5.1.1 Reología del principio activo***

La reología del principio activo se presenta en la tabla 19.

<b>Parámetro reológico</b>	<b>Resultado</b>
1. Densidad aparente	0.329 g/mL
2. Densidad compactada	0.411 g/mL
3. Índice de Carr	19.99%
4. Índice de Hausner	1.24
5. Velocidad de flujo	Polvo Cohesivo
6. Ángulo de reposo	Polvo Cohesivo

*Tabla 19. Resultados de las pruebas reológicas.*

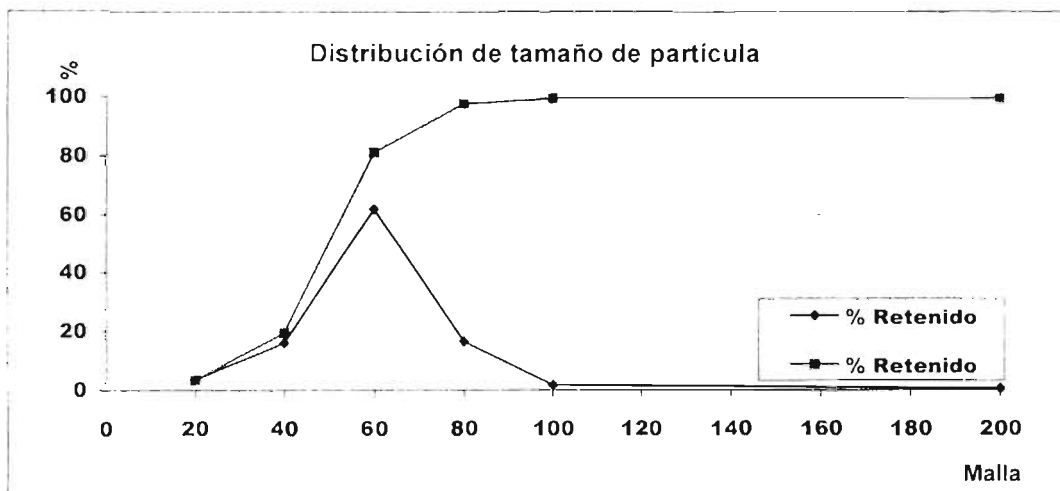
El principio activo presenta características cohesivas por lo que el flujo del polvo es nulo, debido a esta característica en el desarrollo de la fórmula se decidió que el método de fabricación fuese por granulación vía húmeda, mediante este método aseguramos que la característica de polvo cohesivo va a cambiar formándose un granulado con buen flujo. Otro punto importante es la compresión, el granulado debe ser lo suficientemente elástico para permitir una deformación de las partículas que lo constituyen para asegurar así un buen tableteo.

La distribución de tamaño de partícula es una prueba importante debido a la relación que guarda con la disolución, si se tiene un tamaño de partícula pequeño y el principio activo es un fármaco prácticamente insoluble en agua esto favorecerá su disolución, al presentar una mayor área superficial con el medio de disolución la suspensión del fármaco aumenta ya que se reduce su interacción hidrofóbica.

Los resultados obtenidos al realizar la distribución de tamaño de partícula se pueden observar en la Tabla 20. Los datos obtenidos se muestran en el Gráfica I.

<b>Distribución de tamaño de partícula del principio activo</b>			
<b>Malla</b>	<b>Abertura (<math>\mu\text{g}</math>)</b>	<b>% Retenido</b>	<b>% Retenido Acumulado</b>
20	850	3.5	3.5
40	425	15.9	19.4
60	250	61.7	81.1
80	180	16.5	97.6
100	150	1.8	99.4
200	75	0.5	99.9
Plato	---	0.1	100.0

Tabla 20. Resultado de la determinación de tamaño de partícula.



Gráfica I. Distribución del tamaño de partícula del principio activo.

## 5.2 Estudios de formulación

Este tipo de estudios es útil para determinar la formulación con la que se fabricaron los lotes de estabilidad y saber de cuál se partirá para realizar la optimización de la formulación. La formulación se presenta en la tabla 21.

Componente	Cantidad (%)
Principio activo	25.0
Diluyente 1	59.0
Diluyente 2	10.0
Aglutinante 1	2.0
Desintegrante	3.0
Lubricante	1.0
Total de Sólidos	100.0

*Tabla 21. Formulación inicial.*

### **5.2.1 Lotes de Prueba**

Durante la fabricación de cada uno de los lotes se realizaron tanto la reología del granulado (tabla 22) como los controles durante el proceso de fabricación (tabla 23).

<b><i>Evaluación de las características reológicas de los granulados</i></b>						
Parámetro reológico	Lote A	Lote B	Lote C	Lote D	Lote E	Lote F
1. Densidad aparente	0.62 g/mL	0.57 g/mL	0.58 g/mL	0.57 g/mL	0.57 g/mL	0.58 g/mL
2. Densidad compactada	0.66 g/mL	0.64 g/mL	0.61 g/mL	0.63 g/mL	0.63 g/mL	0.61 g/mL
3. Índice de Carr	5.52 %	10.00 %	5.00 %	9.80 %	9.95 %	9.68 %
4. Índice de Hausner	1.05	1.11	1.05	1.11	1.11	1.10
5. Velocidad de flujo	10.24 g/s	9.24 g/s	10.26 g/s	9.96 g/s	9.19 g/s	8.98 g/s
6. Ángulo de reposo	25.57	22.81	23.02	23.75	24.67	24.65

*Tabla 22. Resultados de la evaluación reológica de los granulados.*

Dado que el principio activo presenta propiedades cohesivas es de suma importancia evaluar las propiedades reológicas del granulado que lo constituye, de esta manera se sabe si se encuentra bien aglomerado el principio activo, teniendo un efecto directo sobre el flujo del granulado en la tolva de alimentación en la tableteadora, así como la compresibilidad y compactabilidad que pueda tener el polvo en la máquina.

En el caso de la **densidad aparente**, esta ayuda en la elección de excipientes ya que la distribución de las densidades de los diferentes componentes en una mezcla, junto con la distribución de tamaño de partícula, es una de las principales características que causan segregación de mezclas, fenómeno que representa la mayor causa de fluctuaciones o variaciones en la homogeneidad o uniformidad de contenido en la mezcla. También sirve para tener una referencia en el caso de la elección del equipo a utilizar debido que se puede saber si un equipo va a tener la capacidad de alojar al polvo durante el proceso de mezclado, granulación o lubricación, sobre todo en la etapa de transferencia de tecnología, antes de realizar el escalamiento. Como se observa la cantidad del principio activo es del 25 % por lo que aún tiene efecto sobre las propiedades reológicas del granulado resultante, los datos de los diferentes lotes no difieren mucho entre sí, lo que implica la fabricación de granulados con similares características granulométricas. Las variaciones se pueden deber a la utilización de cantidades mayores de aglutinante lo que haría al granulo mucho más duro y denso.

La **densidad compactada** está influenciada por el tamaño y la forma de las partículas debido a que estas propiedades determinan los espacios que existirán entre ellas, sirve para dar una idea del flujo del polvo. En el caso de los lotes A, B y C se observa una pequeña variación de este parámetro debido al incremento de la cantidad de aglutinante que hace menos poroso el granulado y hace que se compacte mejor. En el caso de los lotes D, E y F no se observa una tendencia lógica sobre todo en el último lote F, debido al proceso de granulación.



En cuanto al **índice de Carr** siendo una relación empírica entre la densidad compactada y la densidad aparente del polvo, da un parámetro para inferir el flujo. En todos los lotes se observa un índice de Carr entre 5 y 15 % lo que implica un flujo excelente.

El **índice de Hausner** también es una relación empírica para inferir el flujo del polvo. Valores < 1.25 son indicativos de buen flujo. En este caso todos los lotes presentan un valor menor a 1.25.

