

**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA
DE MÉXICO**

FACULTAD DE QUIMICA

**"CRITERIOS PARA FORMULAR UNA FORMA FARMACÉUTICA
SÓLIDA"**

**TESIS QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE
QUIMICA FARMACÉUTICA BIOLOGA**

PRESENTA:

SANDRA VENEGAS SÁNCHEZ

ASESOR:

Q.F.B MARTÍN RUEDA ESPINOSA

MEXICO D.F

2007



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

JURADO ASIGNADO

Presidente	Luis Torres Septien Luhrs
Vocal	Maria del Socorro Alpizar Ramos
Secretario	Martin Rueda Espinosa
Suplente	Honorio Fuentes Sixtos
Suplente	Francisco García Olivares

El trabajo fue realizado en Centro A.F de Estudios Tecnológicos S.A, bajo la dirección del Q.F.B. Martín Rueda Espinosa.

Asesor del tema: _____
Martín Rueda Espinosa

Sustentante: _____
Sandra Venegas Sánchez

Dedicatorias:

A mis padres, José Luis Venegas y Flor Sánchez, quienes me han demostrado su amor incondicional y han sido para mí un ejemplo de constancia y superación.

Así mismo, agradezco a mis hermanos Olga y Toño por ser mis confidentes y compartir juntos momentos alegres y no tan alegres de nuestras vidas.

A toda mi familia, y en especial a mi tía Herminia Sánchez de quien siempre recibí todo el apoyo emocional y económico para concluir mis estudios.

A mi Universidad, de donde tengo recuerdos inolvidables junto con maestros y una larga lista de amigos con los que conviví durante largas jornadas de clases y fuera de ellas, sin duda mi segunda casa.

A Martín Rueda quien confió en mí para realizar este proyecto y por su paciencia.

A mi esposo Gustavo Acuña y a mi hijo Sebastián quienes son motor en mi vida para hacer esto y más.

Finalmente quiero agradecer a Dios quien ha estado junto a mí formando parte de mis alegrías y tristezas. Estoy segura que en ésta ocasión también me acompaña.

TABLA DE CONTENIDO

Capítulo	Página
Capítulo 1. Introducción	1
Capítulo 2. Desarrollo Farmacéutico	4
Capítulo 3. Administración de proyectos	6
Capítulo 4. Definición de proyecto	10
Capítulo 5. Información Bibliográfica	32
Capítulo 6. Preformulación	36
Capítulo 7. Formulación	65
Capítulo 8. Optimización, Estabilidad, Transferencia de Tecnología/Escalamiento y Validación del proceso.	107
Conclusiones	115
Bibliografía	116

Capítulo 1 INTRODUCCIÓN

Todo medicamento nuevo introducido al mercado se evalúa considerando su eficacia y seguridad. El producto debe presentar un interés terapéutico real y suficiente para justificar su uso. El objetivo del desarrollo farmacéutico es el diseño de un medicamento seguro y eficaz con características que promuevan la aceptación del médico y del paciente.

A partir del desastre de la talidomida, sustancia causante de focomelia a comienzos de la década de los setenta, se introdujeron exhaustivas pruebas de toxicidad en animales y ensayos clínicos controlados como prueba necesaria de eficacia y seguridad. La eficacia refleja la capacidad intrínseca de una sustancia para producir un efecto específico y la seguridad del medicamento garantiza la ausencia de efectos adversos que pongan en riesgo la salud del paciente. Actualmente, es responsabilidad del fabricante asegurar las características de seguridad, identidad, potencia, calidad y pureza de los medicamentos que llegan al consumidor final siguiendo una serie de lineamientos conocidos como buenas prácticas de fabricación.

Sin perder de vista lo anterior, se comienzan las actividades relacionadas al desarrollo de un producto farmacéutico considerando forma farmacéutica, dosis, tipo de liberación requerida, la aceptación del médico y del consumidor final, estabilidad, viabilidad del proceso de fabricación a nivel industrial y requerimientos legales.

Este documento desarrolla los criterios que el investigador debe considerar al formular una forma farmacéutica sólida, como parte del desarrollo farmacéutico considerando que la toma de decisiones debe ser guiada hacia una decisión que no ponga en riesgo la seguridad y eficacia del producto. Cuando las decisiones tomadas son acertadas se logra obtener un resultado exitoso invirtiendo menos recursos y tiempo.

1.1 Planteamiento del problema.

El profesional dedicado al desarrollo farmacéutico debe concientizarse del impacto de su trabajo en el área de la salud, tener el conocimiento para tomar decisiones acertadas y generar información útil que soporte la toma de decisiones durante el desarrollo del producto. Por tal motivo, es necesario contar con una estrategia de trabajo que le permita conducir de manera ordenada el desarrollo de un producto farmacéutico.

Este trabajo abarcará lo referente a la etapa de definición de proyecto, preformulación y formulación describiendo algunas pruebas que se realizan en cada una de las etapas, así como criterios que sean de utilidad al formulador para guiar el desarrollo de formas farmacéuticas sólidas, las cuales continúan siendo los sistemas de liberación de fármacos más ampliamente usados tanto para fármacos de libre venta como para fármacos que requieren prescripción médica.

1.2 Objetivo General:

- ✓ Plantear una estrategia de trabajo para desarrollar una forma farmacéutica sólida con un fármaco conocido abarcando las siguientes etapas del desarrollo farmacéutico: definición de proyecto, preformulación y formulación.

1.3 Objetivos específicos:

- ✓ Reflejar la importancia que tiene la definición de proyecto, la etapa de preformulación y formulación en el desarrollo de un producto farmacéutico.
- ✓ Proponer una serie de aspectos referentes al perfil de producto y estudio de factibilidad como parte de la definición de proyecto.

- ✓ Señalar los criterios que deben ser considerados durante la etapa de formulación para que el investigador de tecnología farmacéutica tome decisiones acertadas en el desarrollo de formas farmacéuticas sólidas.

Capítulo 2 DESARROLLO FARMACÉUTICO

El desarrollo farmacéutico involucra una serie de actividades que se realizan dentro del conocimiento de la ciencia, la tecnología y la ética farmacéutica, destinado a obtener el máximo aprovechamiento de un medicamento. No cualquier empresa o país puede darse el lujo de realizar grandes descubrimientos, debido a la necesidad de una gran integración científica avanzada de diversas disciplinas y fundamentalmente de una inversión substancial (1).

En el 2005 las empresas farmacéuticas que se mantienen entre los primeros 5 lugares en cuanto a ventas: Pfizer, GlaxoSmithKline, Sanofi-Aventis, Johnson & Johnson y Merck invirtieron alrededor del 16% de sus ganancias en el desarrollo de nuevos productos farmacéuticos (2), descubriendo y/o innovando un producto farmacéutico.

El desarrollo farmacéutico se realiza en varias etapas, en las cuales todas las actividades están encaminadas hacia un objetivo en común y en cada una de ellas se genera información necesaria para soportar todas las decisiones tomadas en el desarrollo del producto. El siguiente esquema señala el objetivo de cada etapa del desarrollo farmacéutico, plantea la definición de proyecto la cual abarca el perfil del producto y el estudio de factibilidad como parte de la estrategia de trabajo para el desarrollo de una forma farmacéutica sólida.

Durante el desarrollo farmacéutico se genera una gran cantidad de información, la cual debe ser confiable y trazable, por tal motivo; se establece en el siguiente diagrama la generación de documentos como: el protocolo de preformulación, informe de preformulación e informe de formulación.

Objetivo:

-Definición conceptual de las características del producto que se desea desarrollar.

-Fijar los objetivos del desarrollo de un producto farmacéutico.

-Evaluar si es posible desarrollar el producto farmacéutico definido en la etapa previa.

-Detallar la información bibliográfica necesaria y las pruebas a realizar en la etapa de preformulación.

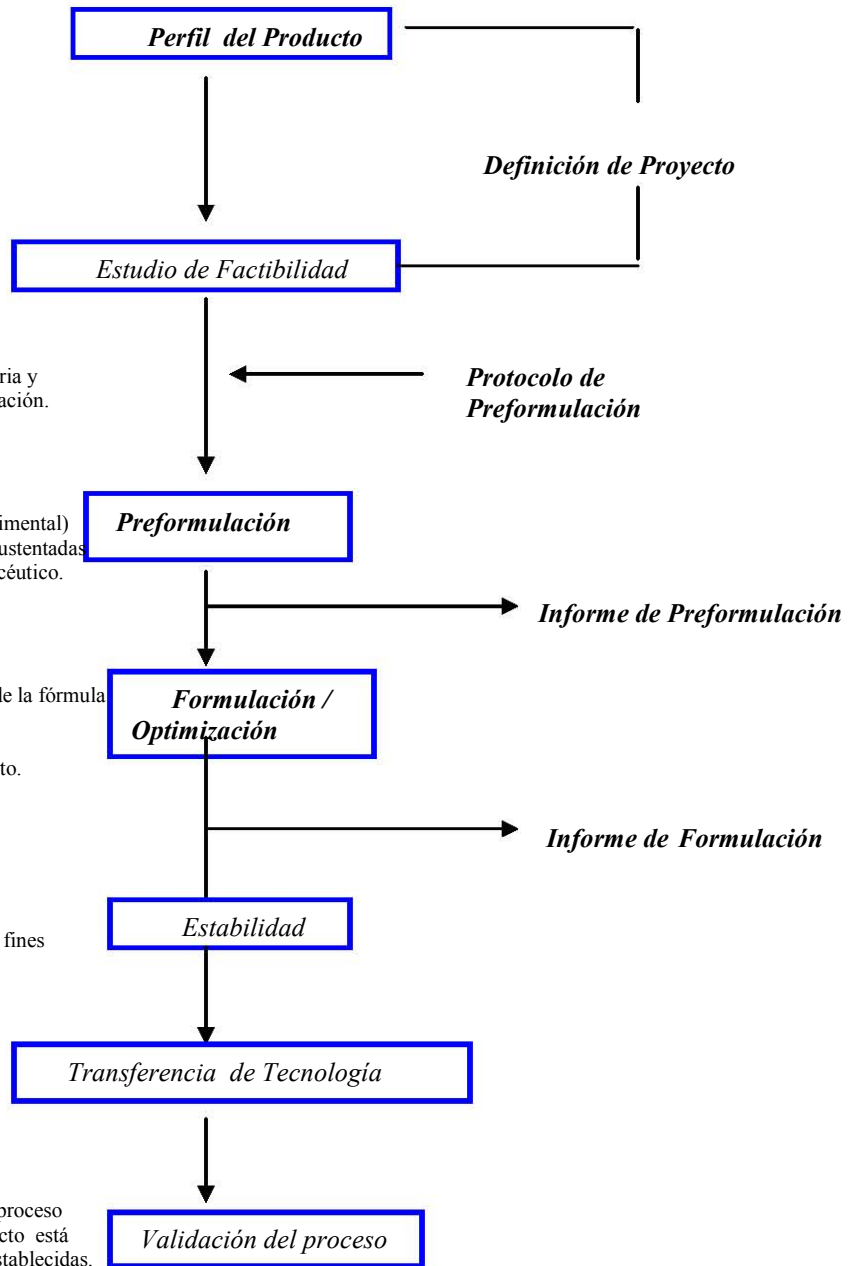
-Generar información (bibliográfica y/o experimental) que permita al formulador tomar decisiones sustentadas a lo largo del desarrollo de un producto farmacéutico.

-Actividades relacionadas al establecimiento de la fórmula especificaciones del producto, proceso de fabricación y material de empaque.
-Mejorar las características críticas del producto.

-Determinar la estabilidad en un producto con fines de registro ante la entidad regulatoria.

-Industrializar el proceso desarrollado a nivel laboratorio a la escala comercial proyectada.

-Generar la evidencia documentada de que el proceso se desarrolla de manera consistente y el producto está dentro de las especificaciones de calidad preestablecidas.



Capítulo 3 ADMINISTRACIÓN DE PROYECTOS

Como ya se estableció en el capítulo anterior, el desarrollo farmacéutico involucra una serie de actividades interrelacionadas que se emprenden para lograr una meta o resultado específico, un medicamento. Distintas áreas interactúan en la realización del proyecto; por mencionar algunas, el área de analítica, de biofarmacia, la clínica, de aseguramiento de la calidad, de tecnología farmacéutica entre otras que buscarán como resultado generar todo el conocimiento necesario para llegar a la industrialización del producto farmacéutico.

Es necesario crear los mecanismos de interrelación entre las distintas áreas que garanticen la conclusión exitosa del proyecto, un proyecto puede ser susceptible al fracaso principalmente por los siguientes motivos:

- ✚ Iniciar sin tener las necesidades claramente definidas.
- ✚ Definición de las tareas de manera insuficiente.
- ✚ Uso inadecuado de un sistema de administración de proyectos.

El enfoque de administración de proyectos de Kepner Tregoe combina técnicas ya probadas para la programación del tiempo y los recursos. Todas estas técnicas juntas forman un sistema que asegura el éxito de un proyecto.

Este sistema de administración de proyectos se divide en tres etapas:

- ✚ Definición
- ✚ Planeación
- ✚ Implementación(3)

El propósito de la fase de definición es identificar y clarificar el propósito del proyecto(3).

Cuatro herramientas en esta etapa son empleadas:

1) Enunciar el proyecto; un enunciado del proyecto para ser efectivo, debe constar de los siguientes elementos(3):

Una palabra que denote acción y un resultado final – desempeño.

Una fecha meta para terminar-tiempo

Costo total del proyecto (opcional).

Ejemplo. Entregar el producto; ranitidina 500 mg, comprimidos de liberación inmediata en 6 meses y sin exceder el presupuesto de \$250, 000 pesos.

El enunciado del proyecto proporciona información sobre la meta global del proyecto identificando los tres elementos principales: desempeño, tiempo y costo.

2)Desarrollar objetivos. Los objetivos del proyecto identifican de manera más específica los resultados y las limitaciones y proporcionan el camino claro y definido del proyecto (3).

Ejemplo:

Al terminar el proyecto:

Quedarán satisfechas las necesidades del mercado hacia el cual se dirige el producto.

Obtendremos experiencia sobre el diseño de un producto de liberación inmediata.

La empresa incursionará en la comercialización de productos genéricos.

Otros objetivos o limitaciones:

El diseño del producto no debe exceder de 6 meses.

El costo total del proyecto no debe exceder de \$250,000 pesos.

3)Desarrollar la estructura de división de trabajo. Es una herramienta empleada para visualizar las tareas, estableciendo los recursos requeridos, asignando recursos y responsabilidades (3).

Ejemplo:

Tareas	Responsable
<i>Perfil del producto</i>	<i>Gerencias área tec. farmacéutica, área de analítica y área de biofarmacia.</i>
<i>Estudio de factibilidad</i>	<i>Área de tecnología farmacéutica</i>
<i>Preformulación</i>	<i>Área de tecnología farmacéutica</i>
<i>Formulación</i>	<i>Área de tecnología farmacéutica</i>
<i>Pruebas in vitro no farmacopeicas</i>	<i>Área de biofarmacia</i>
<i>Validación de pruebas in vitro no farmacopeicas</i>	<i>Área de analítica</i>
<i>Métodos para muestras en fluidos biológicos</i>	<i>Área de analítica</i>
<i>Estudios preclínicos</i>	<i>Área de biofarmacia</i>
<i>Estudios clínicos</i>	<i>Área de biofarmacia</i>
<i>Desarrollo de métodos analíticos</i>	<i>Área de analítica</i>
<i>Validación de métodos analíticos</i>	<i>Área de analítica</i>
<i>Elaboración de métodos analíticos y especificaciones para el producto</i>	<i>Área de analítica</i>
<i>Elaboración de métodos analíticos y especificaciones para los fármacos que no son de línea.</i>	<i>Área de analítica</i>
<i>Elaboración de métodos analíticos y especificaciones para aditivos y material de empaque que no son de línea.</i>	<i>Área de analítica</i>
<i>Estudio de estabilidad acelerada</i>	<i>Área de analítica</i>
<i>Entrega de información para registro</i>	<i>Gerencias área tec. farmacéutica, área Analítica y área de biofarmacia.</i>
<i>Transferencia de métodos analíticos</i>	<i>Área de analítica</i>
<i>Transferencia de tecnología</i>	<i>Área de tecnología farmacéutica.</i>

4) Identificar los recursos requeridos, los cuales pueden ser humanos, equipos, instalaciones, materiales y servicios (3).

Toda esta información proporciona una imagen clara de lo que se necesita para realizar el proyecto. Esta definición puede ser la base para la decisión de continuar, finiquitar, o modificar el proyecto.

La etapa de planeación tiene el propósito de organizar los trabajos del proyecto y los recursos dentro de un marco de tiempo real (3).

En esta etapa se asignan las responsabilidades a las personas involucradas asignando fechas reales a cada una de las tareas asignadas de acuerdo a la secuencia de realización de dichas tareas.

Generalmente para una mejor organización se emplean diagramas que permiten mostrar la secuencia entre las tareas del proyecto, identificando las dependencias e interacciones y la ruta crítica del proyecto. Entendiendo como ruta crítica como la trayectoria en la secuencia de tareas que muestra el tiempo mínimo necesario para terminar el proyecto. El proyecto no puede realizarse más rápido de lo que marca la trayectoria de mayor duración, es decir, la ruta crítica. El diagrama de redes así como el diagrama de Gantt desarrollado por Henry L. Gantt, son herramientas de trabajo que facilitan la identificación de la ruta crítica. El diagrama de Gantt es un calendario lineal que extiende el tiempo, mientras que las tareas a realizarse se enlistan verticalmente (3).

En la etapa de implementación se realizarán las actividades involucradas en el proyecto (3).

En esta etapa se desarrollan cada una de las tareas involucradas en la realización del proyecto. Una vez iniciadas las actividades, es necesario dar seguimiento al proyecto para garantizar que todas las tareas se realicen en tiempo y forma. Al término es necesario realizar una evaluación para responderse que tan bien finalizó el proyecto, qué hemos aprendido que nos pueda ayudar en futuros proyectos, si se cumplieron los objetivos establecidos, si se realizó la entrega en el tiempo estimado (3).

En el capítulo anterior revisamos los objetivos de las etapas involucradas en el desarrollo de un producto farmacéutico. La definición de proyecto el cual involucra el perfil del producto y el estudio de factibilidad son parte de la etapa de definición en el sistema de administración de proyectos. Una vez tomada la decisión de continuar con el proyecto se inicia la preformulación y la continuación de posteriores etapas en el desarrollo farmacéutico como parte de la etapa de implementación del sistema de administración de proyectos. Por lo tanto, no es recomendable iniciar las actividades experimentales sin tener claro las características conceptuales del medicamento que se va a desarrollar. Considerar este criterio evitará gastos innecesarios de recursos y tiempo.

Capítulo 4 DEFINICIÓN DE PROYECTO

El proyecto inicia definiendo las características del producto que se va a desarrollar, es decir, se plantean los objetivos del proyecto para posteriormente desarrollar una estrategia de trabajo que le permita al formulador llegar a ellos. Mientras que en el estudio de factibilidad se analizan todos los factores que puedan cambiar los objetivos establecidos inicialmente. La finalidad de esta etapa es llegar a una conclusión sobre la factibilidad del producto conceptualizado.

4.1 Perfil del producto

En la definición de las características del producto generalmente intervienen tres áreas dentro de la empresa: El departamento de tecnología farmacéutica, el área de dirección médica y el área de mercadotecnia. Las funciones de cada una de estas áreas dentro de una empresa farmacéutica se enlistan a continuación:

Funciones del departamento de desarrollo farmacéutico.

- Sugerir el mayor número y calidad de ideas y promoverlas.
- Participar en la definición del proyecto, los atributos que tendría el producto final y su tecnología.
- Ampliar al máximo el concepto definido originalmente con base en las metas corporativas, en el menor tiempo posible y buscando la satisfacción de los usuarios (fabricante-médico-paciente)
- Desarrollar medicamentos que cumplan con los atributos de calidad adecuados y con los requerimientos regulatorios oficiales.
- Colaborar para que no existan desviaciones importantes en la calidad de los productos comercializados y, si existieran, corregirlas a la mayor brevedad, con base a la ética y el conocimiento.
- Crear y desarrollar una infraestructura técnica-científica intensa que le permita buscar la innovación (1).

Funciones del área de mercadotecnia.

- Analizar y comprender el mercado donde se mueva la empresa.
- Identificar las necesidades de los clientes.
- Favorecer y desarrollar una demanda de los productos de la empresa.
- Participar en las decisiones que impacten sobre el producto y la imagen de la empresa (4).

Funciones de la dirección médica.

- Conocer con el mayor detalle posible a sus clientes potenciales y reales.
- Identificar las necesidades del profesional del área de la salud.
- Sugerir el mayor número de ideas para buscar innovación dentro del mercado farmacéutico.
- Participar en las decisiones que impacten sobre el producto y la imagen de la empresa (4).

El siguiente formato muestra los aspectos más importantes a considerar en la definición del perfil del producto.

PERFIL DEL PRODUCTO

Nombre del proyecto _____

Clave _____

Fecha de Solicitud _____

Solicitado por _____

Fecha de implementación tentativa _____

DATOS GENERALES

Principio(s) activos(s) y dosis: _____

Forma farmacéutica: _____

Vía de administración: _____

Tipo de liberación: _____

Indicación terapéutica: _____

TIPO DE PRODUCTO:

Innovador

Combinación de activos

Dosis

Vía de Administración

Forma farmacéutica

Otra (especificar) _____

Genérico

Intercambiable

Reformulación

¿Se parte de un producto existente? Si No

¿Se requiere mantener imagen existente? Si No

Mercado Nacional

Internacional

RESTRICCIONES DE DISEÑO:

Apariencia del producto: _____

Material de empaque: _____

Restricciones de excipientes: _____

Restricciones de proceso: _____

Límite de costo por unidad: _____

ESTUDIOS ESPECIALES PROYECTADOS

4.1.1. La primera parte del formato busca una definición de las características del producto.

Se indica el fármaco, la dosis, forma farmacéutica, tipo de liberación e indicación terapéutica.

En cuanto al tipo de medicamento; es necesario señalar si es un medicamento innovador, es decir un medicamento que no ha sido registrado previamente en el país (5), o si es un producto genérico, es decir, un producto que implica ser terapéutico-bio-farmacéutico equivalente (6); y así cumplir los requerimientos para obtener el registro ante Secretaría de Salud.

En el caso de medicamentos genéricos, este tendrá que cumplir los requisitos para ingresar al Catálogo de Medicamentos Genéricos Intercambiables, documento el cual señala el medicamento de referencia y el tipo de prueba que solicita la Secretaría de Salud para demostrar intercambiabilidad (7).

4.1.2. Restricción del diseño

En la parte de restricción del diseño se puntualizan algunos aspectos a considerar durante el desarrollo, dichos objetivos pueden estar sujetos a cambios durante el desarrollo del medicamento. En la etapa de factibilidad del proyecto, se evaluará si es posible mantener estas restricciones.

Por ejemplo; se plantea como restricción del producto el uso de material de empaque blister. Entonces, será necesario plantear las pruebas que permitan saber si es posible utilizar blister considerando la higroscopicidad del producto y estableciendo si el incremento de humedad afecta las características físicas, químicas o fisicoquímicas del producto. O bien; alguna restricción en cuanto al uso de excipientes considerando su costo ya que puede establecerse previamente un límite de costo por unidad.

4.1.3 Estudios Especiales Proyectados

Los estudios especiales proyectados abarcan estudios de biodisponibilidad, bioequivalencia, análisis sensorial entre otros contemplados durante el desarrollo del producto, éste aspecto debe ser considerado para planear con anticipación las actividades relacionadas con la fabricación de placebos, preparación de material clínico etc.

4.2 Estudio de factibilidad

Una vez definido el perfil del producto se evalúa si es posible llegar a los objetivos establecidos, para dicho fin se propone el siguiente formato el cual contempla todos los aspectos que deberán considerarse para llegar a la conclusión de iniciar las actividades de preformulación como parte de la implementación en el sistema de administración de proyectos, o bien; justificar porque no es factible desarrollar un producto con esas características.