La **velocidad de flujo** a través de un orificio depende del diámetro del orificio y de la longitud del brazo del embudo, por eso se utilizó el mismo embudo. Los datos obtenidos para cada uno de los lotes muestran que hay un buen flujo.

El **ángulo de reposo** es una medida relativa de la fricción y cohesión de las partículas en el polvo. Entre mayor sea la fuerza cohesiva entre las partículas mayor será este ángulo. De acuerdo a los resultados obtenidos por los lotes fabricados todos tienen un ángulo de reposo  $\leq$  25, lo que asegura un excelente flujo.

Observando que el polvo cumple con las características reológicas se comprimieron los lotes.

<b>Evaluación de los controles del proceso</b>							
Prueba	Innovador	Lote A	Lote B	Lote C	Lote D	Lote E	Lote F
1. Peso promedio	305.84 mg	298.96 mg	306.56 mg	301.56 mg	302.11 mg	304.01 mg	302.65 mg
2. Dureza	5.85 Kp	5.98 Kp	6.12 Kp	6.32 Kp	6.23 Kp	5.94 Kp	6.21 Kp
3. Friabilidad	0.37 %	0.21 %	0.25 %	0.17 %	0.19 %	0.21 %	0.12 %
4. Tiempo de desintegración	5.15 min	4.37 min	5.52 min	7.19 min	6.29 min	7.18 min	9.06 min

Tabla 23. Resultados de la evaluación de los controles del proceso.

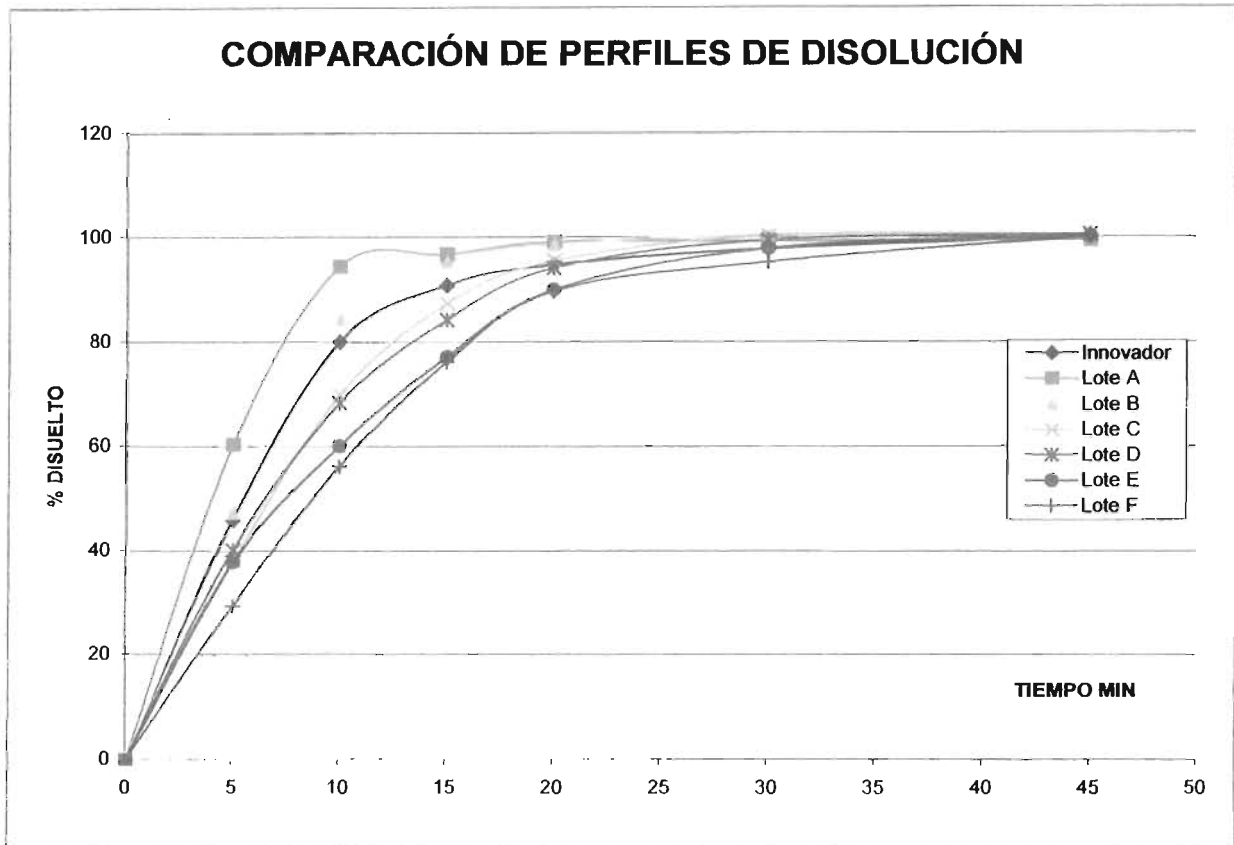
Cuando se ajusta el perfil de disolución, las especificaciones las dicta el producto innovador, el peso es de 300 +/- 5%, la dureza de 5-9 Kps, la friabilidad < 1% y el tiempo de desintegración < 15 min. El dato más relevante es el tiempo de desintegración debido a que permite tener una idea del mecanismo de desintegración así como del tiempo. Realizando una buena observación de estos datos se pueden obtener buenos perfiles de disolución. Como se observa todos cumplen con las especificaciones planteadas y pueden ser evaluados sus perfiles de disolución.

### 5.2.2 Perfiles de disolución de los lotes prueba

En cuanto a los resultados de los perfiles de disolución correspondientes a los lotes propuestos se presentan en la Tabla 24 y Gráfica II.

<b>% DISUELTO</b>													
Tiempo (min)	Innovador 75 mg	Lote A	CV (%)	Lote B	CV (%)	Lote C	CV (%)	Lote D	CV (%)	Lote E	CV (%)	Lote F	CV (%)
5	45.8	60.4	18.5	47.3	8.4	37.9	18.8	40.15	16.8	37.7	19.6	29.31	13.0
10	80.0	94.5	8.1	84.4	4.9	69.9	3.5	68.36	5.7	60.13	7.7	56.12	5.5
15	90.8	96.8	0.9	95.4	2.1	87.4	4.1	84.23	0.8	77.2	1.2	76.2	2.3
20	94.7	99.2	2.0	98.7	1.2	95.6	4.9	94.2	1.1	90.04	2.6	89.8	2.6
30	97.8	99.3	2.5	100.4	0.9	100.3	5.1	99.5	1.1	97.9	2.8	95.3	2.6
45	100.0	99.4	2.5	100.8	0.9	100.5	5.2	100.5	1.1	100.19	2.7	100.13	2.5
Factor de Similitud	----	<b>52.3</b>	---	<b>71.2</b>	---	<b>63.0</b>	---	<b>60.7</b>	---	<b>48.6</b>	---	<b>43.5</b>	---

Tabla 24. Resultados de los perfiles de disolución para los lotes A, B, C, D, E y F.



Gráfica II. Resultados de los perfiles de disolución para los lotes A, B, C, D, E y F.

En la tabla 24 se condensaron los resultados para un mejor marco de comparación, sin embargo como se planteaba en la metodología lo primero que se realizó fue el lote A que trata de reproducir la formulación original.

Como se observa en la Gráfica II existe una liberación rápida del principio activo en comparación con el producto innovador debido a las cantidades de aglutinante 2 % y de desintegrante 3 %, en este caso la acción de la croscarmelosa de sodio es eficiente ya que a una concentración relativamente baja ejerce su efecto teniendo un excelente tiempo de desintegración y promoviendo la liberación del principio activo.