ESTUDIO DE FACTIBILIDAD

1.0 Información General

- Nombre del proyecto
- Clave del proyecto

2.0 Objetivo

3.0 Antecedentes

4.0 Sinónimos del principio activo

5.0 Estructura molecular y análisis de grupos funcionales

6.0 Características físicas de los principios activos

7.0 Estabilidad

8.0 Incompatibilidades

9.0 Condiciones de almacenamiento

10.0 Polimorfos reportados

11.0 Clasificación Biofarmacéutica

12.0 Farmacopeas en las que se encuentra reportado.

<i>Farmacopea</i>	<i>Materia Prima</i>	<i>Productos</i>
<i>FEUM 8ª Edición</i>		
<i>USP 2005</i>		
<i>BP 2004</i>		
<i>EP 2005</i>		
<i>Española 2002</i>		
<i>Japonesa 2001</i>		

13.0 *Fabricante de materia prima.*

<i>Principio Activo</i>	<i>Fabricante</i>	<i>Origen</i>	<i>#DMF O CE</i>

14.0 *Cotización de materias primas.*

<i>Principio Activo</i>	<i>Proveedor</i>	<i>Fabricante</i>	<i>Cotización</i>

15.0 *Productos en el mercado Nacional*

<i>Producto</i>	<i>Laboratorio</i>	<i>Principio Activo</i>

16.0 *Productos en el Mercado Internacional*

<i>Producto</i>	<i>Laboratorio</i>	<i>Origen</i>	<i>Principio Activo</i>

17.0 *Patentes*

- *México*
- *Estados Unidos*
- *Mundial*

<i>No. de Patente</i>	<i>Nacional /Internacional</i>	<i>CLAIMS</i>

18.0 *Medicamentos de referencia y tipo de prueba para ingresar al Catálogo de Medicamentos Genéricos Intercambiables. (en caso de ser un producto genérico).*

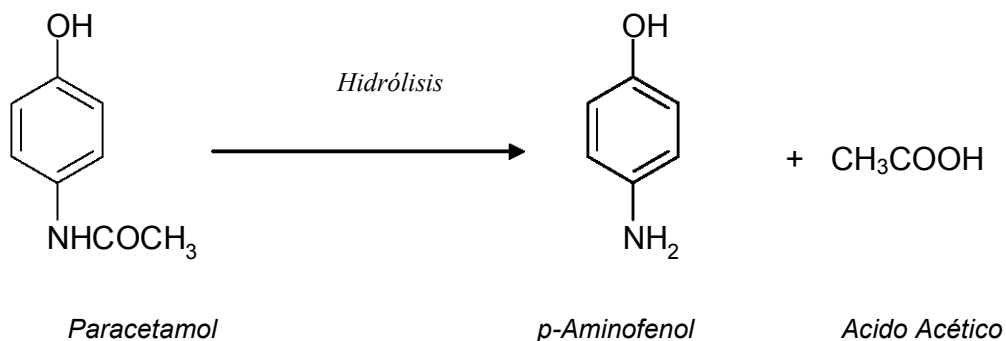
19.0 *Conclusiones*

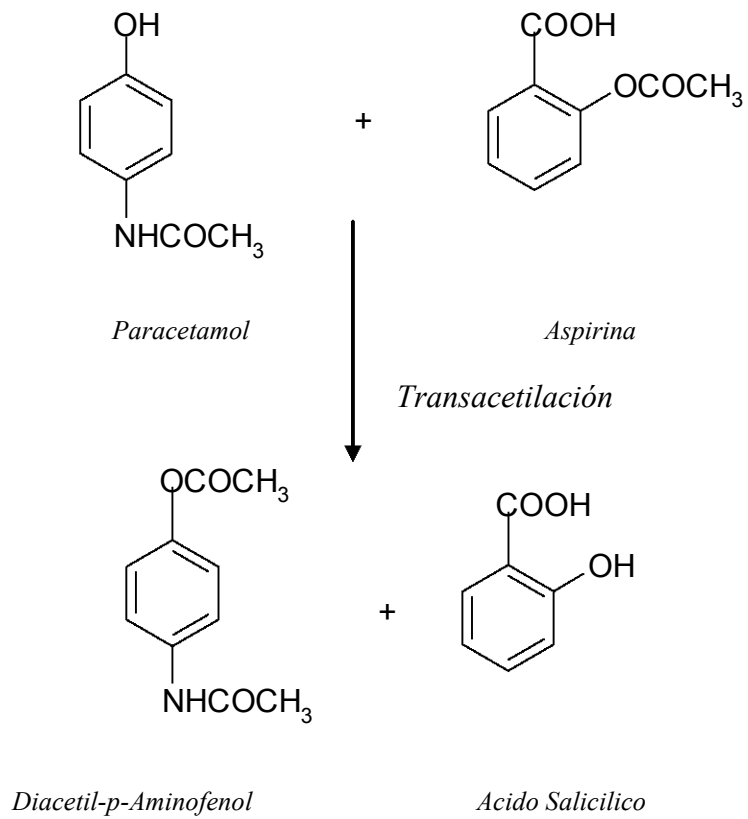
20.0 *Referencias*

1. Análisis de estructura molecular.

La estructura molecular y análisis de los grupos funcionales permite predecir algunas reacciones o interacciones a las que es susceptible el fármaco solo o en presencia de otros compuestos; tales interacciones pueden incrementar la degradación o descomposición de los fármacos involucrados.

La degradación de un fármaco no solo ocasiona la pérdida de su potencia terapéutica, en algunos casos, causa cambios en la apariencia física de la forma farmacéutica, tal como decoloración seguido de una descomposición fotoquímica del fármaco(8). Por ejemplo; en una formulación conteniendo paracetamol y aspirina se predicen las siguientes reacciones a partir de la estructura molecular de los compuestos. El paracetamol; es un fármaco que presenta dentro de su estructura molecular un grupo fenol, una amida altamente susceptible a una reacción de hidrólisis generando el compuesto p-Aminofenol.





Entre las reacciones más comunes que presentan los fármacos encontramos reacciones de hidrólisis, oxidación y fotólisis (9).

Algunos de los grupos funcionales susceptibles a una reacción de *hidrólisis* son:

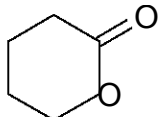
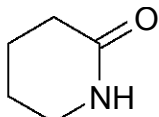
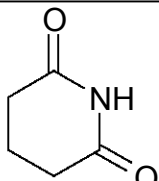
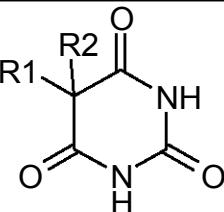
Grupo funcional		Ejemplos
Esteres	RCOOR' RONO_2 ROSO_3Mx ROPO_3MX	Aspirina, alcaloides, nitroglicerina, Estrona sulfato, Fosfato Sodio de Dexametasona.
Lactonas		Pilocarpina, Simvastatina
Amidas	RCONR'_2	Paracetamol, Cloramfenicol
Lactamas		Penicilinas, Cefalosporinas
Oximas	$\text{R}_2\text{C=NOR}$	Oximas esteroideas
Imidas		Etosuximida
Ureas Malonicas		Barbituricos

Tabla 1 (10)

Algunos grupos funcionales susceptibles a *Autooxidación*.

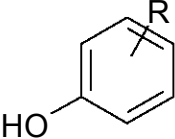
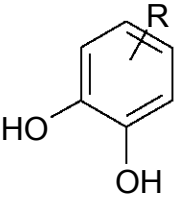
Grupos funcionales		Ejemplos
Fenoles		Fenoles en esteroides
Catecoles		Catecolaminas
Eter	$R-O-R'$	Dietileter
Tiol	RCH_2SH	Dimercaprol
Tioeteres	$R-S-R'$	Fenotiazinas
Acidos Carboxilicos	$RCOOH$	Acidos grasos
Nitritos	RNO_2	Amilnittrato
Aldehidos	$RCHO$	Paraldehido

Tabla 2 (10)

Mediante este análisis molecular también se puede conocer la naturaleza ácida o básica del compuesto de acuerdo al carácter ácido o básico de los grupos funcionales que conforman su estructura.

La presencia de ciertos grupos funcionales puede limitar el uso de excipientes. Por ejemplo; la lactosa puede decolorarse en presencia de aminas primarias o secundarias presentes en un fármaco en un medio básico generado por lubricantes alcalinos como el estearato de magnesio, conocida como la reacción de Maillard la cual ocasiona que los comprimidos se tornen a un color café. La intensidad del color generalmente ha sido relacionada a la cantidad de aminas presentes, a la humedad y tiempo de almacenamiento, frecuentemente 6 meses son suficientes para observar la decoloración (11).

Algunas aminas y carbohidratos reductores reaccionan para producir pigmentos cafés, las posibles reacciones incluyen fragmentación de carbohidratos y formación de compuestos aromáticos de procesos de deshidratación y ciclación. En un inicio se creía que solo las aminas primarias eran capaces de reaccionar. Sin embargo investigaciones recientes han mostrado que las aminas primarias y secundarias, aromáticas y alifáticas son capaces de reaccionar (12).

2. Características físicas del fármaco.

Las características físicas del fármaco como el color, olor y sabor permiten inferir su impacto sobre la aceptación del producto. Así el investigador tendrá que evaluar si es necesario el uso de edulcorantes, saborizantes o bien un recubrimiento dependiendo en la forma farmacéutica.

3. Polimorfismo.

Otro aspecto importante a considerar dentro del estudio de factibilidad es la tendencia que puede presentar el fármaco al polimorfismo ya que muchos fármacos pueden existir en más de una forma cristalina. Las formas sólidas del mismo compuesto son llamadas polimorfos o modificaciones cristalinas. Los polimorfos muestran las mismas propiedades en el estado líquido o gaseoso pero su comportamiento es diferente en el estado sólido; de aquí su importancia en el desarrollo de formas farmacéuticas sólidas, estos últimos difieren en propiedades físicas tales como solubilidad y disolución, densidad verdadera, forma del cristal, comportamiento durante la compactación, propiedades de flujo y estabilidad en el estado sólido (13). La siguiente tabla muestra el número de polimorfos reportados para algunos fármacos.

	Numero de formas		
	Polimorfos	Amorfos	Pseudopolimorfos
Cafeina	1	-	1
Eritromicina	2	-	-
Testosterona	4	-	-
Progesterona	2	-	-
Cloramfenicol Palmitato	3	1	-

Tabla 3 (8)

La Ranitidina existe como dos polimorfos cristalinos, conocido como forma 1 (p.f. 134-140°C) y forma 2 (p.f. 140-144°C) y en muchas formas pseudopolimorficas. La forma 1 es cristalizada de una solución etanólica después de la adición de etilacetato y la forma 2 es cristalizada del isopropanol. Ambos polimorfos son empleados en el desarrollo de medicamentos (14).

4. Clasificación biofarmacéutica (BCS)

La BCS está basada en la solubilidad y permeabilidad intestinal del fármaco. La clasificación biofarmacéutica tiene gran relevancia en la absorción de fármacos de formas farmacéuticas sólidas de liberación inmediata. Un fármaco que presenta alta solubilidad y alta permeabilidad no requiere prueba de bioequivalencia, es suficiente con igualar los perfiles de disolución; sin embargo cuando el fármaco presenta una baja solubilidad y baja permeabilidad sin duda alguna tendrá que considerarse un estudio de bioequivalencia. Es necesario contemplar esta necesidad antes de iniciar el proyecto.

5. Farmacopeas

Una búsqueda en farmacopeas permite al investigador conocer si existe metodología analítica validada para cuantificar el fármaco en la forma farmacéutica o tendría que desarrollarse y validarse, además cuando el investigador adquiere la materia prima necesita asegurarse que cumpla con las especificaciones establecidas en la

Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos, cuando en ésta no aparezca la información podría recurrirse a farmacopeas de otros países cuyos procedimientos de análisis se realicen conforme a especificaciones de organismos especializados.

6. *Drug Master File y Certificados Europeos*

Para asegurar la identidad, potencia y calidad de los materiales empleados en el desarrollo de un producto farmacéutico. Los fabricantes de materia prima proporcionan el *Drug Master File*, el cual es un informe a FDA que contiene información confidencial detallada del proceso, materiales empleados en su preparación, embalaje y almacenamiento de la materia prima (15).

Esta información solamente está sujeta a un proceso de revisión por FDA, no cumple con la condición de aprobado o rechazado; no es un requisito requerido por la regulación de FDA. Sin embargo, este documento cobra importancia para quien realiza el desarrollo de un nuevo producto porque disminuye los riesgos atribuidos a la calidad de la materia prima. Por ejemplo, que no cumpla con las especificaciones de impurezas, el % de valoración de la materia prima no esté dentro de las especificaciones, etc. Además, en México la Secretaría de Salud solicita esta información referente a materias primas para obtener el registro de un medicamento (16).

Existen 5 tipos de DMF:

- Tipo 1 Sitios de manufactura, procedimientos de operación y personal.
- Tipo 2 Fármacos y material usado en su preparación o productos farmacéuticos.
- Tipo 3 Material de empaque
- Tipo 4 Excipientes, colorantes, saborizantes, esencias o material usado en su preparación.
- Tipo 5 Información de referencia aceptada por FDA.

FDA cuenta con una base de datos en la página <http://www.fda.gov/cder/dmf/> donde pueden ser consultados datos referentes al DMF como son: número del DMF, fabricante, origen del fabricante y material. Esta base de datos se actualiza cada año, el

fabricante para mantenerse activo, envía a FDA un reporte anual informando posibles cambios y así mantener su registro en esta base.

Excel	ASCII
New	New
Changes	Changes
All	All
All Active	All Active
Type II Active	Type II Active
Type III Active	Type III Active
Type IV Active	Type IV Active
Type V Active	Type V Active

DMF #	Status	Type	SUBMIT DATE	HOLDER	SUBJECT
1	I	III	4-Nov-47	ROHM AND HAAS CO	LETHANE 384 SPECIAL
2	I	II	8-May-43	MONSANTO CHEM CO DIV MONSANTO CO	SUCCINYL SULFAHIAZOLE
3	I		13-May-43	NIACET CORP	SUCROSE OCTA ACETAE
4	I		5-Jun-43	CALCO CHEM CO DIV AMERICAN CYANAMID CO	N' BUTYRYL SULFANILAMIDE SODIUM-N' BUTYRYL SULFANILAMIDE
5	I	II	1-Ene-40	NATIONAL RESEARCH COUNCIL	PENICILLIN
6	I		9-Abr-43	FRIES BROS INC	META HOMO MENTHOL
7	I		19-Jun-43	WF STRAUB & CO	HEXESTROL
8	A	IV	1-Ene-50	EASTMAN CHEMICAL CO	C-A-P (TM) CELLULOSE ESTER, NF

Búsqueda en base de datos de FDA

Por otra parte, los certificados emitidos por el Departamento Europeo para la Calidad de Medicamentos (EDQM) pueden ser consultados en su página web (17). Estos certificados garantizan que la materia prima cumple con lo establecido en la farmacopea europea, por consiguiente aseguran la calidad de la materia prima. Muchos de los principios activos cuentan con el registro ante ambos organismos FDA y EDQM.




A continuación se muestra el resultado de la búsqueda de fabricantes de la materia prima ranitidina clorhidrato en el buscador de certificados de EDQM.

Substance	Certificate Holder	Certificate Number	Delivery Date	Revision Date
Ranitidine hydrochloride Form - 2	Vera Laboratories Ltd IND 500 004 Hyderabad	R0-CEP 2002-040-Rev 00	23/10/2003	
Ranitidine hydrochloride Form I	Shasun Chemicals And Drugs Ltd IND 600 017 Chennai	R1-CEP 1999-004-Rev 00	20/12/1999 20/12/2004	
Ranitidine hydrochloride (Form II)	Aarti Drugs Ltd IND 400022 Mumbai	R0-CEP 2001-401-Rev 01	23/02/2004	01/10/2004
Ranitidine hydrochloride Form 1	Dr Reddy's Laboratories Ltd IND 500 016 Hyderabad	R0-CEP 2000-342-Rev 01	28/11/2001	28/10/2004
Ranitidine hydrochloride Form-2	Dr Reddy's Laboratories Ltd IND 500 016 Hyderabad	R0-CEP 2002-075-Rev 01	23/02/2004	28/10/2004
Ranitidine hydrochloride form-1	Neuland Laboratories Ltd IND 500 016 Hyderabad	R1-CEP 1997-112-Rev 01	28/07/1998 28/07/2003	24/06/2005
Ranitidine hydrochloride	Ranbaxy Laboratories Limited IND 144 533 Toansa	R1-CEP 1996-104-Rev 01	18/02/1998 18/02/2003	23/09/2005
Ranitidine hydrochloride Form II and Form II (DC Grade)	Shasun Chemicals And Drugs Ltd IND 600 042 Chennai	R0-CEP 2001-228-Rev 01	09/09/2002	27/09/2005
Ranitidine hydrochloride	Union Quimico Farmaceutica SA (Uquifa SA) E 08008 Barcelona	R1-CEP 1996-102-Rev 00	28/07/2000 28/07/2005	
Ranitidine hydrochloride	Wockhardt Ltd IND 393 002 Ankleshwar (Dist Bharuch)	R0-CEP 2000-168-Rev 01	19/11/2003	27/09/2005
Ranitidine hydrochloride Form I	Shasun Chemicals And Drugs Ltd IND 600 017 Chennai	R1-CEP 1999-004-Rev 01	20/12/1999 20/12/2004	10/11/2005
Ranitidine hydrochloride form-2, granular	M/S Neuland Laboratories Limited IND 500 016 Hyderabad	R0-CEP 2003-077-Rev 02	15/04/2004	24/06/2005

Tabla de Resultados de búsqueda base de datos de certificados europeos

Una vez ubicado el fabricante de materia prima en las bases de datos arriba mencionadas; se solicitan diversas cotizaciones de la materia prima. En algunas ocasiones es posible que el proveedor proporcione una muestra de la materia prima para que el área de desarrollo pueda evaluarla y decidir si es acertada su adquisición.

Las bases de datos vía Internet son una buena opción para localizar a los fabricantes y proveedores de materias primas. Algunas son citadas a continuación:

-  www.cosmos.com.mx
-  www.tableting.com
-  www.pharmaportal.com

Una vez adquirido el DMF o el certificado europeo, es conveniente revisar que la información proporcionada por el fabricante está completa de acuerdo a la información requerida por la Secretaría de Salud para registrar un medicamento la cual es de carácter obligatorio.

Una lista de verificación es una herramienta útil para la revisión del dossier; si la información no cumple satisfactoriamente con la información requerida es conveniente solicitarla al fabricante lo más pronto posible. Por tal motivo se presenta a continuación un formato que puede ser de utilidad para llevar a cabo esta actividad.

**CARACTERÍSTICAS QUE DEBE CUMPLIR UN MEDICAMENTO PARA
OBTENER EL REGISTRO DE SECRETARIA DE SALUD.
(FEUM 8ª EDICIÓN, VOL. I p.24-25)
LISTA DE VERIFICACIÓN**

Responsable: _____

Fecha: _____

Principio activo: _____

Claves: S: Satisfactorio NS: No Satisfactorio

3.7 Materias Primas		
<i>3.7.1 La información relacionada con el fármaco o fármacos presentes en la formulación debe incluir:</i>		
3.7.1.1.1 Nombre químico	S <input type="radio"/>	NS <input type="radio"/>
3.7.1.1.2 Denominación Común Internacional	S <input type="radio"/>	NS <input type="radio"/>
3.7.1.1.3 Nombre comercial	S <input type="radio"/>	NS <input type="radio"/>
3.7.1.2 Fórmula estructural *	S <input type="radio"/>	NS <input type="radio"/>
3.7.1.2.1 Estereoquímica absoluta y relativa *	S <input type="radio"/>	NS <input type="radio"/>
3.7.1.2.2 Fórmula Molecular *	S <input type="radio"/>	NS <input type="radio"/>
3.7.1.2.3 Masa molecular relativa *	S <input type="radio"/>	NS <input type="radio"/>
3.7.1.3 Características Físicas y Químicas del Activo.	S <input type="radio"/>	NS <input type="radio"/>
3.7.1.3.1 Características de cristalinidad. **	S <input type="radio"/>	NS <input type="radio"/>
3.7.1.4 Información de la fabricación del fármaco:		
3.7.1.4.1.1 Nombre del fabricante	S <input type="radio"/>	NS <input type="radio"/>
3.7.1.4.1.2 Domicilio completo de las instalaciones en donde se fabrica el fármaco o los fármacos.	S <input type="radio"/>	NS <input type="radio"/>
3.7.1.4.2 Descripción breve del proceso de fabricación.	S <input type="radio"/>	NS <input type="radio"/>

3.7.1.4.2.1 Diagrama de flujo del proceso de fabricación.	S <input type="radio"/>	NS <input type="radio"/>
3.7.1.4.2.2 Indicación de pasos críticos y controles durante el proceso de producción.	S <input type="radio"/>	NS <input type="radio"/>
3.7.1.4.3 Validación del proceso de fabricación.	S <input type="radio"/>	NS <input type="radio"/>
3.7.1.4.3.1 Protocolo del proceso de Fabricación *	S <input type="radio"/>	NS <input type="radio"/>
3.7.1.5 Caracterización		
3.7.1.5.1 Información con respecto a impurezas asociadas al fármaco y a su proceso de fabricación.	S <input type="radio"/>	NS <input type="radio"/>
3.7.1.5.1.1 Información referente a disolventes residuales.	S <input type="radio"/>	NS <input type="radio"/>
3.7.1.6 Control del fármaco		
3.7.1.6.1 Especificaciones del fármaco incluyendo niveles de impurezas y disolventes residuales.	S <input type="radio"/>	NS <input type="radio"/>
3.7.1.6.2 Descripción de métodos analíticos empleados para la evaluación del fármaco.	S <input type="radio"/>	NS <input type="radio"/>
3.7.1.6.2.1 Indicando en su caso la monografía de FEUM	S <input type="radio"/>	NS <input type="radio"/>
3.7.1.6.2.2 Cuando en FEUM no se encuentre la información, se recurre a otra farmacopea.	S <input type="radio"/>	NS <input type="radio"/>
3.7.1.6.2.3 En caso de métodos no farmacopeicos incluir la validación del método analítico.	S <input type="radio"/>	NS <input type="radio"/>
3.7.1.6.3 Certificado de Análisis del fabricante del fármaco.	S <input type="radio"/>	NS <input type="radio"/>
3.7.1.6.4 Espectrogramas o cromatogramas tipo de las sustancias de referencia y de las muestras correspondientes.	S <input type="radio"/>	NS <input type="radio"/>
3.7.1.6.5 Justificación de las especificaciones cuando no sean Farmacopeicas.	S <input type="radio"/>	NS <input type="radio"/>
3.7.1.7 Material de Envase primario. Se debe incluir la siguiente información:		
3.7.1.7.1 Características físicas del material	S <input type="radio"/>	NS <input type="radio"/>
3.7.1.7.2 Descripción del envase del producto.	S <input type="radio"/>	NS <input type="radio"/>
3.7.1.8 Datos de estabilidad de acuerdo con la Norma Oficial Mexicana correspondiente vigente.	S <input type="radio"/>	NS <input type="radio"/>

*Para el caso de moléculas nuevas.

**Aplica para sólidos

2.2.7 Productos en el mercado nacional e internacional.

Se realiza una revisión de los productos existentes en el mercado nacional e internacional para evaluar la competencia dentro del mercado y visualizar que formas

farmacéuticas existen, la dosis, precio al público, laboratorio que lo fabrica, si hay reportadas algunas formulaciones de estos productos etc.

Algunos buscadores que pueden complementar la búsqueda son:

- ✚ <http://www.drugstore.com/>,
- ✚ <http://www.drugs.com/>,
- ✚ <http://www.plmlatina.com/cddef/mex/>,
- ✚ <http://www.fda.gov> Drugs Orange Book
- ✚ <http://www.vidal.fr/>

2.2.8 Patentes

La patente es el privilegio que concede el estado para explotar de forma exclusiva una invención novedosa, susceptible de aplicación industrial. En México este documento oficial lo expide el estado a través del IMPI (Instituto Mexicano de la Propiedad Industrial), donde se reconoce la calidad del inventor y los derechos que esto implica (18).

Consultar la información tecnológica de las patentes o solicitudes de éstas tienen las siguientes ventajas para el desarrollo de un producto.

- ✚ Conocer el estado de la técnica para establecer líneas de investigación y desarrollo y/o identificar tecnología disponible.
- ✚ Legal; para evitar infringir derechos de terceros y/o evaluar la posibilidad de patentar.

Las patentes contienen información prácticamente novedosa y de vanguardia, en ellas se encuentra lo descubierto más recientemente en un campo de interés. De acuerdo a los estudios de la Organización para la Cooperación y el Desarrollo Económico, más del 80% de la información tecnológica está contenida en los documentos de patente y mucha de esta información no vuelve a ser publicada en otros medios (18).

El Ciclo de la Patente.

Se comienza por una “Solicitud de Patente”. Al cumplir con los requisitos de forma se publica a los 18 meses sin ejercer ningún derecho hasta que se haya determinado el cumplimiento de los requisitos y se otorgue.

El periodo de la “patente” es de 20 años en México. Este periodo determina el derecho exclusivo de explotación e impide que otros hagan uso de la invención.

Los derechos que ampara la patente caen en el dominio público, lo que se conoce como “caducidad” y se puede dar por dos razones: por el transcurso del tiempo de vigencia (20 años) y por la falta de pago de las anualidades (12).

Existen varias bases de datos en Internet de acceso gratuito para la consulta de patentes. Es recomendable realizar la búsqueda en México, en Estados Unidos y a nivel mundial en las siguientes direcciones electrónicas:

- ✚ www.bancopatentes.gov.com
- ✚ <http://www.uspto.gov/patft/index.html>
- ✚ <http://www.impi.gob.mx/impi/jsp/indice.jsp>
- ✚ <http://www.drugpatentwatch.com/premium/preview/NDA/index.php?020560>
- ✚ http://ep.espacenet.com/search97cgi/s97_cgi.exe?Action=FormGen&Template=ep/en/quick.hts
- ✚ <http://www.infopat.com.mx/>
- ✚ <http://www.european-patent-office.org/index.en.php>
- ✚ <http://www.wipo.int/index.html.es>

En México se publica la “Gaceta de la Propiedad Industrial” en forma mensual, donde se dan a conocer los derechos otorgados y las declaraciones administrativas de nulidad, cancelaciones relacionadas con un derecho otorgado (19). A partir de 1991 se edita la Gaceta de Solicitudes de Patentes, en la cual se publican todas las solicitudes cuando cumplen 18 meses de iniciado su trámite en México.

Actualmente es posible solicitar una búsqueda de patentes en el Instituto Mexicano de la Propiedad Industrial llenando un formato en el que se incluye la

descripción necesaria y suficiente para dar a entender al analista qué se pretende del servicio solicitado.

2.2.9 Productos de Referencia.

Cuando vence la patente de un producto farmacéutico, es posible presentar una solicitud ante Secretaría de Salud para poder comercializar el mismo principio activo bajo su nombre genérico. El fabricante de genéricos está exento de realizar pruebas clínicas para demostrar seguridad y eficacia del medicamento porque la empresa encargada del desarrollo del producto innovador ya realizó los estudios preclínicos y estudios clínicos. Cuando se desarrolla un medicamento genérico es necesario consultar la “Relación de especialidades farmacéuticas susceptibles de incorporarse al catálogo de medicamentos Genéricos Intercambiables” en donde se establecen las pruebas que deberán aplicárseles y señala el producto de referencia designado para realizar las pruebas de intercambiabilidad (13). El medicamento de referencia debe estar comercialmente disponible y vigente y es seleccionado conforme a los siguientes criterios: Medicamento innovador; en caso de no existir cualquiera de los siguientes en el orden que aparecen:

Producto cuya bioequivalencia esté determinada.