Es interesante observar que aún siendo el principio activo poco soluble en agua, se disuelve perfectamente en el medio de disolución, esto puede deberse al carácter ácido de la molécula lo que favorece su solubilización en el medio de disolución, formado por HCl y NaCl, así como a la utilización de excipientes como la polividona y la lactosa que permiten una mejor humectación e integración al medio de disolución.

En cuanto a la disolución > 85% en menos de 15 minutos implica una liberación bastante rápida del fármaco en el medio de disolución que de acuerdo a la NOM-177-SSA1-1998 no tendría sentido realizar el perfil de disolución y calcular el factor de similitud por que rápidamente se esta disolviendo el fármaco y se pudo haber enviado a realizar las pruebas de bioequivalencia, sin embargo, se opto por seguir utilizándolo porque el perfil de disolución es una prueba bastante sensible a cualquier cambio en el proceso de fabricación y en el nos podemos dar cuenta de alguna alteración en la manufactura, entonces podríamos utilizarlo como un método rutinario de control de calidad en caso de que el producto demostrara bioequivalencia.

Al caracterizar perfectamente cada una de las partes que componen el perfil de disolución se tiene una referencia clara suficiente para partir como base hacia la optimización del perfil de disolución por parte del medicamento de prueba, esta etapa es crucial debido a que es el punto de partida. Por lo que resulta de suma importancia validar el método de disolución, para tener certeza de que los resultados obtenidos únicamente se deban a los cambios propuestos en la formulación y no a factores del método de disolución. Una herramienta estadística es el coeficiente de variación (CV) que nos indica la dispersión que existe entre los resultados de los 6 vasos que se muestrean, observando que se encuentran por debajo del 20 % se concluye que no existe variación significativa entre las tabletas de cada uno de los vasos.

Una vez conocido el lote A entonces se planeó cuáles eran las alternativas para obtener un factor de similitud  $f_2$  por lo menos de 70, realmente no se está muy lejos ya que se tiene un

factor de similitud  $f_2$  de 52, lo que implica realizar ligeras modificaciones para mejorarlo, se propusieron dos alternativas: una es aumentar la cantidad de aglutinante presente en la formulación en dos niveles (Lote B 3% y Lote C 5%). Otra alternativa es utilizar un aglutinante de una mayor viscosidad para favorecer la retención del principio activo en la matriz del granulado, se evaluó a tres niveles variando la cantidad adicionada por lote (Lote D 2 %, Lote E 3 % y Lote F 5%).

En cuanto a los resultados obtenidos para cada uno de estos lotes, también presentes en la tabla V y la gráfica II, se puede observar que el lote B presenta un factor de similitud de 71, lo que implica haber alcanzado el objetivo planteado. Esto se debió a la utilización de una mayor concentración de aglutinante lo que favoreció la retención del principio activo, al utilizar una cantidad de aglutinante de 5 % (lote C) esta retención del principio activo en la matriz del gránulo fue mucho mayor lo cual era lógico por el mayor poder enlazante del aglutinante.

En cuanto a los lotes D, E y F también se tuvieron resultados satisfactorios, siendo los factores de similitud de 60, 48 y 43 respectivamente se puede advertir que utilizando una cantidad más baja de este aglutinante se podría aumentar la liberación del principio activo y con ello mejorar el factor de similitud; sin embargo al ya tener un resultado favorable que cumple con el objetivo planteado no se requiere hacer más ensayos.

Partiendo de una formulación base se obtuvo un granulado con buena consistencia, se logró comprimirlo sin ninguna dificultad, al realizarse el análisis del perfil de disolución se obtuvo que el principio activo se liberaba rápidamente lo que hacía que al calcular el factor de similitud este fuera de 52, que resultaba bastante bueno, pero se requería asegurar que no fuese a bajar durante el escalamiento de la formulación por lo que se decidió ajustarlo un poco más proponiéndose dos opciones: A) Incrementar la cantidad de aglutinante en la formula lo que dio un mejor ajuste a un nivel de 3.0 % con un factor de similitud  $f_2$  de 71.2 y B) Cambiar a otro aglutinante que no dio un buen ajuste.

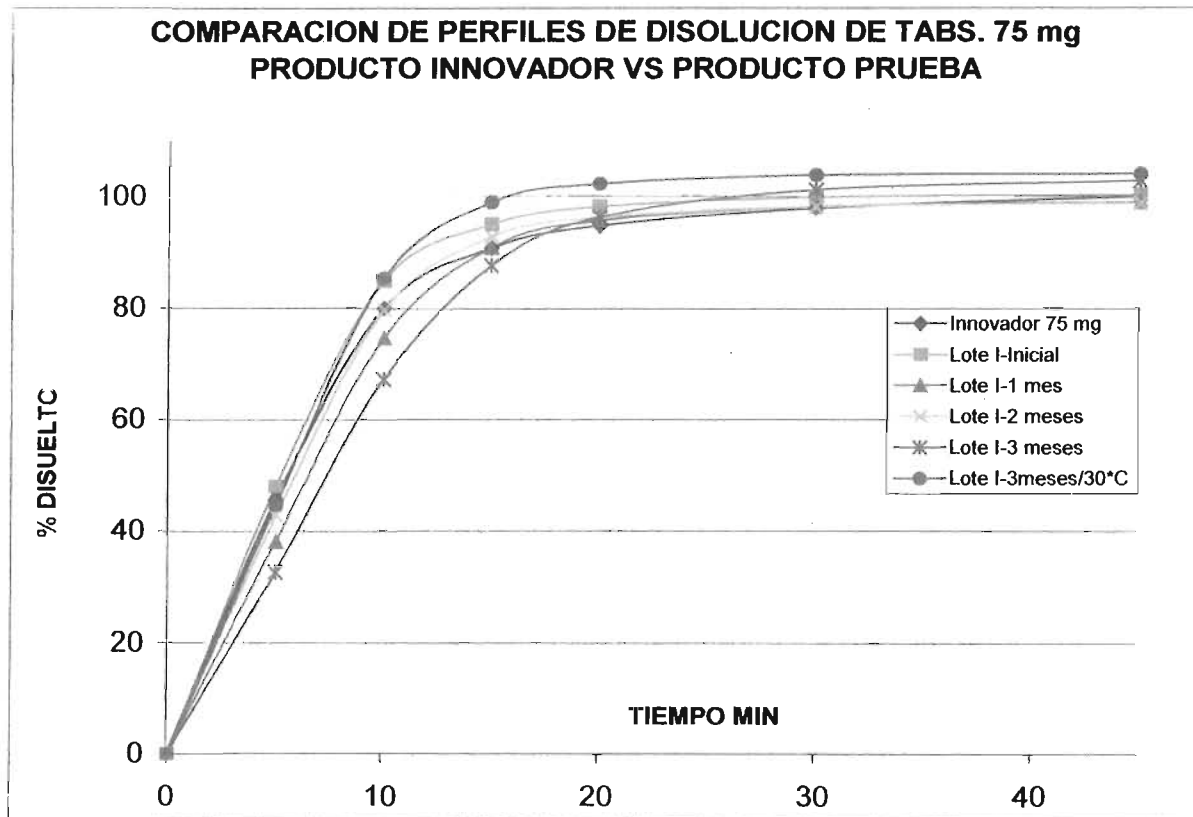
### 5.2.3 Lotes para estudio de estabilidad acelerada estabilidad acelerada y perfiles de disolución

Con los resultados anteriores se procedió a fabricar 3 lotes piloto para la evaluación de los estudios de estabilidad acelerada. Se toma como base la formulación B. En las tablas VIII, IX y X se presentan los resultados de los perfiles de disolución correspondientes a los tres lotes fabricados, además se presentan las graficas de los perfiles de disolución en las graficas III, IV y V.