Producto que cuente con el registro más antiguo ante la autoridad sanitaria y que haya demostrado su eficacia y seguridad.

Producto con una correlación in vitro- in vivo establecida.

Las pruebas señaladas en el Catálogo de Genéricos Intercambiables son:

A No se requiere ninguna prueba

B Disolución

C Bioequivalencia

Un aspecto importante a considerar es que todos los medicamentos sólidos orales deben someterse a pruebas de perfil de disolución ya que un fármaco debe estar disuelto para ser absorbido y ejercer el efecto terapéutico esperado. El perfil de disolución es una herramienta útil para establecer correlaciones in vitro/in vivo y así establecer el desempeño biológico del medicamento. Podrán exentarse las pruebas de bioequivalencia

aquellos fármacos que demuestren experimentalmente o mediante el empleo de equivalencia publicada que tienen una alta solubilidad y alta permeabilidad. Para determinar si un medicamento deberá ser sometido a bioequivalencia (prueba C) se siguen los siguientes criterios establecidos por COFEPRIS (Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios) (21).

Criterio 1: Forma Farmacéutica

- a) Todas las formas farmacéuticas orales de liberación inmediata.
- b) Todas las formas farmacéuticas de liberación modificada.
- c) Todas las formas farmacéuticas no orales de acción sistemática (rectales, vaginales, transdérmicas).
- d) Formas farmacéuticas en suspensión y emulsión.
- e) Formas farmacéuticas con combinación de activos.

Criterio 2: Margen Terapéutico estrecho.

Deben ser considerados todos aquellos medicamentos en los que la relación entre su concentración terapéutica y su concentración tóxica sea muy cercana.

Criterio 3: Grupo Terapéutico.

Todos aquellos medicamentos que pertenezcan a los siguientes grupos terapéuticos.

- 1) Antibióticos
- 2) Hormonales
- 3) Antineoplásicos
- 4) Cardiotónicos
- 5) Antiepilépticos.
- 6) Inmunosupresores
- 7) Virostáticos
- 8) Hipoglucemiantes

Criterio 4: Farmacocinético

- 1) Medicamentos con farmacocinética no lineal
- 2) Fármacos con baja absorción conocida
- 3) Medicamentos que presentan un alto metabolismo de primer paso.
- 4) Medicamentos con vías metabólicas combinadas.
- 5) Medicamentos sin información sobre su farmacocinética

Criterio 5: Fisicoquímico.

- 1) Fármacos con baja solubilidad
- 2) Fármacos con polimorfismo
- 3) Fármacos altamente inestables.

Las pruebas para demostrar intercambiabilidad de los medicamentos genéricos, se deben llevar a cabo según lo establecido en la Norma Oficial Mexicana NOM –177-SSA1-1998 Que establece las pruebas y procedimientos para demostrar que un medicamento es intercambiable (7).

Capítulo 5 INFORMACIÓN BIBLIOGRÁFICA

Como ya se ha discutido anteriormente antes de comenzar cualquier trabajo en el laboratorio debe realizarse una revisión exhaustiva en diversas fuentes bibliográficas referente al fármaco, al posible producto y proceso de fabricación, a los métodos de evaluación y al objetivo terapéutico y de mercado a conseguir. La información recopilada durante el estudio de factibilidad y preformulación es la base para la toma de decisiones acertadas sobre el proyecto en etapas posteriores del desarrollo. El hecho de analizar lo que otros han realizado y ahondar más en el tema a abordar puede evitar pérdidas de tiempo y recursos valiosos.

Este capítulo tiene como objetivo mostrar una recopilación de fuentes bibliográficas que el formulador puede consultar para obtener información útil. La revisión de referencias no debe limitarse a lo publicado; una comunicación oportuna con colegas dentro o fuera de la empresa puede ser tanto o más eficiente que la búsqueda de datos reportados.

Algunas fuentes de consulta vía Internet para investigar las características del principio activo y aspectos de estabilidad son:

- ☛ <http://www.msds.com/>
- ☛ <http://www.toxnet.nlm.nih.gov>
- ☛ <http://www.chemidplus>
- ☛ <http://www.ncbi.nlm.nih.gov>

Literatura:

- ☛ 30 Tomos Klaus Florey, Analytical Profiles of Drug Substances.
- ☛ Martindale, The Complete Drug Reference, Trhirty fourth editidion, Pharmaceutical Press 2005.
- ☛ The Merck Index an Encyclopedia of Chemicals and Drugs 13 Edición.
- ☛ Samuel H. Yakowky Yan Ho, Handbook of Aqueous Solubility Data, CRC 2003.

- ✚ Kenneth A. Connors, *Chemical Stability of Pharmaceuticals an HandBook for Prahmacists* , John Wiley & Sons 1979.

Como parte de las fuentes de información que no debemos dejar de consultar podemos mencionar el buscador “Internacional Pharmaceutical Abstracts” el cual es una publicación trimestral que contiene una recopilación de revistas científicas. Se introducen las palabras clave al buscador y a continuación se despliega una lista con los artículos que contienen la(s) palabra(s). El costo de la suscripción anual es de 2,795 USD. Por medio de esta fuente se obtiene el abstract del artículo de interés y los datos generales del artículo (Autor, Título de la Revista, Volumen Año y origen de la publicación).

Aspectos relacionados con *polimorfismo* pueden ser consultados en:

- ✚ “D. Giron, Thermal analisis and calorimetric methods in the characterization of polymorphs and solvates. *Thermochimica Acta* 248 (1995) 1-59.” en donde el autor presenta una recopilación de fármacos y excipientes que presentan polimorfismo.

La Clasificación Biofarmacéutica de algunos fármacos ya se encuentra reportada en diversas fuentes bibliográficas como:

- ✚ La Guia para la Industria “Waiver of In Vivo Bioavailability and Bioivalence Studies for Immediate-Release Solid Oral Dosage Forms Based on a Biopharmaceutics Classification System” emitida por FDA en Agosto 2000 la cual puede ser consultada en la página de FDA [www.fda.gov Regulatory &Scientific Guidance](http://www.fda.gov/Regulatory_Scientific_Guidance).
- ✚ Marc Lindenberg, Sabine Kopp “Classification of orally administered drugs on the World Health Organization Model list of Essential Medicines according to the biopharmaceutics classification System”. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics* 58 (2004) 265-278

- ✚ “Proposal to Waive IN VIVO Bioequivalence requirements for WHO Model list of essential medicines immediate release, solid oral dosage forms” Working Document QAS/04.109 emitida por la Organización Mundial de la Salud.

Los productos en el mercado nacional e internacional pueden ser consultados en las páginas señaladas en el capítulo de factibilidad sin dejar de consultar:

- ✚ PLM Diccionario de Especialidades Farmacéuticas. (<http://www.plmlatina.com/cddef/mex/alfabetica/N.htm>).
- ✚ Pharmaceutical Desk Reference en donde se enlistan productos aprobados por FDA, algunos estudios farmacocinéticos, así como formulaciones ya registradas ante este organismo.

Las siguientes revistas ofrecen artículos de temas diversos relacionados al área de tecnología farmacéutica; algunas revistas cuentan con acceso directo a artículos completos sin previa suscripción.

- ✚ Journal of Controlled Release
- ✚ aaps pharmaceutical science <http://www.aapspharmsci.org/>
- ✚ aaps pharmaceutical sciences technology <http://www.aapspharmscitech.org/>
- ✚ PharmaceuticalResearch
<http://www.aapspharmaceutica.com/publications/journal.asp?Journal=PHARM>
- ✚ Journal Pharmaceutical Science
<http://www3.interscience.wiley.com/cgi-bin/jhome/68503813>
- ✚ Journal of Pharmacy and Pharmacology
<http://www.aapspharmaceutica.com/publications/journal.asp?Journal=JPP>
- ✚ Pharmaceutical Technology <http://www.pharmtech.com/pharmtech/>
- ✚ Drug Development and Industrial
- ✚ Pharmacy <http://www.dekker.com/sevlet/product/product/DDC/toc>

- ✚ Pharmaceutical Development and
Technology <http://www.dekker.com/servlet/product/productid/PDT>
- ✚ Drug Delivery Technology <http://www.drugdeliverytech.com>
- ✚ Revista Cubana de Farmacia <http://bvs.sld.cu/revistas/far/>
- ✚ Tablets and capsules <http://www.tabletscapsules.com/>

Capítulo 6 PREFORMULACIÓN

Las pruebas de preformulación pueden definirse como una investigación de las propiedades físicas y químicas de un fármaco solo y cuando se combina con una serie de excipientes (13). El objetivo de las pruebas de preformulación es la generación de información útil para el formulador en el desarrollo de una forma farmacéutica estable y biodisponible que pueda ser producida a nivel industrial. La etapa de preformulación permite al formulador trazar el camino a seguir en el diseño de un medicamento seguro, efectivo y aceptable para el consumidor.

La etapa de preformulación para medicamentos con un fármaco nuevo comienza cuando el nuevo fármaco sintetizado muestra ser una promesa farmacológica en modelos animales para justificar su evaluación en humanos. Estos estudios se enfocan a las propiedades fisicoquímicas del nuevo fármaco que podrían afectar el comportamiento del fármaco y el desarrollo de una forma farmacéutica eficaz (22). Es necesaria la participación de múltiples disciplinas. Los especialistas en síntesis química evalúan el mejor proceso de síntesis con un mayor rendimiento. Los especialistas en biofarmacia evalúan la mejor ruta de administración, estudian aspectos de biodisponibilidad y farmacocinética. Una vez que el compuesto ha sido identificado, los investigadores inician el desarrollo del producto en una forma molecular óptima. Si después de los primeros estudios se observa alguna deficiencia al respecto, se decide sobre la modificación de la molécula para mejorar las propiedades del fármaco. Surgiendo sales, profármacos, solvatos, polimorfos o análogos como resultado de estas modificaciones siendo las sales y profármacos los más comunes (22).

El Centro para la Evaluación e Investigación de Fármacos (CDER) es un organismo de FDA organizado de acuerdo a las cuatro actividades principales del Centro:

- 1) Evaluación de fármacos nuevos
- 2) Evaluación de fármacos genéricos
- 3) Evaluación de fármacos de libre venta
- 4) Gestiones posteriores a la aprobación de los fármacos.

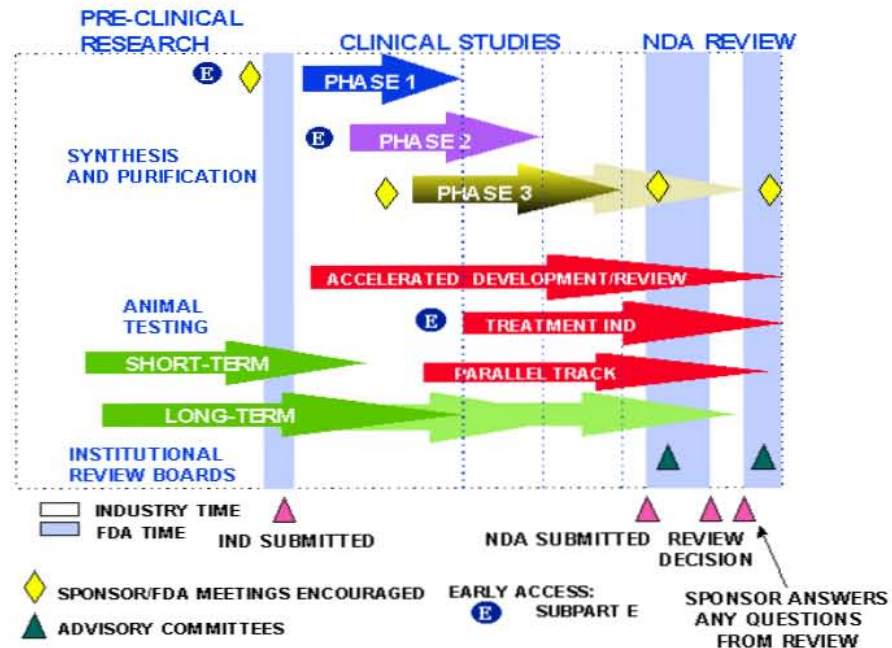
El Handbook CDER muestra los procedimientos para el desarrollo de productos farmacéuticos con una nueva entidad química y con una entidad química ya conocida registrándose como un medicamento genérico. Este documento define los siguientes términos:

IND (Investigational New Drug): Son los fármacos que se encuentran en investigación, es decir están sometidos a una serie de estudios preclínicos y clínicos con la finalidad de demostrar seguridad y eficacia (23).

NDA (New Drug Application): Es el producto innovador o de referencia, una vez que se han llevado a cabo los estudios preclínicos y clínicos y se ha demostrado mediante estos ser un medicamento seguro y eficaz. FDA aprueba el medicamento para su distribución y venta (23).

ANDA (Abbreviated New Drug Application): Es la versión abreviada del producto innovador, no se realizan estudios preclínicos ni clínicos. Solamente se comprueba bioequivalencia entre este y el producto innovador (23).

El siguiente esquema muestra el procedimiento de desarrollo de un NDA desde la investigación preclínica hasta la etapa de revisión de NDA. En este esquema podemos observar que los estudios clínicos están divididos en 3 fases que persiguen los siguientes objetivos:



Investigación Preclínica

La FDA exige, en primer lugar, que el solicitante presente datos indicativos de que el fármaco es razonablemente seguro para uso en estudios clínicos iniciales a pequeña escala. Si el compuesto ya ha sido estudiado o comercializado, el solicitante tiene varias opciones para cumplir este requisito: 1) recopilar los datos existentes que no son de carácter clínico y que provienen de estudios *in vitro* o en animales; 2) recopilar datos de pruebas clínicas previas o de la comercialización del fármaco en los Estados Unidos de Norteamérica u otros países cuya población sea similar a la de este país; o 3), realizar nuevos estudios preclínicos con el compuesto, para buscar las evidencias necesarias que respalden la seguridad de la administración del compuesto a seres humanos.

Durante el estudio preclínico, se evalúan los efectos tóxicos y farmacológicos del fármaco a través de pruebas *in vitro* e *in vivo* en animales de laboratorio. Se hacen ensayos de genotoxicidad y también estudios de la absorción y metabolismo del fármaco, la toxicidad de los metabolitos y la velocidad con que el fármaco y sus metabolitos se excretan del cuerpo.

Al final de la etapa preclínica debe presentarse un perfil farmacológico del fármaco, determinación de la toxicidad aguda del fármaco al menos en dos especies distintas de animales y estudios de toxicidad a corto plazo (23).

Estudios Clínicos

La solicitud de un fármaco nuevo (New Drug Application, NDA) es el vehículo mediante el cual los solicitantes del fármaco nuevo presentan una propuesta formal para que la FDA apruebe un fármaco nuevo para la venta en los Estados Unidos de Norteamérica.

FDA llega a la conclusión sobre:

- ✚ Si el fármaco es seguro y efectivo para el uso o usos propuestos, y si los beneficios exceden los riesgos.
- ✚ Si el etiquetado propuesto para el fármaco es el apropiado, y si no lo fuera, cual debería ser.

- ✚ Si los métodos para la elaboración del fármaco y los controles de calidad son adecuados para conservar su identidad, potencia, calidad y pureza (23).

El CDER vigila el plan de los estudios y el manejo de los estudios clínicos para así asegurar que los participantes no sean expuestos a riesgos innecesarios.

Estudios Clínicos de la Fase 1

La fase 1 es la introducción inicial de un fármaco nuevo en seres humanos. Estos estudios se vigilan rigurosamente y pueden realizarse en pacientes, pero por lo general se realizan en voluntarios saludables. Su propósito es determinar los efectos metabólicos y farmacológicos del fármaco en seres humanos, los efectos colaterales relacionados con mayores dosis, y si fuera posible, obtener las primeras pruebas de eficacia (24). Durante la fase 1, se debe conseguir suficiente información de los efectos farmacocinéticos y farmacológicos del fármaco para permitir el planeamiento de estudios bien controlados y científicamente válidos de la fase 2 (24). En los estudios de la fase 1 se evalúan también el metabolismo del fármaco, las relaciones de estructura-actividad, y el mecanismo de acción en seres humanos. En los estudios de la fase 1, el CDER puede imponer una restricción clínica (es decir, prohibir el inicio del estudio o detener una investigación en proceso) por razones de seguridad (23).

Estudios Clínicos de la Fase 2

La fase 2 incluye los primeros estudios clínicos controlados que intentan conseguir datos preliminares sobre la eficacia del fármaco en indicaciones específicas en pacientes enfermos o en mal estado de salud. Esta fase del estudio ayuda también a determinar los efectos colaterales a corto plazo y los riesgos comunes del fármaco. Los estudios de la fase 2 siempre están muy controlados y vigilados y se realizan en un número relativamente pequeño de pacientes, por lo general de varios cientos de personas (23).

Estudios Clínicos de la Fase 3

Los estudios de la fase 3 son estudios más extensos controlados. Se realizan después que los estudios preliminares de la fase 2 han indicado la eficacia del fármaco, y están concebidos para adquirir la información adicional sobre eficacia y seguridad que se necesita para poder evaluar la relación de beneficio y riesgo del fármaco. Esta fase de estudios también brinda una base adecuada para extrapolar los resultados a la población general y transmitir esa información en el etiquetado médico. Los estudios de la Fase 3 incluyen usualmente desde varios cientos hasta miles de pacientes (23).

La última etapa, ***Estudios de Postcomercialización***, comprende la realización de estudios de Farmacovigilancia, donde se identifican los efectos del uso del medicamento en el conjunto de la población (1).

En México predomina el desarrollo de medicamentos genéricos y el desarrollo de medicamentos innovadores con fármacos ya conocidos que ofrecen al médico y paciente una nueva dosis, nueva forma farmacéutica o combinación de fármacos. Esto implica caracterizar fármacos conocidos. Parte de la información que se debe generar en esta etapa se encuentra reportada en diversas fuentes bibliográficas, lo cual resulta una ventaja para el formulador, ya que puede desarrollar algunas pruebas experimentales que complementen su investigación.

Los estudios de preformulación anteceden al establecimiento de la fórmula final y de las especificaciones que guían la fabricación del producto. Por tal motivo es importante centrar la información generada en cinco aspectos fundamentales que permitan reducir los riesgos en el desarrollo de un medicamento.

- ✚ Identificación y Pureza
- ✚ Estabilidad
- ✚ Proceso
- ✚ Desempeño biológico
- ✚ Aceptación del consumidor

Un buen trabajo de preformulación permite reducir los riesgos y aumentar la probabilidad de éxito en el desarrollo del medicamento. Por tal motivo, es necesario realizar una investigación exhaustiva en todas las fuentes bibliográficas disponibles y catalogarlas de acuerdo a la confiabilidad de las mismas.

Finalmente, la forma farmacéutica y vía de administración determinarán el diseño de los estudios de preformulación. En las formas farmacéuticas sólidas son importantes las propiedades del fármaco en estado sólido mientras que para las formas farmacéuticas líquidas la estabilidad del fármaco en solución es más crítica. En el caso de formas farmacéuticas no convencionales el investigador diseña las pruebas de preformulación basándose en sus conocimientos teóricos y técnicos con el objetivo de recopilar datos específicos sobre la forma farmacéutica que desarrollará.

La tesis “Estudios de Preformulación para el Desarrollo de Formas Farmacéuticas Sólidas” que presentó Terán Escobar María de Lourdes para obtener el grado de Licenciatura en el año 2003 muestra los estudios de preformulación que se deben realizar para desarrollar formas farmacéuticas sólidas, describe cada una de las pruebas y da a conocer la utilidad de cada una de ellas en el desarrollo de formas farmacéuticas sólidas. Por tal motivo este capítulo proporcionará información adicional al trabajo realizado por María de Lourdes Terán Escobar.

La siguiente tabla muestra los estudios de Preformulación que aplican a formas farmacéuticas sólidas de liberación inmediata agrupadas en los cinco aspectos antes mencionados.

FORMAS FARMACÉUTICAS SOLIDAS	
<i>TIPO</i>	PRUEBA
IDENTIDAD Y PUREZA	Espectros UV, IR, Masas
	Rotación Óptica
	Sustancias relacionadas
	Perfil de impurezas
	Punto de fusión
ACEPTACIÓN	Olor
	Color
	Sabor
	Textura
ESTABILIDAD	Estabilidad en estado sólido
	Humedad de equilibrio
	Cristalinidad (Polimorfos)
	Compatibilidad principio activo-excipientes
	Adsorción de principio activo a excipientes y filtros
	Susceptibilidad a contaminación microbiana
	Presión de Vapor
PROCESABILIDAD	Tamaño de partícula
	Reología
	Adhesividad
	Compactabilidad
	Área Superficial
	Porosidad del lecho
	Humedad de equilibrio
	Polimorfismo
	Estudios de Solubilidad
	BIODISPONIBILIDAD
Coefficiente de Partición	
Disolución Intrínseca	
Cristalinidad	
Tamaño de Partícula	
Área Superficial	
Polimorfismo	

Como parte de la estrategia de trabajo se plantea la elaboración de un protocolo de preformulación en donde se recopila los resultados de cada una de las pruebas experimentales y la información obtenida mediante la búsqueda bibliográfica con el objetivo de guiar y recopilar de manera organizada la información generada.

PROTOCOLO DE PREFORMULACIÓN

IDENTIFICACIÓN Y PUREZA

- Nombre común
- Nombre químico
- Formula molecular
- Peso molecular

Estructura química y Evaluación de grupos funcionales

- Polimorfismo
- Punto de fusión
- Rotación Optica
- Perfil de impureza
- Productos de degradación
- Identificación por IR

DESEMPEÑO BIOLÓGICO

- Clasificación Biofarmacéutica
- Disolución intrínseca
- Coeficiente de Partición
- Constante de ionización
- Degradación en fluidos biológicos

ACEPTACIÓN

- Color
- Olor
- Textura

PROCESO

- Distribución de tamaño de partícula
- Forma
- Area superficial
- Densidad Aparente y compactada
- Reología : *Angulo de Reposo, Indice de Carr, Velocidad de Flujo.*
- Comportamiento plástico, elástico o de fractura
- Perfil de Adhesividad

ESTABILIDAD

En estado sólido:

- Efecto de temperatura
- Efecto de la Luz

-Efecto de la humedad

Higroscopicidad

Humedad de equilibrio

Condiciones de Almacenamiento.

Compatibilidad fármaco-excipientes.

1. Propiedades organolépticas.

La descripción de la apariencia, color, sabor y olor del fármaco en estudio nos sirve como un marco de referencia para reportar los cambios que sufre el fármaco en pruebas estresantes como los estudios de estabilidad o compatibilidad fármaco-excipientes. Como parte de la identidad del compuesto es necesario que el investigador revise que la descripción de la materia prima corresponde con la descripción contenida en el certificado analítico proporcionado por el fabricante de la materia prima y esta a su vez sea parte de una especificación de Farmacopea.

Uno de los criterios empleados para elegir los excipientes o tomar una decisión sobre la necesidad de un recubrimiento es sin duda las propiedades organolépticas del fármaco. El olor, color y sabor son características que impactan en la aceptabilidad del consumidor. Generalmente en la literatura se encuentra reportado el color y sabor del fármaco. La terminología empleada para describir cada una de las propiedades organolépticas debe ser sencilla y homogénea entre todos los integrantes del equipo de trabajo.

2. Solubilidad

Muchos fármacos son administrados vía oral en formas farmacéuticas sólidas. Una vez administrada la forma farmacéutica se desintegra y el fármaco se disuelve en los fluidos gastrointestinales, a través de la mucosa gastrointestinal, entra a la circulación sistémica (25). Las características de solubilidad juegan un papel importante en este proceso inicial. El fármaco requiere un comportamiento hidrofílico para disolverse en un

medio acuoso en el lumen del tracto gastrointestinal y lipofílico para la subsecuente penetración en la membrana lipídica (22).

En el desarrollo farmacéutico de medicamentos que contienen un fármaco nuevo; los compuestos ácidos o básicos que son pobremente absorbidos como resultado de su baja solubilidad en medio acuoso y orgánico son susceptibles a la formación de la sal soluble del compuesto. Por ejemplo, Efedrina clorhidrato, es preparado por la adición de un protón al átomo de nitrógeno secundario del compuesto efedrina (efedrina – H⁺) el cual es neutralizado con el anion cloruro (efedrina – HCl). En general, las sales orgánicas son más solubles en agua que su correspondiente molécula no ionizada, incrementándose las tasas de disolución y posiblemente mejorando la biodisponibilidad. Algunos problemas encontrados en la evaluación de sales son: pobre cristalinidad, varios grados de solvatación o hidratación, higroscopicidad e inestabilidad debido a un pH desfavorable en el micro ambiente del cristal. Otro ejemplo claro es la Clorfeniramina base, la cual es un líquido aceitoso con baja solubilidad en agua, la forma de la sal maleato, la cual es cristalina permite su incorporación en la forma farmacéutica sólida (22).

La formación de sales es limitada a moléculas con grupos ionizables, mientras que los profármacos pueden ser formados con cualquier molécula orgánica que tenga un grupo funcional reactivo. Los profármacos son derivados sintéticos que pueden tener actividad farmacológica intrínseca pero usualmente sufren una transformación in vivo para liberar la molécula activa del fármaco.

Los estudios de solubilidad incluyen:

- ✚ Efecto de la temperatura
- ✚ Efecto de pH
- ✚ Mecanismos de Solubilización
- ✚ Disolución.

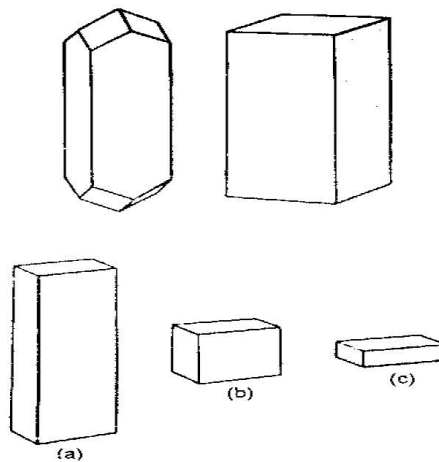
Los Métodos Analíticos más empleados para determinar solubilidad son : HPLC, Espectroscopia UV, Espectroscopia fluorescente y Cromatografía de Gases.

3. Propiedades físicas de las partículas.

En el caso de formas farmacéuticas sólidas es necesario determinar la forma, tamaño, distribución de tamaño de partícula en el polvo y área superficial que impacta sobre la estabilidad, solubilidad, adsorción, absorción, uniformidad de contenido, reología, comportamiento del polvo en operaciones unitarias durante el proceso de fabricación.

3.1 Forma

La apariencia externa de la partícula se describe sobre la longitud, ancho, espesor, rugosidad y forma geométrica de la partícula.



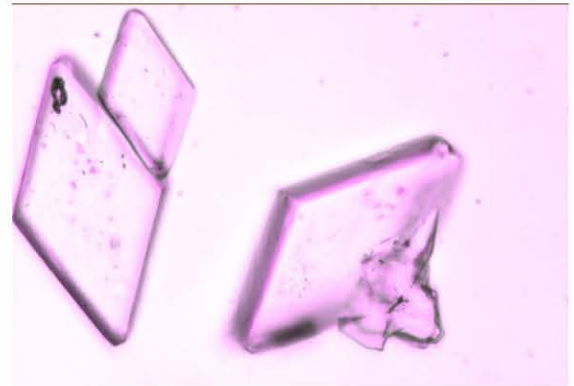
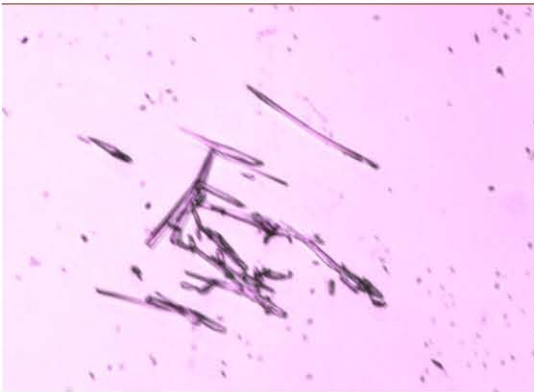
El análisis de la forma de las partículas en un polvo o granulado se realiza por medio de técnicas microscópicas las cuales pueden ser consultadas en el Capítulo 5 de la Tesis “Estudios de Preformulación para el desarrollo de formas farmacéuticas sólidas”, en la cual hace una recopilación de todas estas técnicas sus ventajas y desventajas (26).

3.2 Tamaño de Partícula

Los métodos existentes se dividen en función del principio de la medición en:

<i>Método</i>	<i>Tamaño de Partícula</i>
Microscopio	1-100 μm
Tamizado	> 50 μm
Sedimentación	> 1 μm
Dispersión de la luz	0.5- 50 μm
Conteo electrónico	0.4-1200 μm
Centrifugación	<50

Tabla 3 (27)



Fotografías de diversas formas cristalinas en Microscopio Optico Nikon LABOPHOT-2. Formas cristalinas

Determinación del Tamaño de Partícula promedio.

Esta determinación asume que la distribución del tamaño de las partículas tiene una distribución normal, en donde la media representa la medida central de la distribución.

Ejemplo.

Intervalo de tamaño (μ)	Valor medio	No. de partículas por intervalo	(Valor medio) x (No. de partículas por intervalo)
0-20	10	82	820
21-40	30.5	115	3507.5
41-60	50.5	90	4545
61-80	70.5	10	705
81-100	90.5	3	271.5

$$\text{Tamaño de partícula promedio} = \frac{\sum 4\text{columna}}{\sum 3\text{columna}} = \frac{9849}{300} = 32.83 \text{ micras}$$

El tamaño de partícula promedio para una partícula con la distribución de tamaño señalada es de 33 micras.

Otra técnica recurrente es la técnica de tamices, la cual es adecuada para partículas en un intervalo desde 40 μ m, aunque la forma de las partículas afecta apreciablemente la determinación. Es una técnica sencilla y relativamente rápida que comprende la separación de las partículas determinando el peso en cada tamiz con diferente diámetro de malla directamente proporcional a la fracción de polvo retenida. La prueba consiste en colocar una determinada cantidad de polvo sobre una serie de tamices con aberturas uniformes disminuyendo las aberturas en forma descendente, mediante un medio mecánico se promueve la desagregación de los aglomerados y finalmente se obtiene la fracción detenida en cada tamiz (27). La Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos describe la metodología para realizar la distribución de los polvos en base a la siguiente clasificación: polvos finos, polvos moderadamente gruesos y polvos gruesos (16).

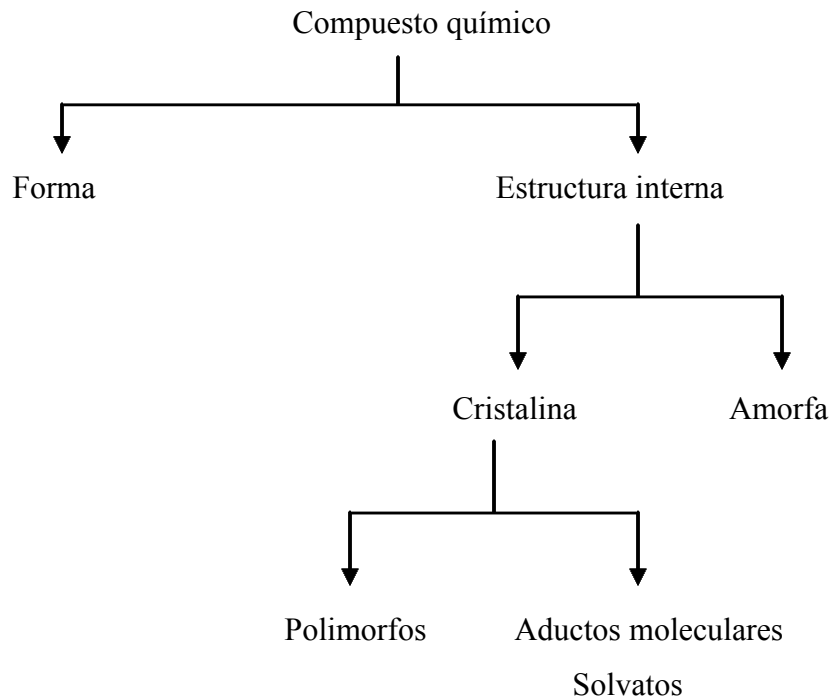
3.3 Distribución de tamaño de partícula

Varias propiedades físicas y químicas del fármaco son afectadas por la distribución del tamaño de las partículas y su forma. La biodisponibilidad de la griseofilvina está directamente relacionada con la distribución de tamaño de partícula. Para fármacos donde la disolución es el paso limitante para su absorción su biodisponibilidad puede ser mejorada cuando el fármaco es fragmentado incrementándose el área superficial. Sin embargo, la fragmentación en partículas muy pequeñas puede ocasionar la formación de aglomerados afectando la disolución del fármaco (28). El tamaño de la partícula juega un papel importante en la uniformidad de contenido del producto terminado. Cuando hay grandes diferencias en el tamaño de los componentes de la mezcla fármaco-excipientes puede generarse segregación de los polvos originando problemas durante el mezclado. El tamaño de las partículas puede ser un factor que impacta sobre la estabilidad del producto, mientras el tamaño de partícula sea más pequeño será mayor el área superficial disponible y por lo tanto más probabilidad de interacción con el oxígeno de la atmósfera, luz, calor, humedad y aumenta el grado de interacción con los excipientes (25).

4. Propiedades cristalinas

La forma del cristal es la descripción de la apariencia externa mientras que la estructura interna se refiere al arreglo de los átomos y moléculas en el interior del sólido.

La primera distinción es si el sólido está en forma cristalina o amorfa. Los cristales se caracterizan por arreglos repetidos de los átomos y moléculas en un arreglo tridimensional, mientras que las formas amorfas tienen un arreglo aleatorio de átomos y moléculas (29).



Las formas amorfas generalmente tienen una energía termodinámica mayor en comparación a las formas cristalinas, la velocidad de disolución de las formas amorfas son generalmente mayores. Bajo condiciones de almacenamiento, los sólidos amorfos se revierten a formas más estables. Esta inestabilidad termodinámica puede ocurrir durante el proceso de fabricación o bien en la forma farmacéutica, siendo esta la mayor desventaja de utilizar sólidos amorfos (25).

Un aducto estequiométrico comúnmente conocido como solvato, es un complejo molecular que contiene moléculas de agua en sitios específicos en la estructura interna del cristal. Cuando el disolvente es el agua el complejo recibe el nombre de hidrato (22). La conversión de un compuesto anhidro a un hidrato dentro de la forma farmacéutica puede reducir la velocidad de disolución y por lo tanto la absorción del fármaco.

El polimorfismo es la capacidad de un compuesto para cristalizar en más de una forma cristalina lo que implica diferentes arreglos de moléculas y átomos en la estructura interna del cristal. Cambios en la estabilidad y solubilidad se pueden atribuir a este fenómeno impactando sobre la biodisponibilidad del fármaco (25). Muchas propiedades fisicoquímicas del compuesto varían con la estructura interna de un sólido cristalino como el punto de fusión, densidad, dureza, forma del cristal, propiedades ópticas y presión de vapor (30).

Algunos métodos para caracterizar polimorfos son:

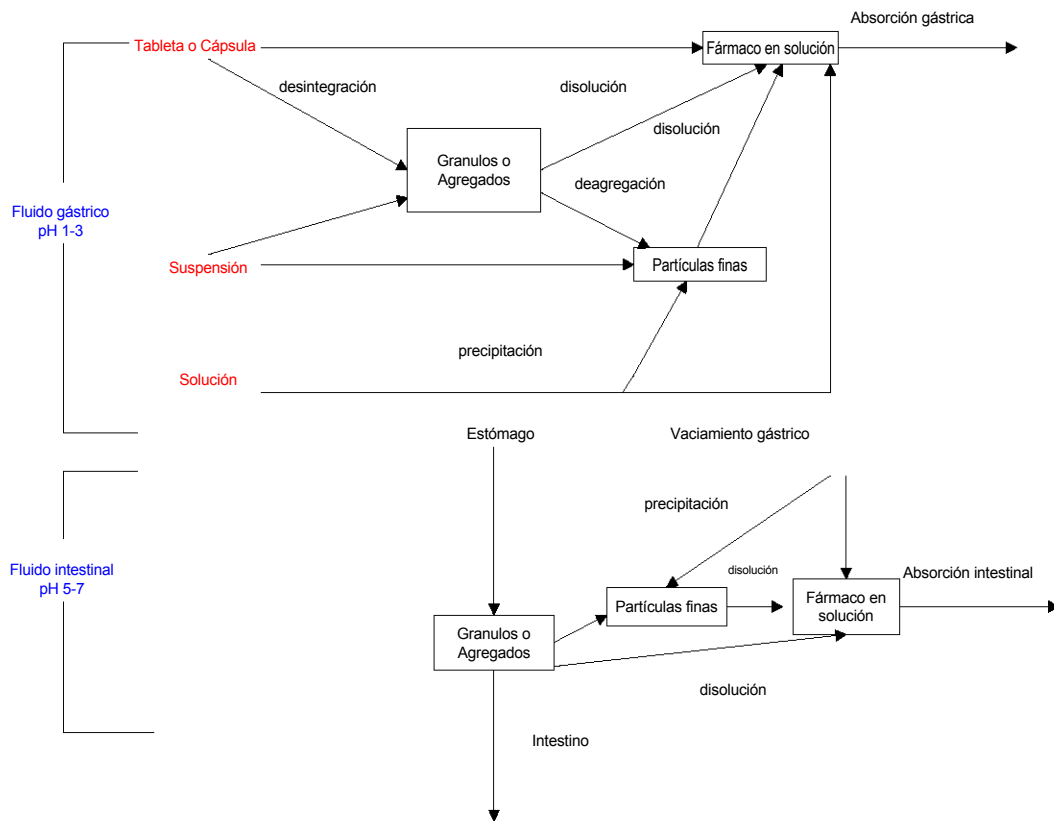
Método	Cantidad de compuesto requerido
Microscopia	1 mg
Calorimetría Diferencial (DSC)	2-5 mg
Infrarrojo	2-20 mg
Difracción rayos X	500 mg
Termogravimetría	10 mg

Es importante identificar el polimorfo que es estable a temperatura ambiente y determinar las transiciones polimórficas que son posibles en el rango de temperatura utilizado en los estudios de estabilidad y durante el proceso de fabricación.

5. Desempeño biológico

Antes de que el fármaco llegue a su punto específico de acción, el fármaco puede ser metabolizado por los fluidos gastrointestinales, por enzimas en la pared del tracto gastrointestinal por un metabolismo hepático antes de ser liberado hacia la circulación sistémica. El resultado es la incompleta biodisponibilidad del fármaco debido a una inactivación por el efecto del primer paso (10).

Las propiedades fisicoquímicas y biofarmacéuticas tienen un impacto sobre su biodisponibilidad, y así sobre su eficacia y perfil de toxicidad. Entender los eventos esquematizados en el siguiente diagrama y sus parámetros ayudará al investigador a tomar decisiones acertadas acerca del desarrollo del producto.



Las propiedades del fármaco a las que hacemos referencia son:

- ✦ Perfil de solubilidad del fármaco respecto a pH y perfil de disolución.
- ✦ Coeficiente de partición entre barreras lipídicas y medio acuoso.
- ✦ Estabilidad y/o degradación en fluidos fisiológicos.
- ✦ Susceptibilidad a inactivación metabólica.
- ✦ Mecanismos de transporte a través de la membrana lipídica (10).

El coeficiente de partición se refiere a la distribución del fármaco en dos fases inmiscibles. Es un indicador de la solubilidad relativa en lípidos (13).

Los solventes orgánicos más empleados son: cloroformo, éter, amilacetato, isopropil miristato, tetracloruro de carbono y n-octanol siendo éste último el más empleado (13). La correlación del coeficiente de partición con la absorción no siempre es acertada ya que el proceso por el cual un fármaco atraviesa la membrana biológica es demasiado complejo para ser simulado por un solvente orgánico. Para determinar el coeficiente de partición, el fármaco se disuelve en una de las dos fases y los dos volúmenes conocidos de cada fase se equilibran por medio de una agitación evitando la formación de una emulsión. Las fases se separan después de un tiempo de reposo por elución o centrifugación. La concentración de soluto se determina en una de las fases y la concentración en la segunda fase se obtiene por diferencia (13).

La mayoría de los fármacos son ácidos o bases débiles que en solución se ionizan y el predominio de la especie ionizada o no ionizada depende del pH del medio.

La concentración relativa de la forma ionizada o no ionizada a un pH se calcula utilizando la ecuación de Henderson –Hasselbalch:

Para bases débiles

$$pH = pka + \log\left(\frac{\text{no ionizada}}{\text{ionizada}}\right)$$

Para ácidos débiles

$$pH = pka + \log\left(\frac{\text{ionizada}}{\text{no-ionizada}}\right)$$

A partir de estas ecuaciones es posible realizar las siguientes predicciones:

Para ácidos débiles

si $\text{pH} > \text{pka}$ predomina la fracción ionizada

$\text{pH} = \text{pka}$ 50% del fármaco está ionizado y el 50% restante esta no ionizado.

$\text{pH} < \text{pka}$ predomina la fracción no ionizada

Para bases débiles

Si el $\text{pH} > \text{pka}$ predomina la fracción no ionizada.

$\text{pH} = \text{pka}$ 50% del fármaco está ionizado y el 50% restante esta no ionizado.

$\text{pH} < \text{pka}$ predomina la fracción ionizada.

Considerando que el pH del estómago es de 1-3, el pH del intestino delgado es de 8 y finalmente el pH del plasma es de 7.4 es posible predecir si un fármaco se encuentra en forma ionizada o no-ionizada dependiendo del medio en el que se encuentre. La solubilidad en agua de un fármaco en un pH entre 2-8 tiene una influencia directa en la formulación oral. Un fármaco con pobre solubilidad (menos de 0.1 mg/mL) en medio ácido puede mostrar una pobre biodisponibilidad (10).

Como ya se mencionó en el capítulo 4 la clasificación biofarmacéutica (BCS) está basada en la solubilidad en agua y la permeabilidad intestinal de los fármacos.

La clasificación es la siguiente:

Clase 1: Alta Solubilidad, Alta Permeabilidad

Clase 2: Baja solubilidad, Alta Permeabilidad

Clase 3: Alta Solubilidad, Baja Permeabilidad

Clase 4: Baja Solubilidad, Baja Permeabilidad

Las formas farmacéuticas sólidas de liberación inmediata son clasificadas de acuerdo a sus características de disolución en muy rápidas, rápidas o lentas. La BCS proporciona información necesaria para en algunos casos evitar la prueba de bioequivalencia en productos farmacéuticos de liberación inmediata (31).

Para entender las ventajas de contar con esta información es necesario manejar los siguientes conceptos:

Biodisponibilidad se define como “La proporción del fármaco que se absorbe a la circulación general después de la administración de un medicamento y el tiempo que implica para hacerlo” (32).

El termino biodisponibilidad relativa refiere a la comparación de dos o más formas farmacéuticas en términos de su velocidad relativa y área de absorción. Si una dosis intravenosa es empleada como dosis de referencia es posible determinar la biodisponibilidad absoluta de la forma farmacéutica de prueba (25). Dos formas farmacéuticas que no difieren significativamente en su velocidad y área de absorción son bioequivalentes. Un estudio de bioequivalencia se realiza para alternativas farmacéuticas, es decir, productos farmacéuticos que contienen el mismo principio activo, pero no necesariamente en la misma cantidad o forma farmacéutica (25). Un equivalente terapéutico son equivalentes farmacéuticos que tienen en mismo perfil de eficacia y seguridad cuando son administrados bajo las mismas condiciones. Dos productos son equivalentes farmacéuticos si contienen el mismo principio activo en la misma cantidad y son administrados por la misma ruta, el equivalente farmacéutico no implica ser equivalente terapéutico porque las variaciones en excipientes y proceso de manufactura pueden causar diferencias en el comportamiento del fármaco (25).

En base a lo anterior se definen productos bioequivalentes, a los equivalentes farmacéuticos en los cuales no se observa diferencia significativa en la velocidad y cantidad absorbida del fármaco, cuando sean administrados ya sea en dosis única o dosis múltiple bajo condiciones experimentales similares (32).

Muchos métodos pueden ser empleados para determinar la biodisponibilidad o bioequivalencia de un producto farmacéutico. La mayoría de los estudios involucran la administración de la forma farmacéutica de prueba a un grupo de voluntarios sanos, seguido de la recolección de muestras y determinación de la concentración del fármaco en la sangre (plasma o suero). El segundo método más empleado utiliza la medida de la concentración del fármaco en muestras urinarias. Finalmente, algunos estudios de biodisponibilidad se realizan en base a la determinación de la respuesta terapéutica de pacientes los cuales son tratados con el producto farmacéutico (25).

Las regulaciones de FDA respecto a bioequivalencia describen numerosos diseños experimentales que sirven como aproximaciones (estudios en animales y métodos in vitro). Uno de las primeras aproximaciones para relacionar la biodisponibilidad con experimentos in vitro fue la prueba de desintegración basada en el tiempo requerido para la desintegración de una forma farmacéutica sólida en un solvente específico. Sin embargo el problema con este método es que la medida del tiempo requerido para fragmentarse en pequeñas partículas no está necesariamente relacionado con la velocidad de disolución de un fármaco (25).

Cuando se tienen fármacos altamente solubles, altamente permeables, de disolución rápida, de liberación inmediata y de administración oral la biodisponibilidad y la bioequivalencia se pueden documentar utilizando estudios in vitro en base al sistema de clasificación biofarmacéutica. Así es como dos medicamentos que presentan el mismo comportamiento a lo largo del tracto gastrointestinal, generarán el mismo perfil en plasma después de la administración oral.

Un fármaco es considerado altamente soluble cuando la más alta dosis recomendada por WHO (World Health Organization) del producto farmacéutico disponible en el mercado es soluble en 250 ml o menos de medio acuoso en un rango de pH de 1.2 a 6.8. El perfil de disolución debe ser determinado a $37^{\circ}\text{C} \pm 1^{\circ}\text{C}$ en medio acuoso. Se recomienda un mínimo de tres determinaciones de solubilidad a cada condición de pH (33).

Ejemplo. Determinar la solubilidad de acuerdo a la clasificación biofarmacéutica de un activo, con los siguientes datos de solubilidad; la presentación existente en el mercado es de 300 mg y 500 mg.

pH/ 37°C	Solubilidad
1.2	5 mg/mL
4.0	3.5 mg/ mL
6.8	2.0 mg/mL

$$\frac{2.0mg}{1mL} \times 250mL = 500mg$$

La dosis más alta disponible en el mercado (500 mg) se disuelve en 250 mL en un rango de pH de 1.2 a 6.8; por lo tanto el activo es de alta solubilidad de acuerdo a la clasificación biofarmacéutica.

Un fármaco es considerado altamente permeable cuando la extensión de absorción en humanos es 85% o más basado en la determinación de balance de masa o en comparación con la dosis administrada vía intravenosa. Se determina en humanos empleando métodos farmacocinéticos como balance de masa y estudio de biodisponibilidad absoluta.

Como métodos alternativos para determinar la permeabilidad de un fármaco se citan los siguientes: perfusión intestinal in vivo en humanos, perfusión intestinal in vivo o in situ usando modelos animales, permeación in vitro utilizando tejido humano o animal, permeación in vitro utilizando monocapas de células epiteliales cultivadas (33).

Cuando hay un cambio en los componentes o la composición de la formulación posterior a su aprobación y el cambio impacta en la calidad o comportamiento de la formulación, la guía SUPAC especifica los estudios in vitro para documentar la bioequivalencia del producto de prueba en base a la clasificación farmacéutica del fármaco:

CLASE I: Disolución. Se disuelve $\geq 85\%$ en 15 minutos en un volumen de 900 mL de HCl 0.1 N.

CLASE II: Perfiles de disolución, en agua, en HCl 0.1 N y en solución amortiguadora a pH 4.5, 6.5 y 7.5, incluyendo determinaciones a 15, 30, 45, 60 y 120 minutos (34).

Si el coeficiente de variación del porcentaje disuelto es menor o igual al 20% para el primer tiempo de muestreo y menor o igual al 10% para los tiempos subsecuentes, se comparan los perfiles de disolución usando el factor de similitud (f) definido en la siguiente ecuación:

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

Donde n= número de tiempos de muestreo

R_t=% disuelto promedio en el tiempo t del medio de referencia.

P_t=% disuelto promedio en el tiempo t del medio de prueba.

Un valor de factor de similitud entre 50 y 100 indica perfiles de disolución similares. Considerando que para realizar el perfil de disolución, deben seleccionarse por lo menos cinco tiempos de muestreo (excepto el tiempo 0) 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 suficientemente espaciados a lo largo del perfil de disolución (32).

El sistema de clasificación biofarmacéutica es entonces una herramienta importante en el desarrollo de productos farmacéuticos.

Un fármaco administrado por vía oral debe disolverse en los fluidos corporales para ser absorbido y llegar a su sitio de acción en donde ejercerá un efecto terapéutico, cuando el proceso de disolución es lento y la absorción es rápida la disolución se convierte en el paso que limita la biodisponibilidad del fármaco. La velocidad de disolución intrínseca es característica de cada compuesto en un disolvente determinado y condiciones experimentales fijas. Valores menores a 0.1 mg/min/cm^2 representan una velocidad de disolución limitada mientras que valores mayores de 1 mg/min/cm^2 no presentan problemas de disolución (28).

Es posible promover la disolución con el uso de excipientes hidrofílicos o bien modificando la cantidad de lubricantes hidrofóbicos, tiempo de lubricación, tamaño del gránulo, dureza y humedad residual alterando la disolución intrínseca del fármaco. La prueba de disolución es una de las pruebas más empleadas en la caracterización de fármacos y controles de calidad de las formas farmacéuticas sólidas. A través de la prueba de disolución se garantiza la reproducibilidad lote a lote y estos resultados pueden estar correlacionados con la actividad in vivo del fármaco. La prueba de disolución es importante sobre todo si la disolución es el paso limitante en la absorción del fármaco. Esta prueba se vuelve una especificación durante la etapa de estabilidad.

6. Compatibilidad con excipientes

Estas pruebas de compatibilidad fármaco excipiente, se realizan con la finalidad de determinar a corto plazo que excipientes pueden ser empleados en la formulación que no comprometan la estabilidad física y química del fármaco. Numerosas publicaciones desarrollan modelos para llevar a cabo las pruebas de compatibilidad de excipientes en menor tiempo y para obtener resultados más confiables.

Uno de los modelos involucra el almacenamiento de muestras conteniendo la mezcla de fármaco-excipiente con 20% de agua en viales cerrados a 50°C y se analizan las muestras después de 1 y 3 semanas, en estabilidad física y química. El peso de las mezclas es alrededor de 200 mg y la cantidad de fármaco adicionado depende de la proporción fármaco excipiente de la fórmula. Muchos factores pueden ser identificados en esta prueba como son: naturaleza química del excipiente, proporción fármaco-excipiente, humedad, pH, temperatura y luz utilizando este modelo (35).