#### Lote I

<b>% DISUELTO</b>											
Tiempo (min)	Innovador 75 mg	Lote I Inicial	CV (%)	Lote I 1er Mes 30°C	CV (%)	Lote I 2do Mes 30°C	CV (%)	Lote I 3er Mes 40°C/ 75% HR	CV (%)	Lote I 3er Mes 30°C	CV (%)
5	45.8	48.2	13.1	38.3	13.1	42.9	15.4	32.8	22.7	44.9	18.1
10	80.0	84.9	5.9	74.4	5.9	79.7	4.7	67.3	10.6	85.3	6.1
15	90.8	95.0	2.0	90.9	2.0	92.8	1.9	87.7	5.2	98.9	4.9
20	94.7	98.2	2.7	95.7	2.7	96.3	2.0	96.3	5.8	102.2	3.4
30	97.8	99.8	3.1	98.2	3.1	98.2	2.1	101.1	6.3	103.7	2.3
45	100.0	100.3	3.3	99.0	3.3	98.8	2.1	102.8	6.3	104.0	2.5
Factor de Similitud	----	<b>71.2</b>	---	<b>68.2</b>	---	<b>84.9</b>	---	<b>53.6</b>	---	<b>60.6</b>	---

Tabla 25. Resultados de los estudios de estabilidad acelerada para el lote I.



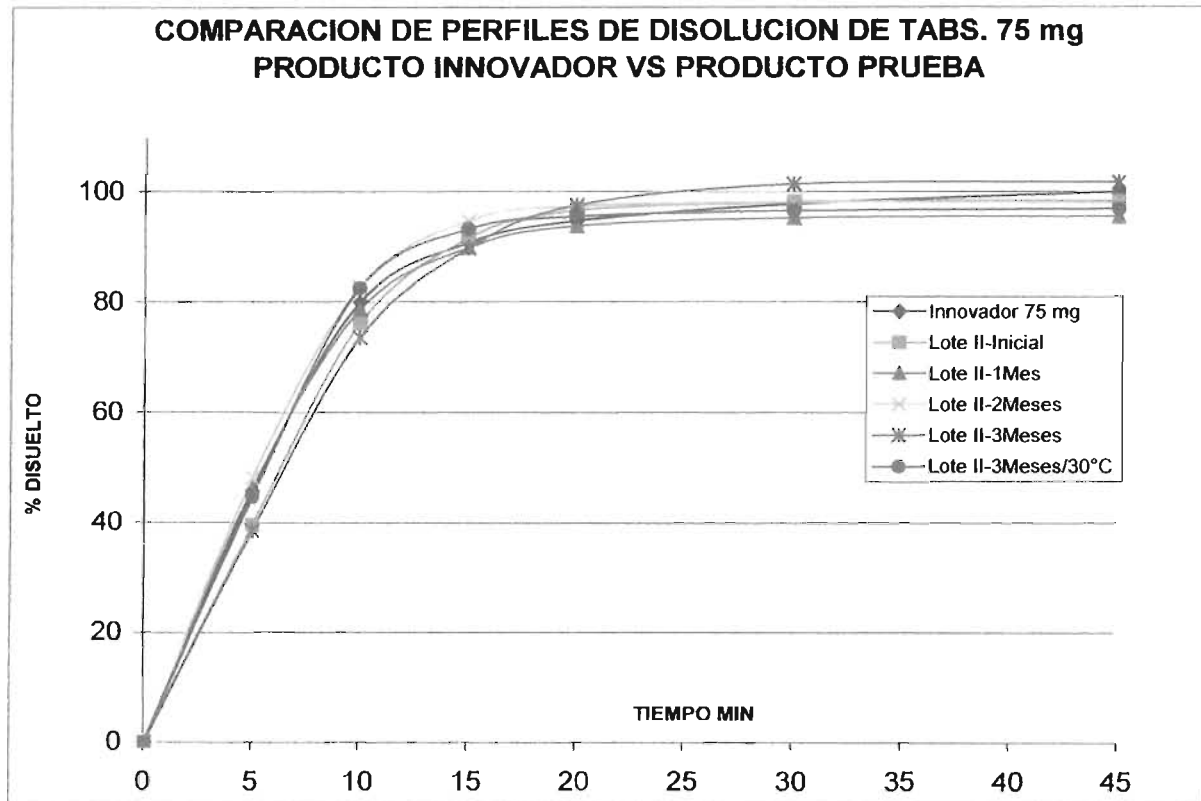
Gráfica III. Resultados de los lotes de estabilidad para el lote I.

**Lote II**

<b>% DISUELTO</b>											
Tiempo (min)	Innovador 75 mg	Lote II Inicial	CV (%)	Lote II 1er Mes 30°C	CV (%)	Lote II 2o Mes 30°C	CV (%)	Lote II 3er Mes 40°C/ 75% HR 30°C	CV (%)	Lote II 3er Mes 30°C	CV (%)
5	45.8	39.6	19.6	46.4	15.8	48.2	13.1	38.5	29.0	44.8	18.8
10	80.0	76.2	7.5	78.7	3.5	82.9	7.2	73.6	13.8	82.7	3.5
15	90.8	91.7	2.1	90.0	2.0	94.8	1.2	89.9	3.5	93.3	4.1
20	94.7	96.7	2.7	93.9	4.3	97.5	2.2	97.6	3.0	95.6	4.9
30	97.8	98.2	2.8	95.3	2.4	98.2	2.7	101.4	4.3	96.6	5.1
45	100.0	98.4	2.6	95.6	2.6	98.2	2.9	101.8	4.4	97.0	5.2
Factor de Similitud	----	<b>87.8</b>	---	<b>87.3</b>	---	<b>76.7</b>	---	<b>65.4</b>	---	<b>84.0</b>	---

Tabla 26. Resultados de los estudios de estabilidad para el lote II.