El calor y el agua son los factores primarios en la incompatibilidad de fármaco-excipiente y juegan un rol crítico en la estabilidad del fármaco. Es necesario que en estos modelos se consideren ambos factores ya que así se reflejarán todas las posibles impurezas y se elucidan las rutas de degradación del fármaco (36).

Otro de los modelos sugiere una prueba de compatibilidad fármaco-excipiente preparadas con el 20% de agua en viales cerrados y almacenados a 100°C de 1 a 3 días con presencia de controles lo que equivale a un estudio de estabilidad acelerada de 1 mes (37).

7. Determinación de propiedades reológicas

Un buen flujo asegura un mezclado eficiente y una uniformidad de contenido aceptable. Las siguientes pruebas son empleadas para caracterizar las características de flujo de un polvo o granulado.

-Angulo de reposo

Existen varios métodos reportados para llevar a cabo la determinación. En una de ellas se coloca un embudo de plástico sobre un anillo metálico el cual debe estar sujeto a un soporte universal a 10 cm de la base, donde deberá estar una hoja de papel milimétrico. Se coloca un tapón en la parte inferior del embudo y éste es llenado con el polvo a analizar. Se retira el tapón de un solo movimiento y se mide el diámetro del montículo formado con ayuda de la escala milimétrica. A sí mismo se miden las longitudes opuestas entre si considerando el ápice principal (59).

El ángulo de reposo se calcula empleando la siguiente ecuación;

$$\alpha = \text{Arc cos } \frac{D}{L_1 + L_2}$$

Donde $L_1 + L_2 =$ Suma de la longitud de los lados
 $D =$ Diámetro formado por el montículo
 $\alpha =$ Angulo de reposo

Las propiedades de flujo del polvo de acuerdo al ángulo de reposo se presentan a continuación (59):

Propiedad de flujo	Angulo de reposo
Excelente	25-30
Bueno	31-35
Suficiente	36-40
Pasable	41-45
Pobre	46-55
Muy pobre	56-65
Muy muy pobre	>66

-Velocidad de flujo

Se sigue la metodología anteriormente descrita para determinar el ángulo de reposo. Para expresar la velocidad de flujo del polvo se considera el peso del polvo entre el tiempo (min. o s) que tarda en fluir a través del embudo (59).

-Indice de compresibilidad

Es una medida indirecta que relaciona la diferencia entre la densidad aparente y la densidad compactada con el flujo del polvo.

El índice de compresibilidad se calcula aplicando la siguiente ecuación:

$$I = (d_c - d_a) / d_c \times 100$$

Donde d_c = densidad compactada

d_a = densidad aparente

I = Índice de compresibilidad

Al igual que el índice de compresibilidad el índice de Hausner se basa en las densidades aparente y compactada del polvo para proporcionar una relación empírica con el flujo (59).

$$I_H = d_c / d_a$$

Donde d_c = densidad compactada

d_a = densidad aparente

I_H = Índice de Hausner

La escala de fluidez considerando el índice de compresibilidad y el índice de Hausner se muestra a continuación (59):

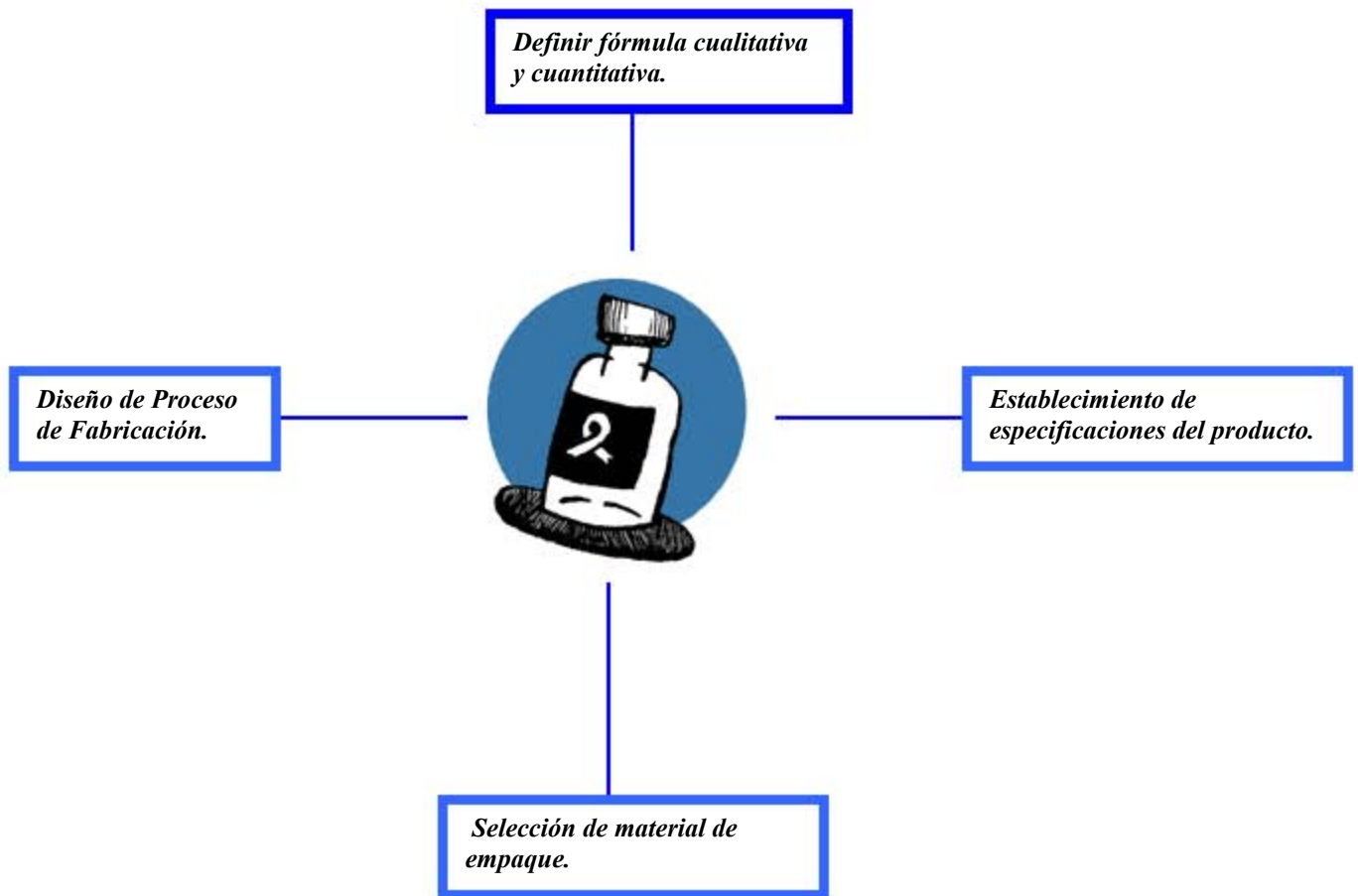
Índice de compresibilidad	Características de flujo	Índice de Hausner
≤ 10	Excelente	1.0-1.11
11-15	Bueno	1.12-1.18
16-20	Suficiente	1.19-1.25
21-25	Pasable	1.26-1.34
26-31	Pobre	1.35-1.45
32-37	Muy pobre	1.46-1.59
> 38	Muy muy pobre	> 1.60

Con estas pruebas es posible identificar en la etapa de preformulación si el polvo presenta un flujo pobre y considerar en la fórmula excipientes como deslizantes que permitan mejorar el flujo o bien, considerar un proceso por granulación vía húmeda o precompresión.

Capítulo 7 FORMULACION

Se considera toda la información generada durante la etapa de preformulación donde se realizó una búsqueda bibliográfica y se desarrollaron pruebas experimentales para identificar aquellas propiedades fisicoquímicas del fármaco que puedan impactar en el diseño de la fórmula, proceso de fabricación, y propiedades farmacocinéticas-biofarmacéuticas del producto final.

En la formulación de un producto farmacéutico se toman decisiones sobre cuatro aspectos principalmente:



Para el caso específico de formas farmacéuticas sólidas las decisiones tomadas en los cuatro aspectos antes mencionados serán críticas para llegar a un producto con las siguientes características:

- Uniformidad de contenido del fármaco en la forma farmacéutica.
- Disolución óptima del fármaco y garantizar que este perfil sea el mismo durante la vida útil del producto.
- Estabilidad del fármaco en la forma farmacéutica.
- Aceptabilidad por el paciente, en la medida de lo posible, el producto debe tener una apariencia atractiva.
- Procesabilidad, el proceso de fabricación debe ser eficiente, rentable e industrializable (25).

DEFINICIÓN DE FÓRMULA CUANTITATIVA Y CUALITATIVA

Los componentes de la fórmula son el *principio activo* en una cantidad fija definida en el perfil del producto el cual ejercerá el efecto farmacológico deseado y los *excipientes*, los cuales son incorporados a la formulación para facilitar el proceso de fabricación, lograr propiedades físicas y mecánicas aceptables y para lograr una liberación del fármaco adecuada (38).

1. Aspectos relacionados con el principio activo

1.1 El principio activo debe cumplir los requerimientos de identidad, seguridad y pureza para garantizar su calidad. La elección de un fabricante con la capacidad de proporcionar el DMF disminuirá el riesgo durante la formulación del producto.

1.2 Considerar la cantidad de materia prima necesaria para llevar a cabo el desarrollo del producto.

Durante el desarrollo del producto se realizan distintas pruebas a nivel laboratorio enfocadas a:

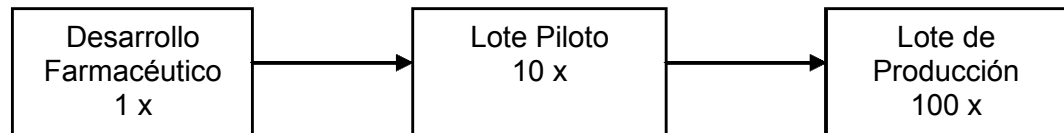
- Mejorar la estabilidad física y química del fármaco
- Minimizar costo del producto y proceso
- Caracterizar el producto
- Diseñar el proceso de fabricación
- Evaluar excipientes en la formulación.

Estos Lotes (1 x) son aproximadamente de 1 kg- 10 kg (25).

Como resultado de las pruebas tendremos una formulación definida la cual es sometida a un estudio de estabilidad preliminar, es decir, a ciertas condiciones de stress controlando factores como la temperatura y la humedad relativa para confirmar que la fórmula es estable monitoreando características físicas (apariencia, dimensiones de la tableta, friabilidad, dureza y humedad residual), químicas (valoración del fármaco, uniformidad de contenido, perfil de impurezas) y fisicoquímicas (disolución) del producto. El siguiente paso es escalar el producto a un lote piloto (10 x) en un rango de 10 kg – 100 kg o 10,000 a 100, 000 unidades. Generalmente estos Lotes son empleados en estudios de bioequivalencia. FDA señala que el lote mínimo requerido para realizar este tipo de estudios es de 100,000 unidades (25).

En México, la Norma Oficial Mexicana NOM –073-SSA1-2005 define como lote piloto, un lote elaborado por un procedimiento representativo que simule al de producción. En el caso de formas farmacéuticas sólidas deberá corresponder al menos al 10% de lote de producción o 100 000 tabletas o cápsulas. Además señala que la estabilidad de medicamentos debe llevarse a cabo en al menos tres lotes del medicamento, dos de los tres lotes deben ser al menos lotes piloto; el tercero puede ser de menor tamaño (5).

Por último; los lotes a nivel producción, los cuales quedan a cargo de la planta de producción, son lotes destinados a la comercialización del producto. Generalmente, son lotes de 100kg-1000 kg (100 x). La cantidad de materia prima empleada en estos lotes no forma parte de la estimación realizada por el área de desarrollo farmacéutico.



En base a lo anterior se estima la cantidad de materia prima requerida para el desarrollo del producto.

50 lotes aproximadamente a nivel laboratorio de 1 kg

3 lotes de estabilidad : 2 lotes piloto de 50 kg

1 lote piloto de 5 kg

Por ejemplo, para una formulación de tabletas de liberación inmediata la cantidad de fármaco es de 20 mg/comprimido. El comprimido se estima tenga un peso de 100 mg.

Para 50 lotes nivel laboratorio de 1 kg se requieren **10 kg de materia prima**

$$\frac{0.020g}{0.1g} \times 1000g = 200g \times 50 \text{Lotes} = 10,000g = 10kg$$

Para 2 lotes piloto de 50 kg se requieren **20 kg de materia prima**

$$\frac{0.020g}{0.1g} \times 50,000g = 10,000g \times 2 \text{Lotes} = 20,000g = 20kg$$

1 Lote piloto de 5 kg se requiere **1 kg de materia prima**

$$\frac{0.020g}{0.1g} \times 5,000g = 1,000g \times 1 \text{Lotes} = 1,000g = 1kg$$

TOTAL

31 kg de materia prima

Es conveniente que el total de la materia prima se solicite en partida de 3 lotes diferentes los cuales serán caracterizados y evaluados en la formulación para descartar resultados no esperados ocasionados por diferencias de materia prima lote a lote.

1.3 Considerar todas las características del fármaco que tienen un impacto en el comportamiento del producto.

Las propiedades fisicoquímicas del fármaco proporcionan la base para el diseño de una tableta, tal como la búsqueda de una disolución rápida para un fármaco que es absorbido en la parte alta del intestino delgado o elucidar la necesidad de un recubrimiento entérico u otras formas de protección gástrica para un fármaco sensible a pH ácidos. El fármaco también juega un papel importante en la determinación de las características físicas de la tableta en la medida en que la concentración del fármaco se incrementa. Las propiedades de los polvos (flujo y compresibilidad) que contienen bajos porcentajes de activo (menor a 100 mg) están influenciadas por las propiedades de los excipientes empleados; sin embargo en formulas con un alto porcentaje de activo, el formulador está más limitado en la elección de excipientes ya que los excipientes seleccionados deben ejercer su función en pequeñas concentraciones.

Las propiedades fisicoquímicas del fármaco que deben ser consideradas son:

- ✓ Polimorfismo.

La transformación a otro polimorfo puede darse durante el proceso de fabricación en operaciones tales como fragmentación, granulación vía húmeda, secado o durante el proceso de compactación. Estas diferencias implican cambio de solubilidades y velocidad de disolución (efecto sobre biodisponibilidad), estabilidad en estado sólido (efecto en la potencia), diferentes características de deformación (afecta su compactabilidad) tamaño y forma de la partícula (afecta la densidad del polvo y las propiedades de flujo) (25).

- ✓ Forma y tamaño de partícula

Es recomendable emplear el fármaco micronizado cuando este se encuentra en pequeña proporción en la forma farmacéutica sólida. La reducción del tamaño de partícula puede afectar la estabilidad del fármaco ya que al incrementarse el área superficial hay una mayor probabilidad de interacción con los excipientes de la fórmula.

- ✓ Propiedades de los polvos.

Flujo, adhesividad, compactabilidad, humedad de equilibrio.

- ✓ Propiedades mecánicas del polvo.

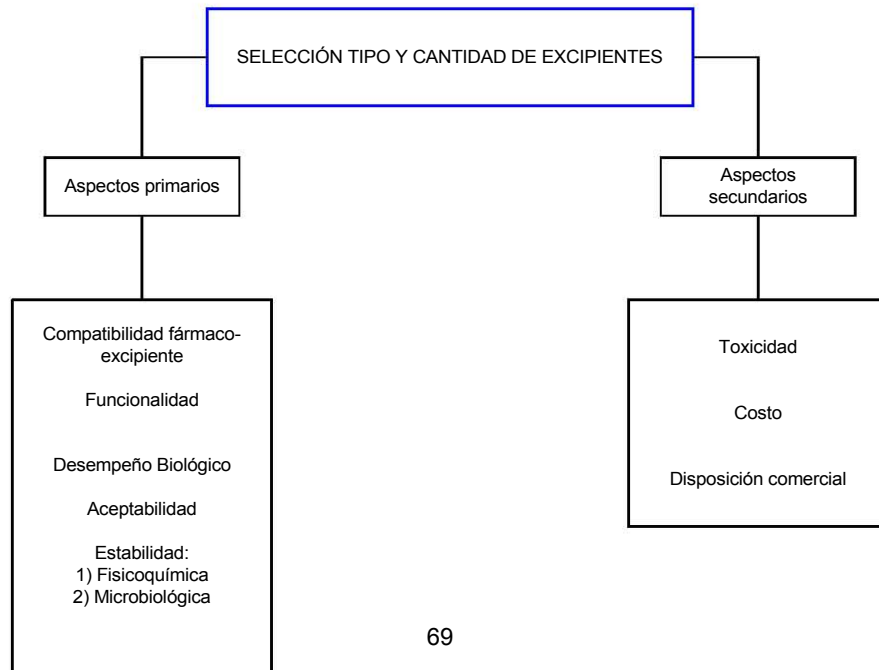
Deformación plástica, elástica y fragmentable.

- ✓ Clasificación biofarmacéutica

- ✓ Estabilidad

2. Aspectos relacionados con los excipientes.

La función de los excipientes es incrementar la estabilidad del producto (antioxidantes), optimizar o modificar la liberación del fármaco (desintegrantes, polimeros hidrofílicos), desempeñar alguna función tecnológica (aglutinantes, deslizantes, lubricantes), mejorar la aceptación por el paciente (saborizantes), permitir la identificación del producto (colorantes). El tipo de excipientes será seleccionado considerando los siguientes aspectos:



2.1 .Compatibilidad fármaco-excipientes

En base a los resultados desarrollados en la parte de preformulación de la estabilidad física y química de las muestras fármaco-excipientes el investigador puede descartar el uso de algunos excipientes en la formulación.

2.2 Funcionalidad

En base a lo establecido en el perfil del producto se define que tipo de excipientes que se requiere para llegar a ese producto conceptual, también se consideran las características físicas, químicas y fisicoquímicas del fármaco y por último considerar la cantidad del fármaco presente en la formulación.

Dentro de los excipientes que afectan las características de compresión de la tableta encontramos:

Diluentes

Aglutinantes

Lubricantes, antiadherentes y deslizantes.

Los excipientes que afectan el aspecto biofarmacéutico;

Diluentes

Aglutinantes

Lubricantes

Desintegrantes

Y aquellos que impactan en la apariencia del producto

Colorantes

Recientemente la funcionalidad de los excipientes se ha vuelto un tema de debate debido a los planes de la farmacopea europea para listar en abril o mayo del 2007 las características específicas relacionadas con la funcionalidad en algunas de sus monografías de excipientes. Ya que las materias primas como sabemos, son una de las fuentes principales de variación de lote a lote. Aunque las pruebas analíticas evalúan si el material está dentro de los límites físicos y químicos, los fabricantes están muy concientes de que el cumplimiento de las especificaciones farmacopeicas no proporcionan la confianza suficiente de que un excipiente se comportará de acuerdo al uso que se pretende (39).

Muchos excipientes son multifuncionales por naturaleza, por lo tanto evaluar la funcionalidad de este tipo de excipientes es más complicado debido a sus múltiples aplicaciones en diferentes formas farmacéuticas.

Al respecto IPEC América (Internacional Pharmaceutical Excipients Council) constituida por fabricantes y consumidores de excipientes farmacéuticos en América (40), apoya el que las farmacopeas escriban un capítulo general que proporcione una guía de proceso sistemático para evaluar las propiedades adecuadas de un excipiente y las metodologías que serían útiles en una aplicación en particular (39).

2.3. Desempeño Biológico

Los excipientes son compuestos que se caracterizan por ser inertes, sin embargo, tienen un impacto importante en la biodisponibilidad del fármaco. La magnitud de este efecto depende de las características del fármaco, la cantidad y propiedades de los excipientes.

La selección correcta de los excipientes y la elección del porcentaje en la fórmula son fundamentales para llegar al efecto deseado. En la práctica no resulta ser un objetivo fácil de alcanzar. El investigador de tecnología farmacéutica debe identificar los procesos fisicoquímicos y fisiológicos que pueden ser alterados por las interacciones fármaco-excipiente.

Las interacciones fármaco- excipiente tienen un efecto potencial sobre procesos fisiológicos y otros factores como pH del microambiente, unión a proteínas, tiempo de tránsito a través de tracto gastrointestinal, estabilidad en el tracto gastrointestinal, efectos sobre la flora intestinal y otros. Por ejemplo, si un fármaco es degradado a pH fisiológico disminuirá su absorción y por lo tanto su biodisponibilidad. El fármaco clorpromazina (antipsicótico) sufre una transformación metabólica en el tracto gastrointestinal, en cambio cuando se administra como un complejo con β -ciclodextrina resulta en un incremento en su biodisponibilidad (38).

Muchos factores pueden afectar la velocidad de disolución de las tabletas como método de granulación, tipo y cantidad de aglutinante, tipo y cantidad de desintegrante y lubricantes empleados. El tipo y la cantidad de desintegrante cambian la disolución del producto ya que las diferencias en la cantidad de amilopectina-amilosa resultan en diferencias en tiempo de desintegración.

La croscarmelosa y almidón glicolato de sodio pueden complejarse con pequeñas cantidades de fármacos catiónicos en agua, pero no en fluidos fisiológicos. Si la interacción fármaco-excipiente resulta en un menor tiempo de desintegración de la tableta la absorción puede incrementarse. En cambio si la interacción fármaco-excipiente resulta en un lento proceso de desintegración podría reducir la biodisponibilidad del fármaco y convertirse en un paso que limite la absorción del fármaco (38).

El tipo y cantidad de aglutinante usado en las granulaciones afecta la velocidad de disolución. Muchos aglutinantes son polímeros hidrofílicos cuya velocidad de solubilidad depende de su peso molecular. La ventaja del proceso de granulación es que se logra la humectación de la superficie del fármaco incrementando la disolución del fármaco una vez que se han desintegrado los gránulos (25).

Agentes tensoactivos como el lauril sulfato de sodio mejoran significativamente la velocidad de disolución de fármacos con muy baja solubilidad. Los lubricantes, especialmente el estearato de magnesio, el cual es un compuesto hidrófobo con una estructura cristalina laminar, cuando con mezclados con otros ingredientes recubren su superficie impartiendo un carácter hidrófobo (25).

En años recientes, en Estados Unidos, se ha despertado gran interés para definir los cambios en la formulación que no alteran significativamente la absorción del fármaco. Así es como surge la guía sobre cambios post-aprobatorios para formas farmacéuticas de liberación inmediata (SUPAC IR) en 1995 y en 1997 un documento similar para formas farmacéuticas sólidas de liberación modificada (SUPAC-MR). El propósito de estas guías es 1) disminuir la cantidad de información y estudios in vivo requeridos cuando se realizan cambios no significativos en la formulación, 2) definir diferentes niveles de cambio y la información requerida en cada cambio de acuerdo a su impacto en la absorción del fármaco, 3) para asegurar que las variables críticas y no tan críticas de la formulación sean investigadas empleando aproximaciones científicas y 4) asegurar que los cambios realizados a la formulación no comprometen la seguridad y eficacia del producto (25).

En México, FEUM en la sección “Características que debe cumplir un medicamento para obtener el registro sanitario” señala los niveles de cambio para la modificaciones de componentes de la formulación sin cambio de forma farmacéutica ni de fármaco, en el sitio de fabricación, tamaño del lote, en el proceso de fabricación, en el fármaco, en la indicación terapéutica, en el sistema contenedor-cierre, etiquetado, plazo de caducidad y múltiples relacionados (41).

2.4. Aceptabilidad

La apariencia de una tableta puede ser evaluada por su color, textura, tamaño, forma y recubrimiento así como cualquier información grabada que contenga. Dichos atributos no solo buscan lograr las preferencias del médico y paciente, las cuales varían de acuerdo con la edad, el gusto, el tipo o gravedad de padecimiento, sino también conseguir la diferenciación con otros productos de la competencia.

El color y la textura de cada excipiente contenido en la formulación pueden tener un impacto en la apariencia de una tableta. Por ejemplo, la lactosa, almidón y la celulosa microcristalina dan colores blancos o casi blancos cuando se comprimen mientras que los diluentes inorgánicos como sulfato de calcio, fosfato de calcio, y talco generan un

color más oscuro en la tableta. Mientras altos porcentajes de estearatos y el uso de polientilenglicoles de alto peso molecular son empleados para dar un aspecto brillante a la tableta. Generalmente cuando se emplean fármacos que no son de color blanco, productos multivitamínicos, las tabletas tienen un aspecto moteado por lo que frecuentemente se recurre al recubrimiento con colores que cubran la apariencia del núcleo solo con la finalidad de mejorar la apariencia del producto.

2. 5. *Estabilidad Fisico-química*

Sin duda alguna, una herramienta importante para el investigador es el Handbook of Pharmaceutical Excipients realizado por la Academia de Ciencias Farmacéuticas de la Asociación Farmacéutica Americana con la colaboración de la Sociedad Farmacéutica de Gran Bretaña. Este libro contiene monografías de los excipientes para uso humano con los porcentajes recomendados en la formulación, incompatibilidades, usos, seguridad, etc (42). En las farmacopeas como USP podemos localizar las pruebas para corroborar la identidad y pureza de los excipientes, pero ninguna de ellas evalúa características que impactan en su desempeño como tamaño de partícula, compactabilidad, flujo etc.

Otro punto a considerar dentro de este aspecto es la *higroscopicidad* de los excipientes la cual es una consideración importante en los estudios de formulación por las siguientes razones:

- La absorción o desorción de agua por los fármacos y excipientes no siempre es reversible. Esto significa que la humedad absorbida no puede ser fácilmente removida mediante el secado.

- El contenido de humedad está en función de la temperatura y la humedad del ambiente.

- El contenido de humedad después de la operación de granulación afectan las características de los gránulos afectando características de flujo y compactabilidad.

- Fármacos sensibles a la humedad no pueden ser combinados con excipientes higroscópicos (25).

Una de las vías por las cuales los excipientes de formas farmacéuticas sólidas causan la degradación de los fármacos es el incremento en el contenido de humedad de la formulación. Excipientes como el starch y povidona tienen un alto contenido de humedad (la humedad de equilibrio de povidona es del 28% a una humedad relativa de 75%), su efecto sobre la descomposición del fármaco depende del contenido de humedad que está en contacto con el fármaco (10).

2.6. Toxicidad

Uno de los criterios para seleccionar el tipo y cantidad de excipientes es su toxicidad; se debe asegurar que el excipiente y su concentración en la fórmula no represente un riesgo para la salud del consumidor. El Handbook of Pharmaceutical Excipients reporta, para la mayoría de los excipientes, la ingesta diaria recomendada del compuesto de acuerdo a la Organización Mundial de la Salud (WHO) y considerando la dosis y periodo de dosificación se descarta su toxicidad.

Ejemplo.

El Handbook of Pharmaceutical Excipients señala para el excipiente butil hidroxianisol empleado como antioxidante una ingesta diaria recomendada por kg de peso de 500µg.

Por ejemplo, si consideramos que el paciente tiene un peso promedio de 68 kg y se estima que la tableta contenga 2 mg de BHA. De acuerdo a la indicación terapéutica la tableta se administrará 3 veces al día (42).

$$2 \text{ mg} \times 3 \text{ veces al día} = 6 \text{ mg de BHA consumidos/día}$$

$$6 \text{ mg}/68 \text{ kg} = 0.0882 \text{ mg/kg de peso} = 88.2 \text{ µg/kg de peso}$$

WHO recomienda no exceder de 500µg, y el cálculo señala que está por debajo del límite, por lo tanto una concentración de 2 mg por tableta no es tóxico para el paciente.

Otra fuente de información al respecto, es la base de excipientes que se puede consultar en la página de la FDA, en la sección de ingredientes no activos (43) esta fuente reporta la cantidad máxima del excipiente empleado según la forma farmacéutica de los medicamentos registrados ante FDA.

Ejemplo: Búsqueda realizada sobre el compuesto butil hidroxianisol (BHA)

INACTIVE INGREDIENT	ROUTE;DOSAGE FORM	CAS NUMBER	MAXIMUM POTENCY
BUTYLATED HYDROXYANISOLE	INTRAMUSCULAR; INJECTION	008003245	0.03%
BUTYLATED HYDROXYANISOLE	IV(INFUSION); INJECTION	008003245	0.0003%
BUTYLATED HYDROXYANISOLE	NASAL; SOLUTION	008003245	2%
BUTYLATED HYDROXYANISOLE	ORAL; CAPSULE	008003245	0.08MG
BUTYLATED HYDROXYANISOLE	ORAL; CAPSULE, SOFT GELATIN	008003245	1MG
BUTYLATED HYDROXYANISOLE	ORAL; CONCENTRATE	008003245	0.0075%
BUTYLATED HYDROXYANISOLE	ORAL; SOLUTION	008003245	0.0189%
BUTYLATED HYDROXYANISOLE	ORAL; SUSPENSION	008003245	0.25%
BUTYLATED HYDROXYANISOLE	ORAL; TABLET	008003245	5MG
BUTYLATED HYDROXYANISOLE	ORAL; TABLET, FILM COATED	008003245	0.4MG
BUTYLATED HYDROXYANISOLE	RECTAL; SUPPOSITORY	008003245	0.213MG
BUTYLATED HYDROXYANISOLE	SUBLINGUAL; TABLET	008003245	0.5MG
BUTYLATED HYDROXYANISOLE	TOPICAL; EMULSION, CREAM	008003245	0.1%
BUTYLATED HYDROXYANISOLE	TOPICAL; GEL	008003245	0.05%
BUTYLATED HYDROXYANISOLE	TOPICAL; OINTMENT	008003245	0.005%

Resultado de búsqueda (43)

La búsqueda indica que la concentración más alta en tabletas es de **5mg**.

Considerando ambas fuentes de información para descartar la toxicidad del compuesto y su funcionalidad se elige la cantidad de excipiente que será evaluado en la formulación.

2.7. Costo

En lo que respecta al costo de los materiales empleados, el formulador debe considerar que el desarrollo del producto debe traer beneficios económicos para la empresa sin olvidar su visión de dirigir el producto hacia un amplio mercado cada vez más competitivo. Dentro del desarrollo del producto farmacéutico es recomendable realizar un estudio de costo que refleje las ventajas entre utilizar uno u otro material cuya funcionalidad ya ha sido comprobada y evaluada en la formulación.

La siguiente tabla señala una formulación de tabletas de acetaminofén la cual es sometida a un estudio de costo que permita evaluar la ventaja entre utilizar como material el desintegrante croscarmelosa sódica y glicolato sódico de almidón.

<i>Componentes</i>	<i>Cantidad por comprimido (mg)</i>	<i>Costo / kg</i>
<i>Acetaminofén DC 90%</i>	<i>500</i>	<i>111.78</i>
<i>Celulosa microcristalina Avicel pH101</i>	<i>158</i>	<i>80.85</i>
<i>Croscarmelosa sódica</i>	<i>35</i>	<i>232.17</i>
<i>Estearato de magnesio</i>	<i>7</i>	<i>111.49</i>
<i>Celopolial</i>		<i>135.00</i>

El costo por comprimido es de \$ 0.076

Considerando 100,000 unidades \$ 7,600.00

Considerando 1000,000 unidades \$76,000.00

El impacto en costo al emplear un desintegrante de menor costo para la formulación es de:

<i>Componente</i>	<i>Costo / kg</i>
<i>Glicolato sódico de almidón</i>	<i>92.02</i>

Glicolato sódico de almidón

El costo por comprimido es de \$ 0.070

Considerando 100,000 unidades \$ 7,000.00

Considerando 1000,000 unidades \$70,000.0

2.8 .Disponibilidad

En muchas ocasiones, el desarrollo de un producto farmacéutico implica decidir entre excipientes de línea, es decir, aquellos que la empresa utiliza en los productos que comercializa y excipientes nuevos. El área de compras en el caso de excipientes nuevos tendrá que buscar la mejor oferta siendo complicado por la poca cantidad del nuevo excipiente que va a adquirir. Sin embargo cuando se incrementa la cantidad de consumo de un excipiente de línea esto da una mejor oportunidad al área de compras de buscar una disminución en el costo por la cantidad de materia prima que adquirirá.

SELECCIÓN DEL PROCESO DE FABRICACIÓN

El investigador de Tecnología Farmacéutica diseña el proceso de fabricación y define los siguientes puntos:

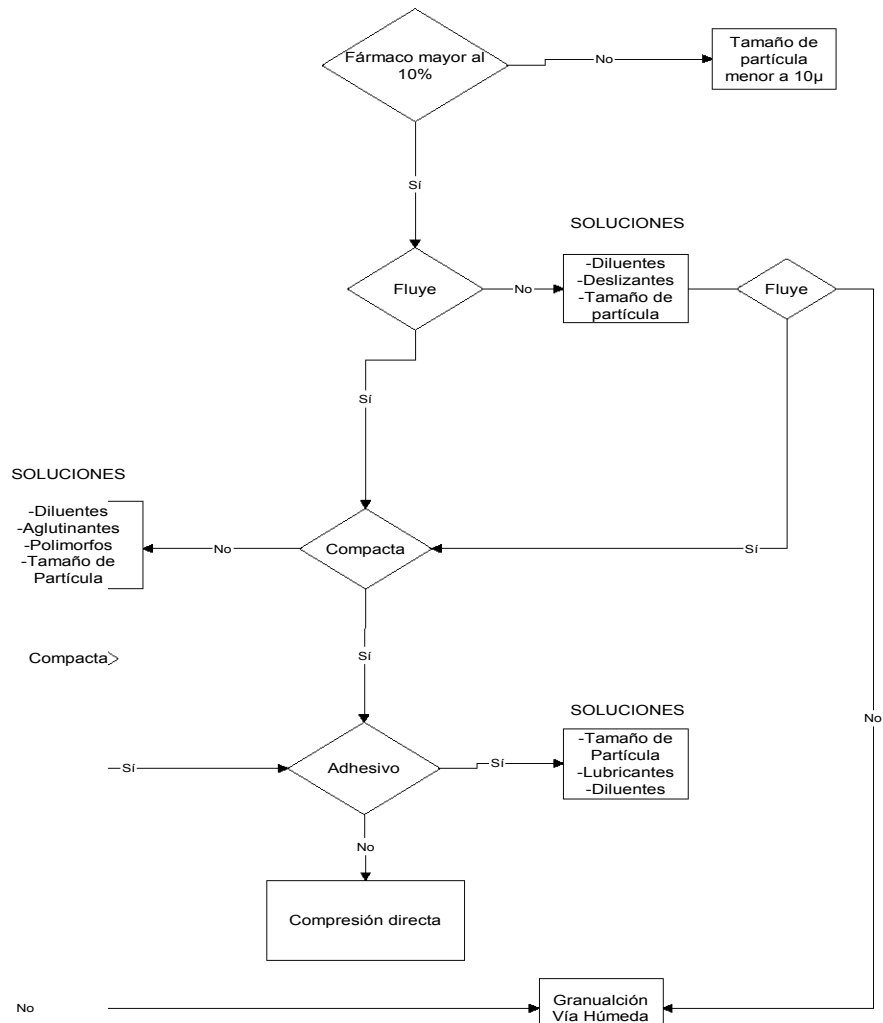
- A) Tipo de proceso de fabricación
- B) Operaciones unitarias
- C) Secuencia
- D) Orden de adición
- E) Controles durante el proceso
- F) Identificación de puntos críticos

A) Tipo de proceso de Fabricación.

Para formas farmacéuticas sólidas se conocen tres procesos de fabricación: compresión directa, granulación seca y granulación húmeda.

La compresión directa es la opción de manufactura más directa, fácil de controlar y menos costosa. Utilizados pasos primarios de proceso; mezclado y compresión para producir una tableta terminada. Mientras que la granulación húmeda agrega cinco operaciones más: granulación húmeda, molido húmedo, secado, molido y mezclado. Cada paso adicional en el proceso reduce el rendimiento y aumento el riesgo de obtener un producto fuera de especificaciones. Con menos pasos y menos variables de proceso, el proceso debe ser más fácil de diseñar y controlar (44).

La selección del proceso de fabricación para formas farmacéuticas sólidas se realiza considerando las siguientes propiedades del fármaco: fluidez, compresibilidad y adhesividad consideradas en el siguiente cuadro de toma de decisiones.



Compresión directa (CD)

La compresión directa es la opción de proceso de fabricación más fácil de controlar y menos costosa. La compresión directa implica dos pasos primarios de proceso; mezclado y compresión, para producir una tableta.

Algunas ventajas y desventajas del proceso de compresión directa respecto a un proceso de Granulación Húmeda son:

Ventajas	Desventajas
Menor costo	Latente segregación
Menor tiempo	Problemas de Uniformidad de Contenido para fármacos en baja dosis.
Menor numero de operaciones que validar	La Materias Primas requieren cumplir especificaciones muy estrechas que llegan a ser más costosos.
Menor equipo y áreas requeridas	Impactan las propiedades de compresión y flujo del fármaco y los excipientes, sobre todo para fármacos en alta dosis.
El proceso no involucra humedad ni temperatura.	Los diluentes empleados son generalmente más costosos que los utilizados en granulación.
Tabletas obtenidas por compresión directa muestran menos problemas de estabilidad o cambios en la disolución.	Los polvos son más sensibles a sobremezclados con lubricantes que los granulados obtenidos por vía húmeda.

Algunos problemas que se presentan al seleccionar un proceso por CD después de que el proceso es escalado se presentan a continuación:

Problemas de la Compresión Directa		
Problema	Efecto	Factores clave
Pobre uniformidad de la mezcla	Tabletas inconsistentes	Tamaño y forma de partícula, diseño del mezclador, pobre diseño de mezclado, segregación durante el manejo.
Flujo errático del polvo	Variación de peso de la tableta, ajustes de la tableteadora, bajas velocidades de la tableteadora.	Tamaño y forma de partícula, diseño del equipo, alta fricción interna, fricción externa con las paredes del recipiente.
Pobre compresibilidad	Alta fuerza de los punzones, tabletas suaves.	Tamaño y forma de la partícula, ductibilidad del polvo.

Debilidad mecánica	Friabilidad, punteo de logo, erosión durante el recubrimiento.	Tamaño y forma de la partícula, fuerza tensil.
De BC Hancock “Identificando a los candidatos para la Compresión Directa utilizando Herramientas de formulación que economizan los materiales”, presentada en AAPS (Asociación Americana de Científicos Farmacéuticos), Noviembre del 2004.		

Para evitar estos problemas es indispensable entender las propiedades del fármaco y los excipientes mezclados empezando por la forma y distribución de tamaño de las partículas, perfiles de adhesión, densidades aparente y verdadera y las propiedades mecánicas de compactación del polvo (44).

Cuatro factores son críticos en una formulación de compresión directa: uniformidad de la mezcla, fluidez de la mezcla (especialmente a las velocidades demandadas por la tableteadora de alta velocidad), la compresibilidad y la lubricidad.

Granulación Seca

La granulación seca implica las siguientes operaciones unitarias: mezclado, primera compresión, molienda, mezclado, segunda compresión.

Ventajas	Desventajas
Menor numero de etapas que en granulación vía húmeda.	Se requieren equipos especiales
Opción para fármacos sensibles al proceso de secado o empleo del tamaño de gránulo.	No mejora la compactabilidad
Densifica el material	Problemas con activos adhesivos.
Mejora el flujo	Posibles problemas de laminación, friabilidad y baja dureza.

Granulación Húmeda

La granulación húmeda agrega cinco operaciones más comparado con el proceso de compresión directa: mezclado, granulación húmeda, molido húmedo, secado, molido, mezclado y compresión.

Ventajas	Desventajas
Mejora Uniformidad de Contenido de principios activos en dosis bajas por la etapa de mezclado húmedo.	Mayor tiempo
Mejora propiedades de compactabilidad	Mayor costo de operación, personal y áreas.
Mejora el flujo y disminuye la posibilidad de segregación.	Mayor número de operaciones que validar
Densifica el material	Mayor número de factores que controlar.
Puede mejorar la disolución de fármacos hidrófobos.	Problemas con activos termolábiles
Puede secarse a Humedades residuales bajas	Problemas con activos sensibles a la humedad.
Aumenta cohesividad mejorando el comportamiento de las partículas en la etapa de compesión	
Incrementa la disolución del fármaco ya que incrementa su hidrofiliidad.	

B) Operaciones Unitarias

Una de las principales operaciones unitarias involucrada en los tres procesos de fabricación antes mencionados es el mezclado donde características como el tamaño y distribución de las partículas, densidad, forma y características de superficie son importantes para asegurar la homogeneidad de la mezcla de polvos. Como paso previo al mezclado, se realiza un tamizado que evite la formación de aglomerados, en especial si las partículas son muy finas. El tamizado puede acompañarse de un premezclado con una porción de excipientes, para evitar la formación de aglomerados (13). Cuando se mezclan porciones muy dispares es conveniente realizar el mezclado en partes. La regla general

para tales pmezclas es la de mezclar una porción del total de la raíz cuadrada de la fracción del fármaco en el total de la mezcla.

Ejemplo:

Formulación

Componentes	Cantidad Unitaria	Cantidad por lote
Fármaco A	8 mg	40 kg
Fármaco B	10 mg	50 kg
Diluyente	79 mg	395 kg
Desintegrante	3 mg	15 kg

Para Fármaco A 8 mg por comprimido que equivale a una fracción de 0.08.

$$\sqrt{0.08} = 0.28 \text{ equivalente al } 28\%$$

Considerando un tamaño de lote de 500 kg.

$$\frac{28}{100} \times 500 \text{kg} = 140 \text{kg} \quad 140 \text{ kg} - 40 \text{ kg de Fármaco A} = 100 \text{ kg de excipiente.}$$

1^{er} mezclado fármaco A 40 kg + diluyente 100 kg (1:2.5)

2^{do} mezclado fármaco B 50 kg + mezcla obtenida en el paso anterior

3^{er} mezclado mezclado anterior + resto de excipientes

Para elegir la capacidad del mezclador que se empleará en cada uno de los mezclados se considera la densidad del polvo. Para este ejemplo la densidad del polvo es de 0.57 g/mL.

NOTA. Para que el mezclado sea eficiente es recomendable utilizar el equipo desde el 30% hasta el 60% de su capacidad total.

Para 140 kg de producto se requiere un mezclador de 490 L, si consideramos utilizar el mezclador aproximadamente al 50%.

Para el 3^{er} Mezclado (500 kg), el mezclador debe tener una capacidad total de 1754 L.

Otro factor importante para garantizar la uniformidad de contenido en la mezcla lo es sin duda el tiempo de mezclado. Este factor se vuelve crítico al momento de escalar el proceso. Es recomendable que durante el escalamiento se evalúe el tiempo óptimo de mezclado del producto. Los siguientes datos surgen de la evaluación de mezclado para el escalamiento de un lote de 30 kg de un producto cuyo proceso de manufactura es por compresión directa.

Muestreo	Tiempo De mezclado (min.)		
	5	10	15
	%Cuantificado de Clorhidrato de Metoclopramida		
Nivel Inferior	94.468	99.709	101.109
	97.677	101.434	102.726
	96.696	97.332	98.257
Nivel Medio	102.082	97.711	99.329
	95.544	95.216	98.265
	99.350	102.506	99.099
Nivel Superior	100.881	98.827	99.679
	101.865	96.789	102.303
	96.753	97.890	101.667
N=	9	9	9
Promedio=	98.4	98.6	100.3
C.V=	2.8	2.3	1.7

Como se observa en la tabla anterior el tiempo óptimo de mezclado para este producto es de 15 min. Posteriormente durante la compresión se evaluó la uniformidad de contenido del producto partiendo de una mezcla de polvos homogénea. Los resultados del muestreo estratificado de acuerdo a la guía de FDA de muestreo estratificado la cual sugiere evaluar 20 puntos críticos (45).

Etapas durante la Compresión				
Inicio de Compresión (A)	Mitad de tolva (E)	Cuñete vacío (I)	Termino de día 2 (M)	2ª hora de compresión (P)
Mitad de proceso (B)	Nivel bajo de la tolva (F)	Inicio día 1 (J)	Inicio día 3 (N)	3ª hora de compresión (Q)
Final de Compresión (C)	Cuñete lleno (G)	Término día 1 (K)	Término día 3 (Ñ)	4ª hora de compresión (R)
Tolva llena (D)	Mitad de cuñete (H)	Inicio día 2 (L)	1 hora de compresión (O)	5ª hora de compresión (S)

Resultados: Uniformidad de Contenido

Identificación	%Cuantificado	Identificación	%Cuantificado	Identificación	%Cuantificado	Identificación	%Cuantificado	Identificación	%Cuantificado	Identificación	%Cuantificado
A-1	99.7	D-2	95.3	G-3	103.6	K-1	102.9	N-2	98.1	P-3	99.5
A-2	96.1	D-3	100.2	H-1	90.2	K-2	98.7	N-3	98.2	Q-1	98.0
A-3	98.3	E-1	99.5	H-2	96.0	K-3	93.2	Ñ-1	96.8	Q-2	97.5
B-1	93.6	E-2	97.5	H-3	96.4	L-1	94.2	Ñ-2	92.6	Q-3	98.0
B-2	97.2	E-3	99.1	I-1	103.6	L-2	97.0	Ñ-3	98.6	R-1	97.9
B-3	98.4	F-1	101.8	I-2	97.6	L-3	95.5	O-1	100.0	R-2	98.9
C-1	101.5	F-2	97.7	I-3	98.4	M-1	96.9	O-2	97.7	R-3	101.1
C-2	100.8	F-3	98.9	J-1	97.5	M-2	98.1	O-3	98.8	S-1	98.1
C-3	97.6	G-1	87.7	J-2	89.4	M-3	98.3	P-1	100.0	S-2	97.4
D-1	99.3	G-2	104.1	J-3	103.4	N-1	100.4	P-2	98.4	S-3	97.8

N=60

Min.= 87.7

Max=104.1

Promedio= 98.0

C.V=3.2

Cada una de las unidades analizadas se encuentran en el intervalo de 85.0% y 115%, el C.V es menor a 6.0% . Por lo que se concluye que no hay variaciones significativas durante la compresión en el escalamiento del producto.

Durante la fragmentación o molienda pueden darse cambios a otra estructura cristalina o bien a un amorfo de formas irregulares dependiendo del tipo de fuerza que se aplique dependiendo de los mecanismos (impacto o frotamiento) que rigen su funcionamiento (27).

La granulación es la unión de partículas de polvo para construir aglomerados de mayor tamaño con ciertas propiedades mecánicas. En los métodos de granulación en seco los polvos se compactan para producir aglomerados grandes o gruesos, los cuales son fragmentados y seleccionados de acuerdo al tamaño deseado. En los métodos de granulación vía húmeda, en donde se obtienen gránulos con la ayuda de un disolvente o de un disolvente junto con un aglutinante. El disolvente ocupa los espacios vacíos del conjunto de partículas y se mantienen juntas por fuerzas capilares. Posteriormente al solidificar la fase líquida con la operación de secado se forman puentes sólidos que garantizan la permanencia de las partículas formando aglomerados. El líquido empleado para formar los aglomerados se evapora, por secado, operación que debe ser controlada para evitar un secado total o un granulado con un alto contenido de humedad que ocasione problemas en la operación de compresión (27).

La finalidad de la operación es principalmente: la fijación de las mezclas o generación de mezclas no segregables, incremento de velocidad de flujo de los polvos, control de la velocidad de disolución ajuste de la densidad aparente, disminuir problemas de adhesión, modificar las forma de las partículas, dispersar un componente de la formulación en la mezcla disolvente-aglutinante para mejorar la homogeneidad (46).

La compresibilidad es la capacidad que tiene un polvo para disminuir su volumen bajo presión. En este caso, se ejerce una presión sobre el material contenido en una matriz mediante dos punzones. Los polvos, en un proceso de compresión se compactan para producir una tableta con cierta dureza logrando su consolidación, es decir, incrementan su dureza debido a las interacciones partícula-partícula que se generan por efecto de la presión.

Los excipientes pueden mejorar la compactabilidad de los polvos proporcionando una mayor área de contacto, ya sea por una buena deformación plástica o por una superficie rugosa (47).

Todos los materiales sólidos cambian su forma y superficie de área cuando son sometidos a una fuerza mecánica. Muchos modelos tratan de explicar que ocurre cuando un material es sujeto a una fuerza. Uno de ellos señala que al aplicar una fuerza puede provocarse la ruptura del material en dos o más fragmentos y esto sucede cuando la fuerza necesaria para causar el corte es más alta que la fuerza requerida para comprimir el material. Este comportamiento es dominante en materiales como el fosfato dicalcico dihidratado (48).

Los excipientes que muestran mayor tendencia a la fragmentación:

Celulosa microcristalina<spray dried lactosa< β -lactosa< α -Lactosa monohidratada<fosfato dicalcico dihidratado.

En otros casos, las partículas se comportan como “resortes”, ya que la aplicación de la fuerza produce una deformación instantánea del material la cual es totalmente reversible cuando la fuerza es removida. Los materiales que se deforman por este mecanismo son llamados materiales elásticos.

Una tercera posibilidad es que la partícula se deforme en la medida que se aplica una fuerza sobre ella. Este tipo de deformación es referido como plástica. Algunos excipientes que se deforman por este mecanismo son los almidones y celulosa microcristalina.

El comportamiento mecánico del fármaco es importante sobre todo cuando su concentración en la tableta es considerable. El formulador debe buscar un equilibrio en las propiedades mecánicas de los componentes de la mezcla y considerar su efecto en el proceso de compactación el cual involucra las siguientes etapas:

- Rearreglo de las partículas; donde las partículas se mueven dentro de la cavidad de la matriz para ocupar los espacios vacíos que existen entre ellas.
- Deformación, cuando las partículas comienzan a sufrir una deformación elástica.
- Compactación; cuando el limite elástico del material es excedido, el material comienza a sufrir una deformación plástica o bien se fragmenta. La deformación plástica

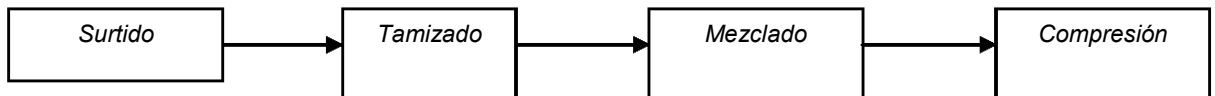
aumenta la unión entre partículas ya que se incrementa la superficie de contacto mientras que la fragmentación genera nuevas superficies favoreciendo la unión entre las partículas.

- Relajación; Una vez retirada la fuerza de compactación el material sufre una relajación. Si estas fuerzas elásticas exceden a la fuerza de tensión en la tableta, la integridad de la tableta se perderá (49).