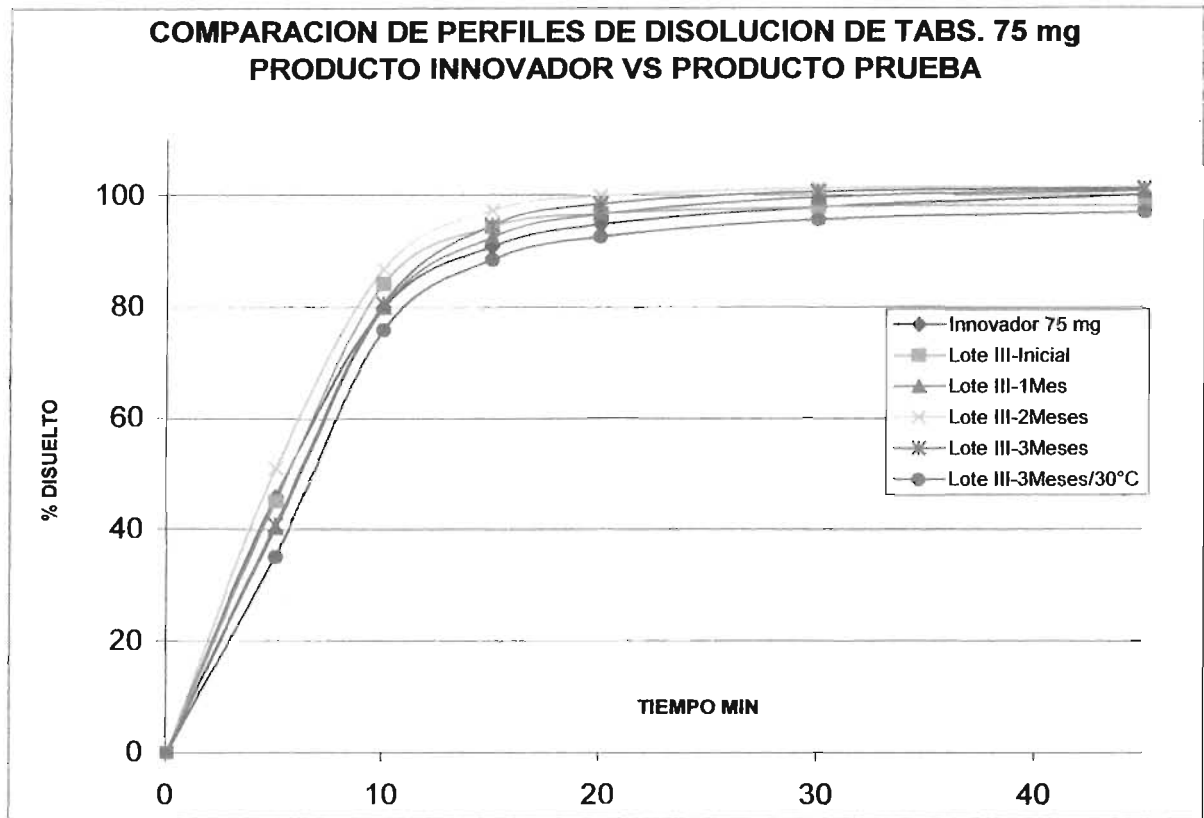


Gráfica IV. Resultados de los estudios de estabilidad para el lote II.

**Lote III**

<b>% DISUELTO</b>											
Tiempo (min)	Innovador 75 mg	Lote III Inicial 30°C	CV (%)	Lote III 1er Mes 30°C	CV (%)	Lote III 2do Mes 30°C	CV (%)	Lote III 3er Mes 40°C/75 % HR	CV (%)	Lote III 3er Mes 30°C	CV (%)
5	45.8	45.1	16.8	40.3	13.1	50.9	15.4	40.8	12.6	35.1	22.7
10	80.0	84.2	5.7	80.0	5.9	86.8	4.7	80.6	7.3	75.9	10.6
15	90.8	94.4	0.8	92.5	2.0	97.3	1.9	94.9	2.6	88.5	5.2
20	94.7	96.8	1.1	96.7	2.7	99.9	2.0	98.5	2.3	92.6	5.8
30	97.8	97.9	1.1	99.6	3.1	101.2	2.1	100.6	2.0	95.6	6.3
45	100.0	98.2	1.1	100.8	3.3	101.5	2.1	101.1	2.0	97.0	6.3
Factor de Similitud	----	<b>75.4</b>	---	<b>76.1</b>	---	<b>62.6</b>	---	<b>71.5</b>	---	<b>62.9</b>	---

*Tabla 27. Resultados de los estudios de estabilidad para el lote III.*



*Gráfica V. Resultados de los estudios de estabilidad para el lote III.*

Como puede observarse en los tres lotes fabricados para los estudios de estabilidad acelerada no se observan cambios significativos en cuanto a los perfiles de disolución obtenidos para cada una de las diferentes condiciones establecidas en la NOM-073 SSA1-1993, siendo el perfil de disolución una evaluación multipuntual conociendo el valor de  $Q = 80$ , todos los lotes cumplen con la especificación de disolución, el blister de PVC-Aluminio no tiene un efecto significativo sobre los perfiles de disolución obtenidos. En cuanto a los coeficientes de variación se observa, para los 3 lotes resultados con bastante dispersión alcanzando para algunas condiciones coeficientes de más 20 % debido a las condiciones a que fueron sometidas las tabletas y como se fabrico en una maquina rotativa Marquet de 12 estaciones, provoca variaciones en cuanto al peso y la dureza que se refleja en el muestreo.

### 5.3 Validación de la valoración

A continuación se presentan los resultados obtenidos durante la validación del método de validación, con lo que se obtiene evidencia de que método de análisis se comporta consistentemente.

#### Linealidad del sistema

NIVEL %	CONCENTRACIÓN $\mu\text{g/mL}$	REPLICA No	RESPUESTA ABC (Y)	PROMEDIO $\bar{y}$	DESV. STD. $\delta$	C.V. %
60	6.0	1	0.34521	0.3460	0.010	0.357
		2	0.34762			
		3	0.34593			
80	8.0	1	0.46256	0.4642	0.020	0.429
		2	0.46644			
		3	0.46371			
100	10.0	1	0.57675	0.5770	0.017	0.300
		2	0.57880			
		3	0.57645			
		4	0.57742			
		5	0.57407			
		6	0.57863			
120	12.0	1	0.70279	0.7026	0.014	0.201
		2	0.70389			
		3	0.70108			
140	14.0	1	0.81303	0.8129	0.020	0.025
		2	0.81263			
		3	0.81291			
	$b = -0.0048$ $b_r = 0.0083$	$m = 0.0586$ $m_r = 1.009$	$r = 0.9999$ $r^2 = 0.9998$			

Tabla 28. Resultados de la linealidad de sistema de valoración

El sistema de medición es lineal

## Precisión del sistema

REPLICA No	RESPUESTA ABC
1	0.57675
2	0.57880
3	0.57645
4	0.57742
5	0.57407
6	0.57863
$\bar{X} = 0.57675$ $\delta = 0.017$ C.V. = 0.300	

Tabla 29. Resultados de la precisión del sistema de valoración

El sistema de medición es preciso.

### Linealidad del método

NIVEL %	REPLICA No	CANTIDAD ADICIONADA mg (X)	CANTIDAD RECUPERADA mg (Y)	% RECUPERADO	$\bar{X}$	$\bar{Y}$	$\delta$	C.V. %
60	1	15.2	15.33	99.97	15.17	15.08	0.22	1.46
	2	15.0	14.78	98.53				
	3	15.1	15.22	100.78				
	4	15.1	15.05	99.67				
	5	15.4	15.24	98.98				
	6	15.0	14.87	98.14				
80	1	20.1	20.01	99.56	20.22	20.07	0.21	1.02
	2	20.2	20.35	100.74				
	3	20.3	20.12	99.10				
	4	20.1	19.78	98.41				
	5	20.2	20.07	99.36				
	6	20.4	20.01	98.08				
100	1	25.3	25.40	100.39	25.22	25.24	0.13	0.50
	2	25.3	25.29	99.95				
	3	25.1	25.22	100.46				
	4	25.3	25.22	99.14				
	5	25.1	25.02	99.70				
	6	25.2	25.29	100.34				
120	1	30.8	30.52	99.09	30.40	30.31	0.26	0.84
	2	30.6	30.51	99.70				
	3	30.5	30.52	100.08				
	4	30.2	30.27	100.24				
	5	30.0	30.12	100.41				
	6	30.3	29.91	98.70				
140	1	35.2	35.68	101.36	35.13	35.61	0.18	0.51
	2	35.2	35.74	101.53				
	3	35.3	35.62	100.90				
	4	35.1	35.61	101.46				
	5	35.0	35.26	100.74				
	6	35.0	35.75	102.14				
		b=-0.563	m= 1024		r=0.9998	r <sup>2</sup> =0.9995		

Tabla 30. Resultados de la linealidad del método de valoración

El método es lineal

**Exactitud del método al 100 %**

% RECUPERADO PRINCIPIO ACTIVO	$\bar{X}$	$\delta$	C.V. (%)
99.57			
98.53			
100.78			
99.67			
98.98			
98.14			
99.56			
100.74			
99.10			
98.41			
99.36			
98.08			
100.39			
99.95	99.04	1.005	1.006
100.46			
99.14			
99.70			
100.08			
100.24			
100.41			
98.70			
101.36			
101.53			
100.90			
101.46			
100.74			
102.14			

*Tabla 31. Resultados de la exactitud del método de valoración*

El sistema de medición es exacto al 100 % para el principio activo

### Especificidad del método

REPLICA No	RESPUESTA ABC
1	0.0
2	0.0
3	0.0
4	0.0
5	0.0
6	0.0
$\bar{X} = 0.0$ $\delta = 0.0$	

Tabla 32. Resultados de la especificidad del método de valoración.

El sistema de medición es específico

### Reproducibilidad del método

Los resultados están dados en % RECUPERADOS

		ANALISTA	
		1	2
D I A	1	99.69	100.86
		100.65	99.35
	2	99.18	100.19
99.07		100.45	
99.07		99.98	
		99.47	99.58
$\bar{X} = 99.80 \%$ $\delta = 0.6116$ C.V. = 0.61 %			

Tabla 33. Resultados de la reproducibilidad del método de valoración.



<b>TABLA DE ANALISIS DE VARIANZA</b>					
FUENTE DE VARIACIÓN	GRADOS DE LIBERTAD	SUMA DE CUADRADOS	MEDIA DE CUADRADOS	F calculada	F tablas
ANALISTA	1	0.86	0.86	2.87	18.51
DÍA/ANALISTA	2	0.56	0.3	0.88	4.46
ERROR	8	2.73	0.34	----	-----

*Tabla 34. Análisis de varianza de los resultados de reproducibilidad del método de valoración*

El analista no presenta efecto sobre la valoración, no existe efecto de los días para un analista en la valoración.

## 5.4 Validación de la disolución

### Linealidad del sistema

NIVEL %	CONCENTRACIÓN μg/mL	REPLICA No	RESPUESTA ABC (Y)	PROMEDIO $\bar{y}$	DESV. STD. δ	C.V. %
40	33.33	1	0.18407	0.18271	0.00123	0.674
		2	0.18242			
		3	0.18166			
60	50.00	1	0.28018	0.28159	0.00195	0.695
		2	0.28383			
		3	0.28078			
80	66.70	1	0.37489	0.37444	0.00293	0.782
		2	0.37131			
		3	0.37712			
100	83.33	1	0.46373	0.46622	0.00230	0.490
		2	0.46904			
		3	0.46715			
		4	0.46852			
		5	0.46437			
		6	0.46451			
120	100.00	1	0.56265	0.56242	0.00901	0.160
		2	0.56319			
		3	0.56143			
	b=-0.0042 b <sub>r</sub> =0.0111	m= 0.0057 m <sub>r</sub> =1.0111	r=0.9999 r <sup>2</sup> =0.9998			

Tabla 35. Resultados de la linealidad del sistema de disolución.

El sistema de medición es lineal

## Precisión del sistema

REPLICA No	RESPUESTA ABC
1	0.46622
2	0.46904
3	0.46715
4	0.46852
5	0.46437
6	0.46451
$\bar{X} = 0.46622$ $\delta = 0.00230$ C.V. = 0.49 %	

Tabla 36. Resultados de la precisión del sistema de disolución.

El sistema de medición es preciso.

### Linealidad del método

NIVEL %	REPLICA No	CANTIDAD ADICIONADA mg	CANTIDAD RECUPERADA mg	% RECUPERADO	$\bar{X}$	$\bar{Y}$	$\delta$	C.V. %
40	1	30.8	30.4	98.6	30.6	29.8	0.62	2.0
	2	30.9	30.2	97.7				
	3	30.5	30.2	99.0				
	4	30.7	28.7	93.6				
	5	30.2	29.6	98.0				
	6	30.4	29.9	98.4				
60	1	45.6	44.7	98.0	45.5	44.4	0.48	1.0
	2	45.5	44.6	98.0				
	3	45.4	44.1	97.1				
	4	45.5	43.8	96.2				
	5	45.4	45.1	99.2				
	6	45.4	44.1	97.1				
80	1	60.0	56.9	94.9	60.2	58.9	1.14	1.9
	2	60.0	58.8	98.0				
	3	60.4	59.5	98.5				
	4	60.3	59.5	98.7				
	5	60.2	60.1	99.9				
	6	60.3	58.3	96.7				
100	1	75.2	71.2	94.6	75.2	73.6	1.38	1.8
	2	75.3	74.7	99.2				
	3	75.3	74.4	98.8				
	4	75.1	73.5	97.9				
	5	75.1	73.1	97.3				
	6	75.0	74.9	99.9				
120	1	90.1	88.7	98.2	90.2	88.7	1.34	1.5
	2	90.5	90.8	100.3				
	3	90.1	86.6	96.1				
	4	90.2	89.0	98.7				
	5	90.1	88.7	98.4				
	6	90.0	88.4	98.2				
		b=-0.4906	m= 0.9872		r=0.9999	r <sup>2</sup> =0.9999		

Tabla 37. Resultados de la linealidad del método de disolución

El método es lineal

**Exactitud del método**

% RECUPERADO PRINCIPIO ACTIVO	$\bar{X}$	$\delta$	C.V. (%)
98.6			
97.7			
99.0			
93.6			
98.0			
98.0			
97.1			
96.2			
99.2			
97.1			
94.9			
98.0			
98.5	97.84	1.5484	1.58
98.7			
99.9			
96.7			
94.6			
99.2			
98.8			
97.9			
97.3			
99.9			
98.2			
100.3			
96.1			
98.7			
98.4			
98.2			

Tabla 38. Resultados de la exactitud del método de disolución.

El sistema de medición es exacto al 100 % para el principio activo

### Especificidad del método

REPLICA No	RESPUESTA ABC
1	0.0
2	0.0
3	0.0
4	0.0
5	0.0
6	0.0
$\bar{X} = 0.0$ $\delta = 0.0$	

Tabla 39. Resultados de la especificidad del método de disolución.

El sistema de medición es específico

## Reproducibilidad del método

Los resultados están dados en % RECUPERADOS

		ANALISTA		
		1	2	
D I A	1	99.4	102.4	
		101.0	101.5	
		102.2	97.5	
		101.7	102.7	
		104.2	100.3	
		104.3	101.5	
	2	100.1	99.5	
		104.8	98.3	
		104.2	97.8	
		103.3	99.6	
		103.8	99.5	
		100.9	102.2	
	$\bar{X} = 102.49 \%$ $\delta = 1.85$ C.V. = 1.80 %			

Tabla 40. Resultados de la reproducibilidad del método de disolución.

TABLA DE ANALISIS DE VARIANZA					
FUENTE DE VARIACIÓN	GRADOS DE LIBERTAD	SUMA DE CUADRADOS	MEDIA DE CUADRADOS	F calculada	F tablas
ANALISTA	1	1.08	1.08	0.06	18.51
DIÁ/ANALISTA	2	37.31	18.66	2.23	4.46
ERROR	8	66.93	8.37	----	-----

Tabla 41. Análisis de varianza de los resultados de la reproducibilidad del método de disolución.

El analista no presenta efecto sobre la disolución, no existe efecto de los días para un analista en la disolución.

## 5.5 Análisis físico y químico de las tabletas de los lotes para estudio de estabilidad acelerada

Siendo un requisito indispensable la realización de determinaciones como: descripción, peso promedio, variación de peso, uniformidad de contenido, disolución, valoración, hermeticidad. Para tener un control de calidad de las tabletas se realizaron estas determinaciones en los tres lotes de estabilidad, Tabla 42.