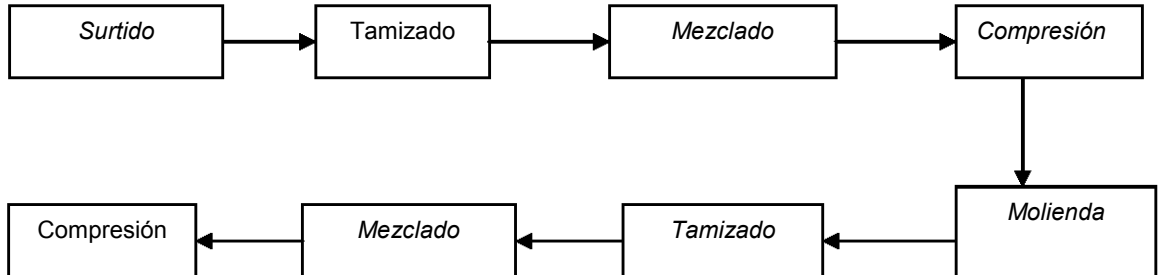
C) Secuencia

La secuencia en las operaciones unitarias dependiendo el proceso de fabricación seleccionado está definido como se muestra a continuación:

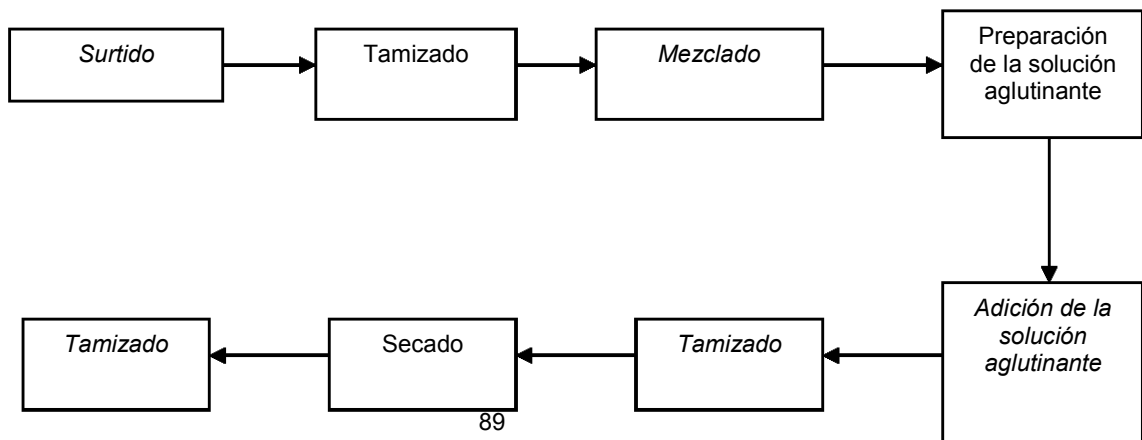
Compresión Directa

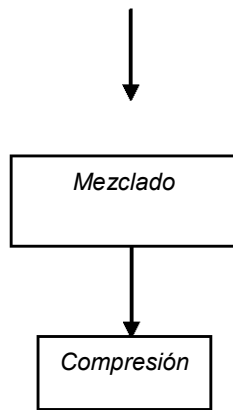


Granulación Seca



Granulación Húmeda





D) Orden de adición

La adición de los componentes de la formulación está en función de la forma farmacéutica y las características del principio activo. Por ejemplo, durante el mezclado es conveniente considerar la adición del principio activo como una capa intermedia en el mezclador entre los componentes mayoritarios cuando el activo tenga una baja proporción dentro de la fórmula favoreciendo la uniformidad de la mezcla de polvos.

E y F) Identificación de puntos críticos y controles durante el proceso de fabricación.

Para lograr reproducibilidad del proceso de fabricación es necesario la aplicación de Buenas Prácticas de Fabricación, el establecimiento de especificaciones de materia prima y la identificación de puntos críticos en el proceso de fabricación los cuales son monitoreados y/o controlados con el fin de establecer su grado de variación y su impacto sobre el producto. Los siguientes controles de proceso en cada una de las operaciones unitarias involucradas en la fabricación de un producto por compresión directa son listadas en la siguiente tabla:

<i>Etapa de fabricación</i>	<i>Primer Lote</i>	<i>Segundo Lote</i>	<i>Tercer Lote</i>
<i>Tamizado de materias primas</i>	<i>Registro de tiempo de tamizado.</i>		
<i>Mezclado</i>	<i>Tiempo óptimo de mezclado.</i>		
	<i>Uniformidad de la mezcla</i>		
<i>Lubricación</i>	<i>Registro condiciones de mezclado (tiempo y velocidad).</i>	<i>Reología y distribución de tamaño de partícula.</i>	
	<i>Reología y Distribución de tamaño de partícula.</i>		
<i>Compresión</i>	<i>Capacidad de proceso.</i>	<i>Capacidad de proceso</i>	<i>Capacidad de proceso</i>
	<i>Peso promedio.</i>	<i>Peso promedio</i>	<i>Registro de condiciones y observaciones durante esta etapa.</i>
	<i>Dureza promedio.</i>	<i>Dureza promedio</i>	
	<i>Friabilidad.</i>	<i>Friabilidad</i>	
	<i>Uniformidad de Contenido en muestreo estratificado.</i>	<i>Perfil de disolución</i>	<i>Registro de condiciones y observaciones durante esta etapa.</i>
	<i>Valoración inicio, mitad y final de la compresión.</i>	<i>Registro de condiciones y observaciones durante esta etapa.</i>	
	<i>Perfil de disolución.</i>		
	<i>Registro de condiciones y observaciones durante esta etapa.</i>		

Una vez establecido el impacto y la variación en cada uno de los puntos críticos demostrando que se encuentran dentro de control es posible disminuir su monitoreo en lotes subsecuentes.

SELECCIÓN DE MATERIAL DE EMPAQUE.

El material de empaque en una forma farmacéutica sólida tiene la función de brindar protección al producto y proveer al consumidor la unidad de dosificación en una presentación confortable para el paciente. En la guía para la industria emitida por FDA “Container Closure Systems for Packaging Human Drugs and Biologics.” Se encuentran las siguientes definiciones:

Materiales de construcción: Se refiere a las sustancias empleadas en la fabricación de material de acondicionamiento.

Material de empaque: Cualquier parte de un sistema de contenedor cerrado. Por ejemplo; ampollitas, viales, tubos, tapones etc.

Empaque primario: Componente que está en contacto directo con la forma farmacéutica.

Empaque secundario: Componente que no está en contacto directo con la forma farmacéutica. Generalmente cumple con una o más de las siguientes funciones:

-Proporciona protección contra la excesiva transmisión de humedad o solventes hacia fuera o dentro del sistema de empaque.

-Proporciona protección contra la excesiva transmisión de gases reactivos hacia fuera o dentro del material de empaque.

-Proporciona protección a la luz para el sistema de empaque.

-Proporciona protección para sistema de empaque flexibles.

-Proporciona una protección adicional a contaminación microbiana.

Sistema de contenedor-cierre: Se refiere al total de los componentes de empaque que contienen y protegen la forma farmacéutica. Esto incluye material de empaque primario y secundario (41).

Esta guía menciona que el tipo y la cantidad de información que deberá ser proporcionada para controlar la calidad del material de empaque. Dependerá de la forma farmacéutica y la ruta de administración ya que para formas farmacéuticas líquidas hay una mayor probabilidad de interacción del fármaco con los componentes del material de empaque.

El material de empaque debe ser adecuado para el uso que se pretende; es decir debe proteger la forma farmacéutica de las condiciones ambientales, debe ser compatible con los componentes de la forma farmacéutica, no debe impartir al producto sabor u olor, no debe ser tóxico, debe estar aprobado por la entidad regulatoria, debe cumplir los requerimientos de tamper-resistance para asegurar al consumidor que el producto no fue abierto anteriormente y manipulado (50).

En Estados Unidos el material de empaque debe estar aprobado por FDA, el registro de las pruebas y metodologías para corroborar la calidad del material de empaque se encuentran recopilados en el correspondiente DMF tipo III los cuales pueden ser consultados en la página de internet <http://www.fda.gov/cder/dmf/>.

Los criterios empleados en la selección del material de empaque son:

Protección

El sistema de contenedor-cierre debe proporcionar una adecuada protección contra factores como temperatura y luz los cuales pueden causar la degradación del fármaco. La protección a la luz es generalmente proporcionada por un contenedor opaco o color ámbar. La USP indica la metodología para realizar la prueba de transmisión de luz. La pérdida de solventes puede ocurrir a través de barreras permeables (ejemplo; contenedor de polietileno), por un sello inadecuado o por fuga en el contenedor. Mientras que el vapor de agua o gases reactivos como el oxígeno pueden penetrar a través de contenedores con superficies permeables y provocar que fármacos sensibles a hidrólisis y oxidación se degraden. Un incremento en la temperatura provoca un incremento en la permeabilidad del gas. Los contenedores de vidrio son relativamente impermeables (50).

Grandes diferencias en permeabilidad son posibles dependiendo del gas y del tipo de plástico. Las moléculas no permean a través de zonas cristalinas, por lo tanto un incremento en la cristalinidad del material puede disminuir la permeabilidad de los gases.

Un problema comúnmente encontrado es la pérdida de conservadores. Estos componentes ejercen su efecto en muy bajas concentraciones, y su pérdida a través de su adsorción al material de empaque puede provocar que el producto quede sin protección y sea susceptible a contaminación microbiana.

Compatibilidad

Algunos ingredientes empleados en la elaboración de material de empaque pueden reaccionar químicamente con los componentes del producto farmacéutico.

Ejemplos de interacción son: la pérdida de la potencia debido a la absorción o adsorción de el fármaco, o degradación del fármaco inducida por algún compuesto del material de empaque, reducción de la concentración de algún excipiente debido a la

absorción, precipitación, cambios en el pH o cambio de color de la forma farmacéutica (50). Por ejemplo; Algunas emulsiones W/O no pueden ser almacenadas en contenedores de plástico de naturaleza hidrófoba ya que puede presentarse una tendencia para que la fase oleosa migre y se difunda en el plástico. Este tipo de interacciones se pueden detectar mediante estudios de estabilidad.

Seguridad

El material de empaque debe estar construido por compuestos que no sean tóxicos o bien; las cantidades de los componentes deben encontrarse en un rango al cual el paciente pueda estar expuesto sin presentar efectos adversos debido a estos componentes.

Para productos farmacéuticos tales como inyectables, inhalables, oftálmicos o transdérmicos se realizan estudios que involucran la extracción de los componentes del material de empaque para determinar si las especies químicas no migran hacia la forma farmacéutica y posteriormente una evaluación toxicológica de aquellas sustancias extraídas para determinar un nivel de exposición seguro considerando la ruta de administración (50).

Desempeño

Se refiere a la capacidad de cumplir con la función para lo cual fue diseñado.

El sistema de contenedor cierre puede ser diseñado para facilitar la aplicación del producto, evitar residuos del producto, cuestiones estéticas.

El material de empaque también debe cumplir con la entrega del fármaco, es decir, la capacidad para entregar la forma farmacéutica en la cantidad y en la velocidad descrita en el inserto del producto. Estos aspectos se vuelven críticos en formas farmacéuticas como parches transdérmicos, inhalador de dosificación medida, botes goteros entre otros (50).

La siguiente tabla muestra las consideraciones en relación a los aspectos antes señalados de acuerdo a la ruta de administración/forma farmacéutica.

<i>Ruta de Administración/Forma Farmacéutica</i>	<i>Disponibilidad</i>			
	<i>Protección</i>	<i>Compatibilidad</i>	<i>Seguridad</i>	<i>Desempeño/Entrga del fármaco</i>
<i>Aerosoles Inhalables y Soluciones, Sprays nasales.</i>	<i>L, S, M, W, G</i>	<i>1c</i>	<i>1s</i>	<i>1d</i>
<i>Polvos Inhalables</i>	<i>L, W, M</i>	<i>3c</i>	<i>5s</i>	<i>1d</i>
<i>Inyecciones, Suspensiones Inyectables</i>	<i>L, S, M, G</i>	<i>1c</i>	<i>2s</i>	<i>2d</i>
<i>Polvos estériles y polvos para inyección</i>	<i>L, M, W</i>	<i>2c</i>	<i>2s</i>	<i>2d</i>
<i>Soluciones oftálmicas y suspensiones</i>	<i>L, S, M, G</i>	<i>1c</i>	<i>2s</i>	<i>2d</i>
<i>Sistemas de Liberación tópica</i>	<i>L, S</i>	<i>1c</i>	<i>3s</i>	<i>1d</i>
<i>Soluciones y Suspensiones tópicas y Aerosoles Linguales y Tópicos.</i>	<i>L, S, M</i>	<i>1c</i>	<i>3s</i>	<i>2d</i>
<i>Polvos Tópicos</i>	<i>L, M, W</i>	<i>3c</i>	<i>4s</i>	<i>3d</i>
<i>Soluciones y Suspensiones Orales.</i>	<i>L, S, M</i>	<i>1c</i>	<i>3s</i>	<i>2d</i>
<i>Polvos Orales.</i>	<i>L, W</i>	<i>2c</i>	<i>3s</i>	<i>3d</i>
<i>Tabletas y Cápsulas orales.</i>	<i>L, W</i>	<i>3c</i>	<i>4s</i>	<i>3d</i>

Protección: L (protección contra la luz)

S (protección contra la pérdida de solvente)

M (protección contra contaminación microbiana)

W (protección contra vapor de agua)

G (protección contra gases reactivos)

Compatibilidad 1c Considerar la posible interacción del líquido con los componentes del material de empaque.

2c Considerar la posible interacción con los componentes del material de empaque después de ser reconstituido.

3c Considerar una baja probabilidad de la interacción de la forma farmacéutico con los componentes del material de empaque.

Seguridad 1s Prueba indicada en USP y Pruebas de extracción y evaluación tóxica, límites de los componentes extraídos y monitoreo de los componentes lote a lote.

2s Prueba indicada en USP y posiblemente evaluación extracción y toxicológica.

3s Una referencia apropiada a las regulaciones de aditivos es suficiente para productos con solventes acuosos, en caso de emplear cosolventes se requiere información adicional.

4s Una referencia a la regulación de aditivos es suficiente.

5s Una referencia a la regulación de aditivos para todos los componentes excepto la pieza que entra en contacto con la boca para la cual hay una prueba reportada en USP.

Desempeño 1d Frecuentemente esta a consideración.

2d Puede estar a consideración

3d Rara vez se pone a consideración.

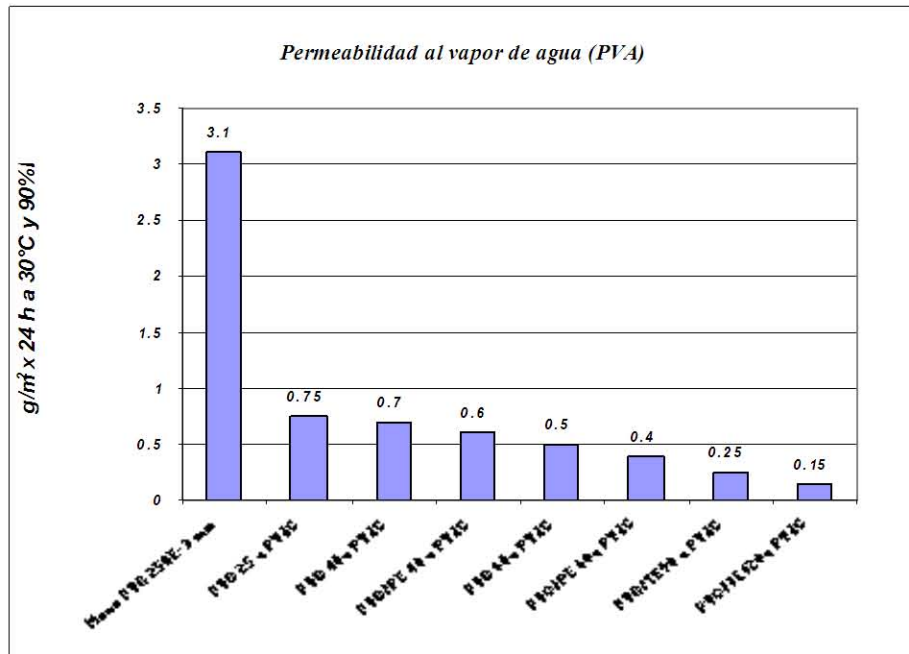
Las formas farmacéuticas orales más empleadas son las cápsulas y tabletas. La posibilidad de interacción entre los componentes del material de empaque y la forma farmacéutica sólida es muy pequeña. El blister es el material de empaque más común para su acondicionamiento ya que es capaz de proporcionar excelente protección a condiciones ambientales y cumple con la aceptación del consumidor estéticamente.

El blister se forma por ablandamiento térmico de una lámina de resina termoplástica que posteriormente es moldeada por vacío; posteriormente el molde es liberado por enfriamiento y a continuación se procede a la etapa de llenado con el producto. El blister conteniendo el producto se cierra con una lámina termo-sellable, generalmente una lámina de aluminio (22).

Los materiales comúnmente utilizados para formar la burbuja son el cloruro de polivinilo (PVC), combinaciones de PVC/polietileno, poliestireno y polipropileno (51).

Para proteger contra la humedad adicionalmente se utilizan cloruro de polivinilideno (Saran), o policlorotrifluoroetileno (Aclar).

La protección contra humedad de PVC/Aclar es superior a la que ofrece Saran-PVC, especialmente bajo condiciones de almacenamiento de humedad extremas.



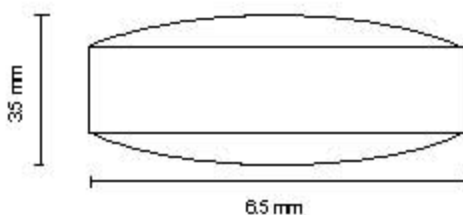
	Starflex 200.5.60	Starflex 200.5.90	Starflex 250.5.120	Generex 200.25	Triplex 200.25.40	Tristar 200.25.60
Lámina de PVC rígido espesor (µm)	200	200	200	200	200	200
TE (Termoestático)						
Racubrimiento (g/m ²)	5	5	5	--	25	25
PVdC Recubrimiento (g/m ²)	60	90	120	25	40	60
Permeabilidad a Vapor de agua 38°C 90%HR (g/m ² x d)	0.40	0.25	0.15	0.75	0.60	0.40
Permeabilidad a oxígeno. 23°C 50% HR (cm ³ /m ² x bar x d)	0.3-1.0	0.3-1.0	0.3-1.0	0.8	0,3-1.0	0.3-1.0
Temperatura de termoconformado (°C)	aprox. 130	aprox. 130	aprox. 130	aprox. 130	aprox. 130	aprox. 130

Observamos que los materiales menos permeables son los de la línea Starflex ofreciendo una mayor protección el Starflex 250.5.120. Cualquiera de estos materiales ofrece la misma protección al paso de gases como el oxígeno y por último la temperatura de termoconformado es igual para todos los productos, esta especificación será útil para evaluar el comportamiento de la lámina en la máquina empleada para emblistar los comprimidos y evaluar el rendimiento.

La Humedad de Equilibrio de la formulación puede ser determinada teórica o experimentalmente. Las propiedades físicas, químicas y/o fisicoquímicas pueden ser afectadas por la humedad; ya que los componentes de la formulación pueden ser higroscópicos o no higroscópicos.

Con el WTVR (Velocidad de transmisión de vapor de agua) del material de empaque se puede estimar el tiempo que tardaría la formulación en alcanzar su humedad de equilibrio.

Por ejemplo; si consideramos la selección de material de empaque para un producto, comprimidos redondos, de concavidad estándar, lisos con las siguientes dimensiones:



La Humedad de equilibrio experimental es de 6.96% a 40°C/75%HR, con una humedad inicial de 3.5%. Experimentalmente se comprobó que cuando el producto alcanza su humedad de equilibrio las características físicas y fisicoquímicas de los comprimidos como son: friabilidad, dureza y disolución se ven afectadas. El perfil del producto señala como restricción que el material de empaque deberá ser blister. Por lo tanto surge la necesidad de seleccionar un material de empaque blister que brinde una adecuada protección contra la humedad al producto. Los materiales a evaluar son:

<i>Material de Empaque</i>	<i>WTVR (g/m² x d) 38°C/75% HR</i>	<i>Costo</i>
<i>PVC/ Aluminio</i>	<i>El fabricante no proporciona este dato.</i>	<i>\$21 /kg</i>
<i>PVC/PVdC 40 g/m²</i>	<i>0.6 g/m² x d</i>	<i>\$80/kg</i>
<i>Starflex 250.5.120</i>	<i>0.15 g/m² x d</i>	<i>\$160/kg</i>
<i>Aclar 3000</i>	<i>0.08 g/m² x d</i>	<i>\$500/kg</i>

Características de los materiales:

PVC/Aluminio

PVC 12 atóxico cristal con las siguientes características color azul cristalino, con dimensiones 113 mm de ancho y 0.3 mm de espesor y una capa de aluminio (52).

PVC/PVdC 40 g/ m²

Película rígida transparente de PVC (cloruro de polivinilo) recubierta de PVdC (Cloruro de Polivideno). WVTR 0.6 g/ m² x d . Capa de PVdC 25 µm y lamina PVC 250 µm (52).

Starflex 250.5.120

Película rígida transparente PVC (Cloruro de Polivinilo) de 250 µm laminado con PVdC (Cloruro de Polivinilideno) 120 g/m². WVTR 0.15 g/m² x d.Lamina PVC rigido 200 µm, recubrimiento PVdC 120 g/m² y recubrimiento termoelástico 5 g/m²(52).

Aclar 3000

Película rígida transparente PVC (Cloruro de Polivinilo) laminado con Aclar 3000 (Policlorotrifloroetileno) color cristal. WVTR (Velocidad de transmisión de vapor de agua) 0.10 g/m² x d. Capa de Aclar 76 µm ±20% (37).

Estimación del tiempo que tardará el producto en alcanzar su humedad de equilibrio empleando los diferentes materiales de empaque.

El área de la burbuja del blister se calcula empleando las siguientes formulas.

$$A_T \quad A_c \quad A_L$$

$$A_C = \pi \cdot r^2 \quad A_L = \pi \cdot d \cdot h$$

$$A_T = 104.65 \text{ mm}^2$$

Evaluación material PVC/PVdC 40 g/m² WVTR 0.6 g/m² x d

$$\frac{0.6 \text{ gH}_2\text{O}}{\text{m}^2} \times 0.00010 \text{ m}^2 = 0.00006 \text{ gH}_2\text{O} / \text{día}$$

Humedad inicial 3.5%

Humedad de equilibrio 6.96%

Diferencia 3.46%

$$\frac{3.6 \text{ gH}_2\text{O}}{100 \text{ gmuestra}} \times 0.1 \text{ gmuestra} = 0.00360 \text{ gH}_2\text{O}$$

Si son absorbidos 0.00006 g de H₂O/día para absorber 0.00360g de H₂O transcurrirían 60 días.

Evaluación material Starflex 250.5.120 WVTR 0.15 g/m² x d

$$\frac{0.15 \text{ gH}_2\text{O}}{\text{m}^2} \times 0.00010 \text{ m}^2 = 0.00002 \text{ gH}_2\text{O} / \text{día}$$

Humedad inicial 3.5%

Humedad de equilibrio 6.96%

Diferencia 3.46%

$$\frac{3.6 \text{ gH}_2\text{O}}{100 \text{ gmuestra}} \times 0.1 \text{ gmuestra} = 0.00360 \text{ gH}_2\text{O}$$

Si son absorbidos 0.00002 g de H₂O/día para absorber 0.00360g de H₂O transcurrirían 180 días.

Evaluación material Aclar 3000 WVTR 0.08 g/m² x d

$$\frac{0.08gH_2O}{m^2} \times 0.00010 m^2 = 0.00001gH_2O / día$$

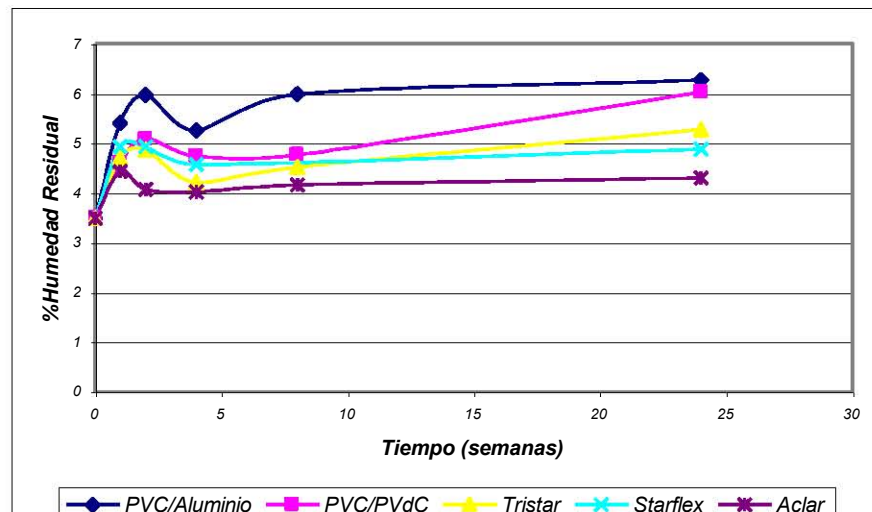
Humedad inicial 3.5%

Humedad de equilibrio 6.96%

Diferencia 3.46%

$$\frac{3.6gH_2O}{100gmuestra} \times 0.1gmuestra = 0.00360gH_2O$$

Si son absorbidos 0.00001 g de H₂O/día para absorber 0.00360g de H₂O transcurrirían 360 días.



Gráfica 3. Cambio de Humedad Residual respecto al tiempo.

Costo

Además de evaluar el grado de protección que ofrece el blister es necesario considerar su costo ya que Tristar 250.25.90 tiene un precio de 14 USD/kg mientras que Starflex 250.5.120 tiene un precio de 16 USD /kg. Sin embargo una película de PVC (Cloruro de Polivinilo) laminado con Aclar 2000 (Policlorotrifluoroetileno) que ofrece una extrema protección contra vapor de agua tiene un precio de 50.0 USD/kg.

Las formas farmacéuticas sólidas generalmente requieren protección a vapor de agua, en algunos casos a la luz y gases reactivos. Por ejemplo la presencia de humedad puede modificar la velocidad de descomposición del fármaco o la velocidad de disolución de la forma farmacéutica.

Taborsky-Urdinola, estudió el efecto del material de empaque y almacenamiento en contenedor blister sobre la disolución de un modelo de tabletas de prednisona. Las tabletas comenzaron a aumentar su dureza con el tiempo y disolverse más lentamente. Sin embargo las tabletas en contenedores menos permeables a la humedad fueron menos afectadas por el almacenamiento. En condiciones de temperatura y humedad altas se observaron cambios en la velocidad de disolución (28).