<b>Control farmacéutico de las tabletas de los lotes de estabilidad acelerada</b>				
Determinación	Especificación	Resultado		
		Lote I	Lote II	Lote III
1.Descripción	Tabletas blancas, ranuradas en una de sus caras, libres de fracturas y partículas extrañas.	Cumple	Cumple	Cumple
2.Peso promedio	300.0 mg/tableta +/- 5%	302.3 mg/tableta	298.6 mg/tableta	297.7 mg/tableta
3.Variación de peso	285.0 mg - 315.0 mg/tableta	295.1 - 308.7 mg/tableta	290.9 - 306.8 mg/tableta	291.5 - 307.6 mg/tableta
4. Uniformidad de contenido	85.0 - 115.0 % C.V.<6.0 %	100.02 % C.V.= 2.35 %	97.32 % C.V.=3.54 %	98.59 % C.V. = 1.29 %
5. Disolución	Q ≥ 80 %	95.0 %	91.7 %	94.4 %
6.Valoración	No menos del 85 % y no más del 115 % de la cantidad declarada en el marbete. 63.75 - 86.25 mg/tableta.	100.51 % 75.38 mg/tableta	99.69 % 74.77 mg/tableta	100.15 % 75.11 mg/tableta
7. Hermeticidad	0.0 tabletas de 10 blisters	Cumple	Cumple	Cumple

Tabla 42. Resultados de las determinaciones físicas y químicas a las tabletas de los lotes sometidos a los estudios de estabilidad acelerada.



De acuerdo a los resultados obtenidos en la tabla 42 los tres lotes de estabilidad cumplen con las determinaciones realizadas por lo que la formulación es estable en las condiciones de almacenamiento y no tiene ninguna interacción con el material de empaque, se puede proceder a realizar el escalamiento correspondiente.

A continuación se muestra el diagrama general para el escalamiento:

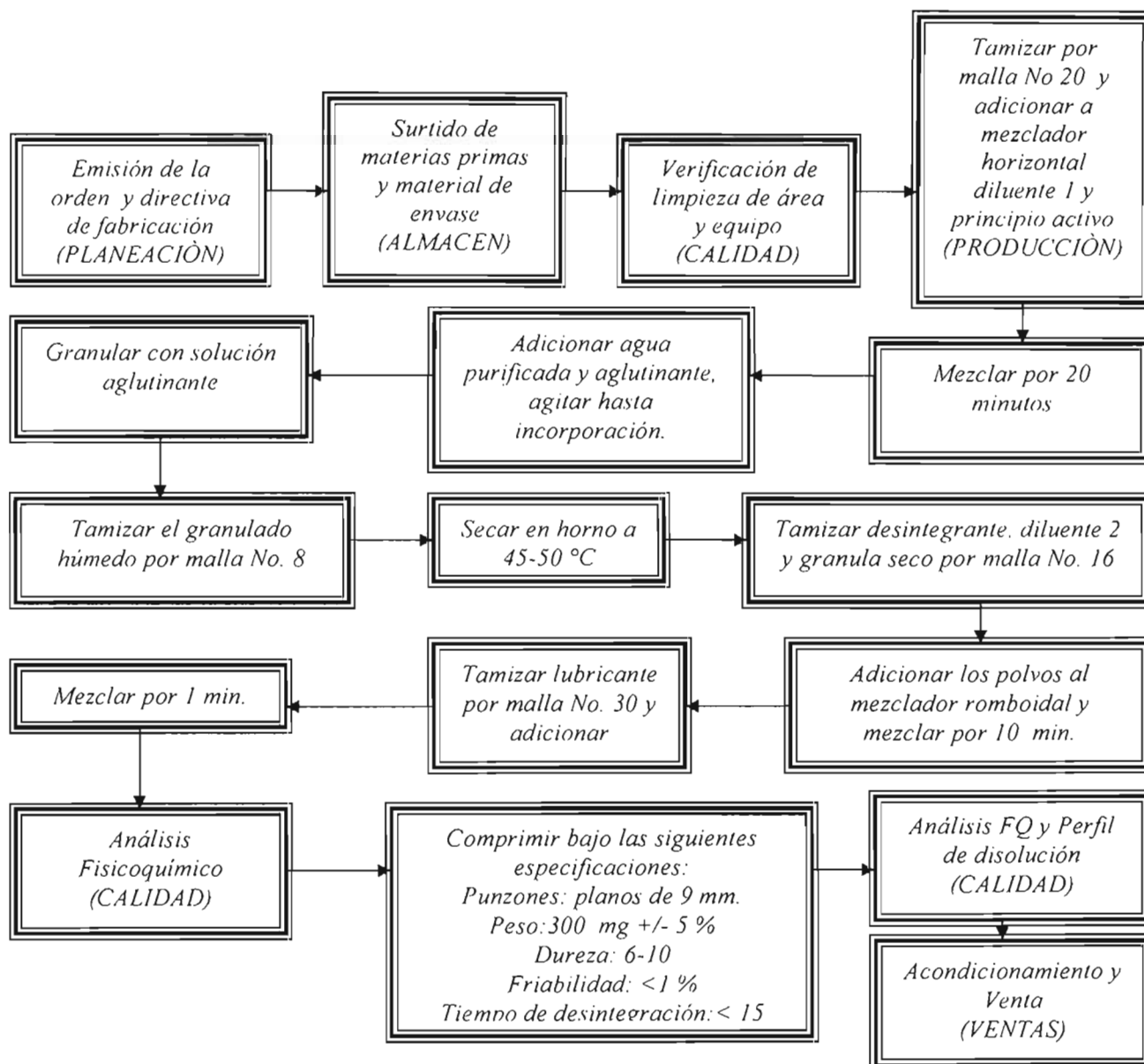
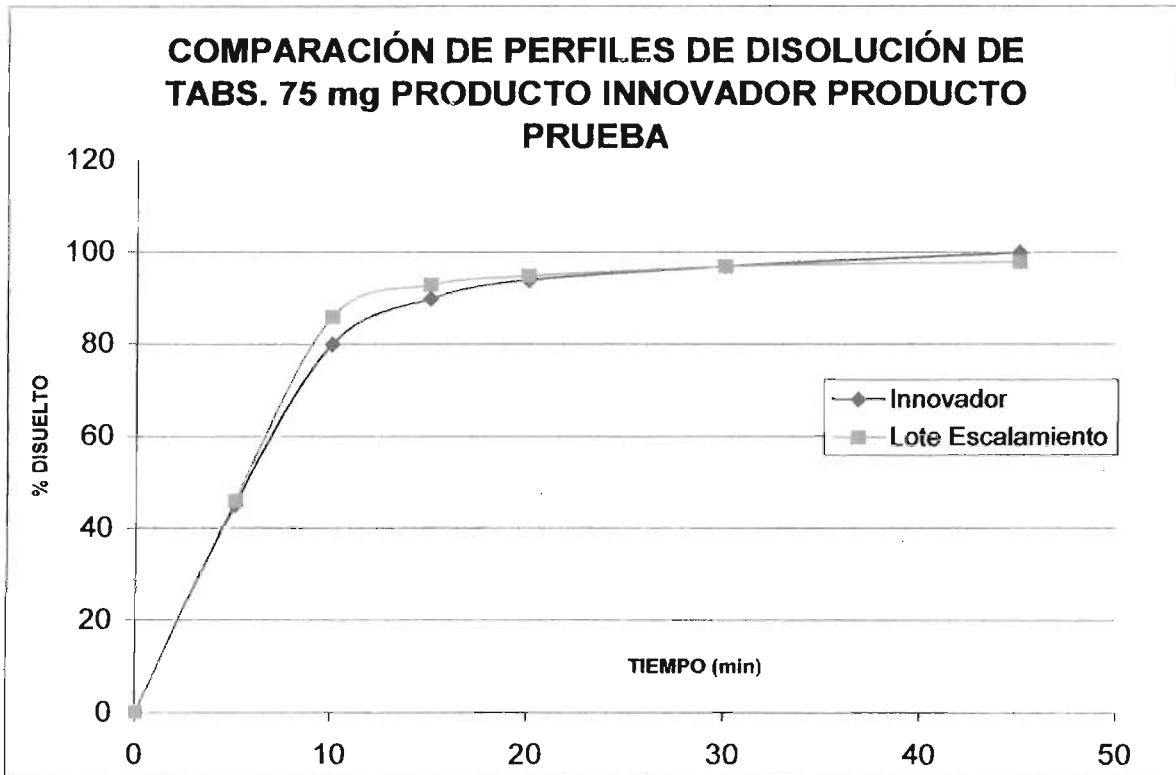


Figura 3. Diagrama del escalamiento de proceso de fabricación de las tabletas.

En cuanto al proceso de fabricación es casi el mismo que se realizó durante los lotes piloto, varía el mezclador horizontal ya que durante el desarrollo se utilizó un mezclador planetario cuyo funcionamiento no está muy alejado del mezclador horizontal puede variar el tiempo de granulación, el horno de secado es estático para ambos casos, el tamizado se realizó mediante un granulador oscilatorio, la lubricación en un mezclador romboidal y la compresión en un tableteadora Stokes B2 con muy pocas variaciones en el peso y dureza. Esto se ve reflejado en el coeficiente de variación del perfil de disolución ya que es menor del 20 %.

<b>% DISUELTO</b>			
Tiempo (min)	Innovador 75 mg	Lote de Escalamiento	CV
5	45.8	46.1	13.1
10	80.0	86.0	4.3
15	90.8	93.8	2.9
20	94.7	95.9	2.3
30	97.8	97.8	2.0
45	100.0	98.0	2.1
Factor De Similitud	----	<b>75.1</b>	----

Tabla 43. Resultados del perfil de disolución de lote de escalamiento.



Gráfica VI. Resultados del perfil de disolución lote de escalamiento.

# Capítulo 6

## 6. Conclusiones

- Al realizar la revisión bibliográfica del principio activo se encontró que es fotosensible por lo que se tuvo cuidado al fabricar los lotes piloto protegiéndolos de la luz directa.
- De los resultados de los estudios de preformulación se encontró que el principio es un polvo cohesivo, por lo que se tendrá que granular para asegurarnos de que tenga un buen flujo al comprimir, además se comprobó experimentalmente la degradación del principio activo al ser expuesto a la luz.
- Se logró desarrollar una formulación de tabletas para un fármaco con acción de vasodilatador periférico que es estable física y químicamente, cumple con el perfil de disolución del producto innovador con un factor de similitud  $f_2 > 70$ .
- Los perfiles de disolución son una herramienta muy útil en el ajuste de medicamentos genéricos a genéricos intercambiables, aunque no se puede asegurar la bioequivalencia de fármacos con clasificación C como nuestro principio activo, resulta ser un parámetro adecuado para la comparación entre un medicamento innovador y uno de prueba.
- La correlación entre el tiempo de desintegración y la disolución resulta ser favorable para el principio activo en este caso, si el tiempo de desintegración es corto entonces la disolución del principio activo en el medio de disolución es rápida.

- En los estudios de estabilidad acelerada se confirmó que ni los excipientes, el proceso de fabricación, el material de empaque, el tiempo y las condiciones de estudio establecidas, alteran significativamente las características fisicoquímicas y organolépticas del producto, con lo que se puede decir que es un producto estable.
- Durante el escalamiento a nivel producción de la fórmula B se obtuvieron resultados muy semejantes a los obtenidos durante la fabricación de los lotes pilotos debido a que se cuidó sobre todo la etapa de granulación ya que está resulta crítica para conferirle un buen flujo y compresibilidad al principio activo, controlándose la cantidad de líquido aglutinante, tiempo de mezclado, temperatura y tiempo de secado.
- Al enviar al tercero autorizado las muestras obtenidas a nivel producción del medicamento y recibir los resultados del análisis, se puede concluir que el medicamento es bioequivalente por lo que es factible incluirlo en el catálogo de medicamentos genéricos intercambiables.

# Capítulo 7

## **7. Bibliografía**

1. Ángeles Cruz. La Jornada. Sociedad y Justicia. Viernes 26 de septiembre del 2003.
2. Rodríguez J. M., Medicamentos Genéricos Intercambiables: Una nueva perspectiva biofarmarceutica., Informaceutico, Vol. 7, No. 3 pp. 39-40.
3. Norma Oficial Mexicana NOM –177-SSA1-1998.
4. Román Fernando. D., Innovación y Desarrollo Farmacéutico. A.F.M. , México, 1990. pp. 39.
5. Bartling, D. y Hadamik, H., Desarrollo de un Medicamento., Germany. 1982
6. Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos., 7ª Edición., Tomo II., Pág. 1031
7. Lieberman H. A. and Lachman L., Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets. Vol. 1 y 2 New York, Marcel Decker Inc. 1990
8. Lachman L and Lieberman H.A., The theory and practice of industrial pharmacy, 3ª ed., Philadelphia, Lead & Febiger, 1986, pp 293-345.
9. Rémington y colaboradores. Farmacia. Volumen 2. 1998. USA
10. James Swarbrick., James C. Boylan. Encyclopedia of pharmaceutical Technology. 2º Edition. V. 1 USA 2002.




11. J.M.. Aiche, J. Ph. Devissaguet, A.M. Guyot-Herman. Biofarmacia. 1983. 1ª Edición. México . D.F. Edit. El Manual Moderno.
12. Cárdenas Hilda. Aspectos biofarmacéuticos de la evaluación de medicamentos. UAM. Xochimilco. 1996
13. Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos. 8ª Edición SSA.1999.
14. USP XXIV
15. Fernández Sánchez, Eduardo. Biofarmacia. Tomo I. IPN. 1ª Edición. México.1997
16. Goodman & Gilman, Las Bases farmacológicas de la Terapéutica, 9ª Edición. Vol. I, Mc Graw-Hill Interamericana. 1996.
17. Smith, M.D., Cedric M. y Reynard, Ph.D. Alan M. Farmacología. Editorial Medica Panamericana. 1997
18. Velásquez. Farmacología, 16ª Edición, Editorial Interamericana- Mc Graw-Hill. 2ª Reimpresión 1996.
19. Puttemans M, Bogaert G., Determination of cinnarizine in whole blood and plasma by reversed phase HPLC and its application to a pharmacokinetic study. J. Liq. Chrom. (1984) 7:2237-2251.
20. Diccionario de Especialidades Farmacéuticas, Edición 47, Ediciones PLM, México D.F. (2001), pp. 1992.

21. Estabilidad de Medicamentos NOM-073-SSA1-1993.
  
22. Donald H Weed, Jr. "Una aproximación estadísticamente integrada a la validación del método analítico" *Pharmaceutical Technology*. Vol. 4. Num. 1.
  
23. *The Journal of Standard Development and Official Compendia Revision Pharmacopeical Forum*. Vol.28 No.2 March-April-2002. Pags. 603-624.
  
24. IMSS. Unidad de control técnico de insumos perfiles analíticos.
  
25. *The sigma library of FT-IR Spectra*. Edition I. Roger J. Keller. 1986. Sigma Chemical Company, pp 639.

# Capítulo 8

## 8. ANEXO

Dictamen aprobatorio del tercero autorizado para el medicamento prueba.

HOSPITAL GENERAL DE MEXICO Servicio de Investigación de Farmacología Clínica <b>DICTAMEN FC08D0603</b> Unidad Analítica		
Título: <b>ESTUDIO DE BIOEQUIVALENCIA ENTRE STUGERON FORTE VS VENOXIL TABLETAS DE 75 mg</b>		Pág. 34 de 36
Elaborado: C.P. Angeles	Fecha: 19- JUN - 03	

## 10.0 DICTAMEN:

Basados en los criterios de aceptación, se concluye que el producto de prueba VENOXIL 75 mg **ES BIOEQUIVALENTE** al producto de referencia STUGERON FORTE 75 mg.