Los requerimientos de control de material de empaque están incluidos en el CFR Parte 210 y 211 Subparte G : control de empaquetado y etiquetado. Entre los puntos más relevantes podemos mencionar.

- Deben existir procedimientos que describan la recepción identificación, almacenamiento, manejo, muestreo, evaluación y/o análisis de los materiales de etiquetado y acondicionamiento.

- No es aceptable el uso de materiales de empaque no liberados en cualquier fase de producción

- El acceso a las áreas de acondicionamiento queda restringido al personal autorizado.

- Los materiales de acondicionamiento que no se encuentren vigentes deben ser destruidos (53).

FEUM 8^{va} Edición Vol. I define como envase primario para uso farmacéutico un artículo que contiene un fármaco o preparado farmacéutico y está en contacto directo con él, durante toda su vida útil.

En esta sección p. 575-600 se encuentran las pruebas necesarias para evaluar el material de empaque. Las pruebas para el sistema de envase se designan como sistema herméticos y bien cerrados y deben cumplir con la prueba de transmisión de vapor de agua. En casos específicos cuando se indique en la monografía debe cumplir con la prueba de hermeticidad (MGA 0486).

Los envases de materiales plásticos se incluyen una gran variedad de materiales cuya composición es muy diversa. FEUM describe las pruebas generales y pruebas específicas para envases de policloruro de polivinilo, envases de polietileno de baja densidad, envases de polietileno de alta densidad, envases para sangre y hemoderivados y envases oftálmicos.

ESTABLECIMIENTO DE ESPECIFICACIONES.

Una especificación esta definida como una lista de pruebas, procedimientos analíticos, y criterios de aceptación los cuales son límites numéricos, rangos u otros criterios descritos para cada prueba.

Las especificaciones son estándares de calidad que son propuestos y justificados por el fabricante y aprobados por la entidad regulatoria como condiciones de aprobación. Las especificaciones están basadas y relacionadas con las buenas practicas de fabricación, por ejemplo, en validación de procesos de manufactura, pruebas para materias primas, pruebas de estabilidad etc. Las especificaciones están enfocadas para garantizar la seguridad y eficacia de los productos farmacéuticos.

Las especificaciones universales son aquellas que son independientes de la forma farmacéutica mientras las especificaciones específicas dependen de la forma farmacéutica.

La Guía Q6A señala pruebas y criterios universales para un producto farmacéutico como son: Descripción, identificación, valoración y perfil de impurezas. Estas especificaciones generalmente se encuentran reportadas en las farmacopeas.

Los criterios específicos para formas farmacéuticas sólidas son: disolución, desintegración, dureza/friabilidad, uniformidad de contenido, contenido de agua y límites microbianos (54).

INFORME DE FORMULACIÓN

Diferentes organismos han dado su opinión sobre la información que debe soportar el desarrollo de un producto farmacéutico.

La ICH (Conferencia Internacional de Armonización) es un proyecto que junto con entidades regulatorias de Japón, Estados Unidos, Europa y expertos de la industria farmacéutica discuten aspectos científicos y tecnológicos del registro de medicamentos.

Durante la Conferencia ICH Bruselas en el año de 2003 se llegó a un acuerdo de desarrollar un sistema de calidad el cual sería aplicado al ciclo de vida del producto. Muchas acciones se encaminaron hacia esta visión y es así como surge la guía ICH Q8 Pharmaceutical Development disponible en la página de FDA www.fda/cder. Esta guía no es de carácter obligatorio, en estos momentos es un Draft 2, es decir, el comité ha llegado a un acuerdo y el texto fue liberado para su consulta; después de concluir esta etapa se realizará una consulta regulatoria en las tres regiones (Japón, Estados Unidos y Europa) para llegar a un acuerdo y finalmente su implementación. La guía no es específica para cada una de las formas farmacéuticas presentes en el mercado.

Los puntos que se consideran en esta guía son:

-Desarrollo farmacéutico. Esta sección debe incluir suficiente información que proporcione el entendimiento del desarrollo del producto desde su concepto inicial hasta la formulación final y el proceso de fabricación empleado. Aspectos relacionados al fármaco, excipientes y proceso de fabricación que impactan en la calidad del producto deben ser identificados y discutidos.

El fármaco; el componente fijo en la formulación tiene propiedades fisicoquímicas y biológicas que pueden impactar en el desempeño del producto y su procesabilidad las cuales deben identificarse y discutirse (55).

Los excipientes seleccionados, su porcentaje en la fórmula, y las características que pueden impactar en el desempeño del producto o procesabilidad deben ser discutidos considerando la función de cada uno de ellos en la formulación (55).

-Selección del proceso de fabricación considerando sus ventajas y desventajas, definición de las especificaciones del producto y la definición de controles críticos en el proceso de fabricación. Esta sección sugiere contener un análisis de las diferencias significativas entre los procesos de manufactura sobre la seguridad y eficacia, biodisponibilidad, bioequivalencia, o estabilidad del producto.

En caso de emplearse excesos de fármaco deben ser justificados (55).

-Sistema de contenedor-cierre, su elección debe ser fundamentada en la seguridad de los componentes del material de empaque, compatibilidad con los componentes de la formulación, funcionalidad y protección que ofrece al producto.

-Aspectos microbiológicos; justificación de límites microbianos para productos no estériles, selección y pruebas para demostrar la efectividad de los sistemas antimicrobianos.

-Compatibilidad; información que soporte la compatibilidad del producto farmacéutico con los diluentes para reconstitución.

Finalmente se elabora un resumen describiendo el desarrollo de la formulación identificando aquellos aspectos críticos en la calidad del producto incluyendo también resultados de estudios in vitro (disolución) e in vivo (bioequivalencia) realizados durante el desarrollo del producto (55).

La EMEA por su parte publicó una guía titulada “Development Pharmaceutics and Process Validation” la cual menciona el tipo de información solicitada en el desarrollo de un producto farmacéutico de acuerdo a la forma farmacéutica (56).

**Capítulo 8 OPTIMIZACIÓN, ESTABILIDAD, TRANSFERENCIA DE
TECNOLOGÍA/ESCALAMIENTO Y VALIDACIÓN DEL PROCESO.**

OPTIMIZACIÓN.

Optimizar significa hacer algo tan perfecto, efectivo o funcional como sea posible. Como resultados de la optimización en el desarrollo de productos farmacéuticos se considera la confirmación de la fórmula, encontrar un punto inicial para realizar pruebas clínicas, establecimiento de una fórmula final adecuada para el estudio de estabilidad, condiciones de equipos e instalaciones, las bases para validar el proceso, especificaciones para materia prima, producto a granel y producto terminado (57).

En el desarrollo de una forma farmacéutica el objetivo principal es mejorar las características críticas del producto tales como; propiedades organolépticas, costos, tiempos de operación, rendimientos. Las variables implicadas pueden ser independientes, es decir, que son controladas por el investigador y las variables dependientes, son los resultados directos de algún cambio en la formulación (57).

Hoy en día la aplicación de los métodos estadísticos son empleados para análisis relacionados con la calidad; sin embargo su aplicación puede incrementar la eficiencia de las pruebas experimentales reforzando las conclusiones obtenidas en la etapa de formulación.

En un proceso de optimización se debe definir las variables para poder establecer el método estadístico. Métodos estadísticos elementales como el diagrama de Pareto, diagrama causa-efecto, estratificación, hoja de verificación, histogramas y diagrama de dispersión son de gran utilidad para seleccionar las variables. Otros métodos estadísticos son útiles para lograr una aproximación al punto óptimo o región de interés. La tesis “Aplicación de métodos estadísticos para la optimización durante el desarrollo de proceso farmacéuticos” que presentó María de los Angeles Resendiz Ramírez recopila información acerca de los métodos estadísticos, sus ventajas, desventajas y ejemplos aplicados dando un amplio panorama del tema.

Cabe mencionar, que en el desarrollo de productos farmacéuticos debe buscarse obtener experimentos sencillos con el menor número de variables posible ya que en ocasiones la disposición de materiales y sobre todo el tiempo para llegar a la fórmula óptima es restringido. La optimización se puede llevar a cabo a nivel laboratorio o nivel piloto, una de las finalidades del escalamiento es precisamente la optimización para establecer la fórmula y las condiciones del fármaco y excipientes.

ESCALAMIENTO

El Escalamiento es definido como un aumento en el tamaño del lote.

Los lotes a nivel laboratorio son pruebas de desarrollo que permiten llegar a una formulación definida. Una vez que la fórmula ha sido definida y se ha sometido a estudios de estabilidad preliminar el siguiente paso es escalar el producto a un lote piloto (10x) en un rango de 10-100 kg, 10-100L o 10,000 a 100,000 unidades.

El alcance de estos lotes consiste en estudios de optimización y caracterización del producto. Por ejemplo; definir las variables del proceso, definir los parámetros de respuesta, mantener la estabilidad del producto, establecimiento de la fórmula y condiciones de principio activo y excipientes (25).

ESTABILIDAD

Todos los medicamentos deben indicar en el marbete la fecha de caducidad y condiciones de almacenamiento; una vez vencida esta fecha no se asegura que el medicamento cumpla con los requerimientos de seguridad, eficacia y calidad.

En formas farmacéuticas sólidas se evalúan propiedades físicas como apariencia, friabilidad, dureza, color, olor, humedad. En cuanto a las propiedades químicas; la degradación del fármaco o la generación de impurezas se puede dar por diversas causas químicas como son incompatibilidad entre los componentes de la formulación, reacciones de oxidación, reducción, hidrólisis, racemización y deshidratación. Las reacciones químicas que causan la degradación del fármaco se dan en diversas velocidades de reacción. Estas velocidades de reacción pueden ser influenciadas por

factores como la temperatura, luz, humedad, pH y presión. Los estudios de la velocidad de cambio y los factores que pueden aumentar la velocidad es llamado cinética de reacción. El orden de la reacción puede definirse estudiando la forma en que la velocidad de degradación varía con la concentración de los reactantes. Estos estudios permiten la estimación la estabilidad del producto y la influencia de los factores antes mencionados en la estabilidad de la forma farmacéutica (8). Las propiedades fisicoquímicas como la disolución es una propiedad que debe conservarse dentro de especificaciones durante la vida útil del producto.

En México la Norma Oficial Mexicana NOM –073-SSA1-2005, Estabilidad de fármacos y Medicamentos. Establece los requisitos de los estudios de estabilidad que deben efectuarse a los fármacos y medicamentos que se comercializan en México.

Los estudios de estabilidad para un medicamento nuevo (medicamento que no ha sido registrado previamente en el país) y conocido (medicamento que cuenta con registro en el país) deben llevarse a cabo en 3 lotes, 2 de los tres lotes deben ser al menos lotes piloto; el tercero puede ser de menor tamaño. Cuando sea posible los lotes del medicamento deben ser producidos utilizando diferentes lotes de ingrediente activo. Los estudios deben llevarse a cabo en el mismo sistema contenedor-cierre al propuesto para su almacenamiento y distribución.

Las condiciones del estado y su duración deben ser suficientes para cubrir el almacenamiento, distribución y uso del medicamento nuevo. Se establecen las siguientes condiciones de estudio.

Si los estudios de estabilidad a largo plazo se llevan a cabo a $25^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}/60\% \text{ HR} \pm 5\%$ y ocurren cambios significativos durante el estudio de estabilidad acelerada, se debe llevar a cabo el estudio a condición intermedia. Se deben presentar al menos datos de 0,3 y 6 meses al momento de solicitar el registro y continuarlo hasta 12 meses.

Se consideran cambios significativos a:

*5 por ciento de variación de la potencia inicial

*Cualquier producto de degradación que exceda su límite de especificación

*Cuando se excedan los límites de especificación de disolución para 12 unidades de dosificación.

*Cuando no se cumpla con las especificaciones de apariencia y propiedades físicas (5).

Las pruebas deben cubrir parámetros físicos, químicos, biológicos o microbiológicos. La Norma establece las siguientes pruebas para sólidos:

	Tableta y Gragea	Cápsula	Polvo para reconstituir de uso oral	Polvo para reconstituir de uso parenteral	Polvo de uso tópico	Polvo para inhalación
Apariencia	+	+	+	+	+	+
Color	+	+	+	+	+	+
Olor	+2	+2	+2	NA	NA	NA
Ensayo	+	+	+	+	+	+
PH	NA	+1	NA	NA	NA	NA
Desintegración	+3	+3	NA	NA	NA	NA
Disolución	+2	+2	NA	NA	NA	NA
Dureza	+4	NA	NA	NA	NA	NA
Humedad	+	+2	+	+	+	+
Resuspendibilidad	NA	NA	+	+	NA	NA
Tiempo de reconstitución	NA	NA	+	+	NA	NA
Contenido de conservadores	NA	NA	+2	+2	+2	+2
Límite microbiano	NA	+	+	NA	+	+
Esterilidad/Pirógenos o endotoxinas bacterianas.	NA	NA	NA	+	NA	NA

1. Cuando la cápsula sea de gelatina blanda y el contenido sea líquido.
2. Cuando aplique
3. Cuando la disolución no es requerida
4. Solo para tableta.

En base a los resultados de los estudios de estabilidad acelerada la Secretaría de Salud autoriza un periodo de caducidad tentativo de 24 meses. Si los lotes sometidos en el expediente de registro fueron lotes piloto; después de otorgado éste; los primeros lotes de producción, deberán ser sometidos a estabilidad a largo plazo. El análisis de las muestras deberá ser cada tres meses el primer año, cada 6 meses el segundo año y anualmente a partir de este hasta un máximo de 5 años. Los datos de estabilidad obtenidos de los estudios a largo plazo de los tres primeros lotes de producción o del

programa anual, pueden ser utilizados para solicitar modificación de la vida útil del medicamento.

La Norma de Estabilidades en México contempla estudios de estabilidad para modificaciones a las condiciones de registro. Los cambios contemplados en esta norma son:

Componentes o composición de la formulación.

Tamaño de Lote.

Fabricación.

Equipo.

Proceso.

Cambios en el fármaco.

Sistema Contenedor-Cierre.

TRANSFERENCIA DE TECNOLOGIA

La transferencia de tecnología es la acción de transferir información y la tecnología necesaria para asegurar la calidad del diseño del producto farmacéutico durante el proceso de fabricación.

Una herramienta útil para asegurar la calidad del producto son las 5W's y 1 H, las cuales son qué (what), cuándo (when), y porqué (why) la información debería ser transferida a dónde (where), a quiénes (whom) y cómo (how) se transfiere. Dos partes intervienen en esta etapa del desarrollo farmacéutico: la parte que transfiere (Área de desarrollo farmacéutico) y la parte a la que es transferida la información y tecnología (Planta de producción).(42) El Instituto Nacional de Ciencias de la Salud en Japón trabaja sobre una Guía de transferencia de tecnología, en estos momentos es un borrador que se puede consultar vía internet.

Esta Guía da un amplio panorama de todos los aspectos que se deben considerar en una transferencia de tecnología, su importancia así como la documentación que debe ser generada.

Entre otros puntos se destacan:

-La parte que transfiere la información debe entender el proceso y generar la información técnica necesaria y establecer las especificaciones apropiadas para evaluar la calidad del producto durante el proceso de fabricación. La información que se genera en el área de desarrollo es a partir de un número limitado de lotes, por lo tanto algunas especificaciones son establecidas a partir de esta información y el método de evaluación empleado no es suficiente para evaluar el proceso en la planta de producción. En estos casos una retroalimentación con la planta sobre su experiencia con productos parecidos puede ser la clave para lograr el éxito de la transferencia de tecnología.

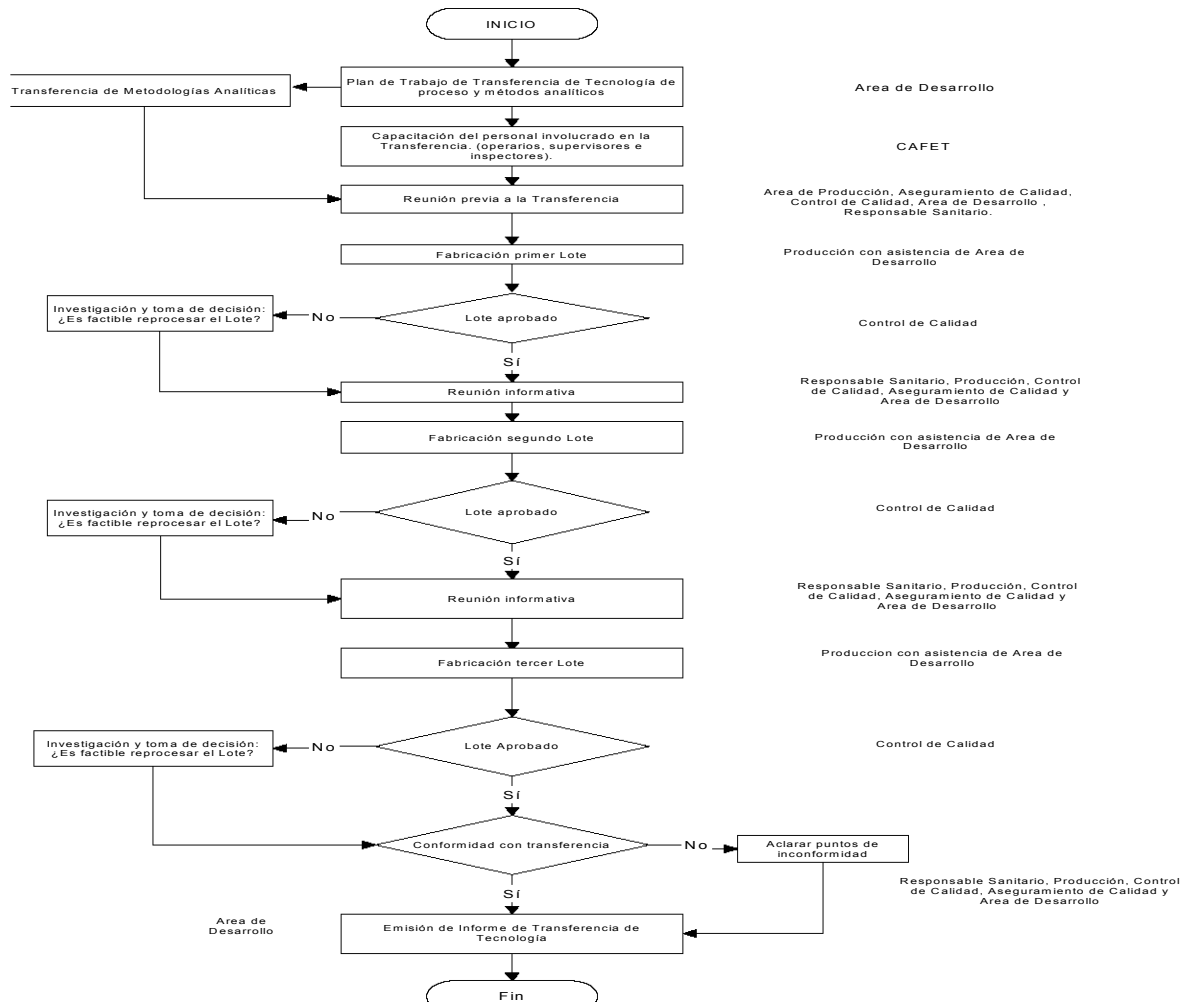
En el pasado la transferencia de tecnología estaba considerada como una instrucción del área de desarrollo al área de producción dentro de la misma compañía.

-En cuanto a la información generada; se recomienda realizar un reporte de desarrollo del producto como parte de la documentación de transferencia de tecnología. Este reporte incluye información acerca de las materias primas, método de fabricación especificaciones y métodos de prueba. Otros documentos generados en la transferencia son: El plan de transferencia de tecnología, el cual describe el contenido de la tecnología que será transferida y los procedimientos detallados para realizar la transferencia y el cronograma de la transferencia. El informe de transferencia de tecnología es un documento que puede ser elaborado por ambas partes de común acuerdo. Contiene las acciones realizadas durante la transferencia y los resultados de la evaluación de acuerdo a lo establecido en el plan de transferencia de tecnología.

Con los resultados de la transferencia de tecnología la parte a la que se transfiere el conocimiento debe concluir si el producto cumple con los parámetros de calidad que aseguren la seguridad y eficacia del producto de acuerdo a los métodos (58).

El siguiente diagrama ejemplifica el proceso para llevar a cabo la transferencia de tecnología.

Capítulo 8. OPTIMIZACIÓN, ESTABILIDAD, TRANSFERENCIA DE TECNOLOGÍA/ESCALAMIENTO Y VALIDACIÓN DEL PROCESO.



VALIDACIÓN DEL PROCESO

Es la última evaluación que dictaminará el éxito o fracaso de un proyecto. Durante la estabilidad se comprobó que el producto mantiene sus propiedades físicas, químicas y microbiológicas durante el tiempo de vida útil del producto. En la etapa de transferencia de tecnología se aseguró que el proceso de fabricación es industrializable. Y por último, en la validación se asegurará que el proceso de fabricación es reproducible.

El proceso de validación está definido como el establecimiento de la evidencia documentada para asegurar que un proceso específico es consistente y el resultado del proceso es un producto que cumple con especificaciones predeterminadas (25).

Las fallas en el proceso de validación es frecuentemente el resultado de la falta de entendimiento de la capacidad del proceso o que las vías para calificar el proceso no están claramente definidas. El proceso de validación se lleva a cabo en 3 lotes; cuando los lotes empleados son lotes piloto; la responsabilidad es del área de desarrollo y de la contraparte, la planta de producción, lo que implica una comunicación directa entre estas dos áreas (25).

El proceso de fabricación consiste en una serie de operaciones unitarias implicadas en la elaboración de un producto farmacéutico y es la transformación de materias primas en un producto final lo cual implica: personal, equipo, instalaciones; cada uno de estos puntos es considerado para el proceso de validación.

La Calificación de Instalación incluye los procedimientos y la documentación que muestre que todos los aspectos importantes de la instalación, sistema de soporte, o piezas modulares del equipo han sido calibradas apropiadamente, conociendo sus especificaciones de diseño y que las recomendaciones del fabricante han sido consideradas (25).

La Calificación de Operación incluye los procedimientos y documentación para mostrar que el sistema de soporte, o piezas del equipo operan bajo los rangos establecidos (25).

La Calificación de Desempeño, durante el transcurso del programa de validación se muestra que el sistema de soporte, o piezas de equipo se desempeñan de acuerdo a lo descrito en el protocolo, se logra la reproducibilidad del proceso y la aceptabilidad del producto (25).

CONCLUSIONES

Se logró establecer una estrategia de trabajo que considera el perfil del producto y estudio de factibilidad como etapas adicionales al desarrollo de un producto farmacéutico. El perfil del producto y el estudio de factibilidad buscan obtener un proyecto conceptualizado y así tener un objetivo claro antes de iniciar las actividades relacionadas al desarrollo del producto. El protocolo de preformulación, el informe de preformulación y el informe de formulación permiten contar con evidencia clara e información organizada que sustente cada una de las decisiones tomadas durante el desarrollo del producto farmacéutico. Así mismo, la aplicación de un sistema administrativo en el desarrollo de un producto farmacéutico apoya en la secuencia y control de tareas involucradas en un proyecto para aumentar la probabilidad de éxito. El sistema administrativo permite a las personas involucradas conformarse en una estructura de división del trabajo con responsabilidades definidas y recursos asignados.

El conocimiento de las propiedades físicas, químicas, fisicoquímicas y biológicas del fármaco recopiladas mediante la literatura o pruebas experimentales durante la preformulación son necesarias para definir cuatro aspectos clave en la etapa de formulación como son: definición de fórmula cuantitativa y cualitativa, definición de especificaciones del producto, definición de proceso de fabricación y material de empaque.

La aplicación de los criterios sugeridos para definir cada uno de los aspectos anteriores facilitará el trabajo del formulador permitiéndole contar con una mayor cantidad de elementos para continuar el proyecto. La buena toma de decisiones se reflejará en una estabilidad del producto, transferencia de tecnología y validación del proceso de fabricación exitosas requiriendo una menor inversión en recursos y tiempo.

- (1) Fernando D. Roman, Innovación y Desarrollo Farmacéutico, Asociación Mexicana A. C, México D.F 1990
- (2) L.J. Sellers, Señor Editor, Special Report Top 50, Pharmaceutical Executive Mayo 2005.
- (3) Curso "Administración de Proyectos Kepner Tregoe".
- (4) <http://www.muieresdeempresa.com/marketing/marketing000401.shtml>
- (5) Norma Oficial Mexicana NOM –073-SSA1-2005. Estabilidad de fármacos y medicamentos.
- (6) Arvind K. Bansal, Vishal Koradia, The Role of Reverse Engineering in the Development of Generic Formulations, Pharmaceutical Technology Aug 2, 2005.
- (7) Norma Oficial Mexicana NOM –177-SSA1-1998, que establece las pruebas y procedimientos para demostrar que un medicamento es intercambiable. Requisitos a que deben sujetarse los terceros autorizados que realicen las pruebas.
- (8) A.T Florence, Physicochemical Principles of Pharmacy.
- (9) Steven W. Baertschi, Pharmaceutical Stress Testing Predicting Drug Degradation, Drugs and the Pharmaceutical Sciences Volume 153.
- (10) Gilbert S. Banker, Modern Pharmaceutics, Marcel Dekker, 1979.
- (11) Robert A. Castello, Albert M. Mattocks, Discoloration of Tablets Containing Amines and Lactose, Vol. 51, No. 2, February 1962.
- (12) David D. Wirth, Steven W. Baertschi, Maillard Reaction of Lactose and Fluoxetine Hydrochloride, a Secondary Amine, Journal of Pharmaceutical Sciences/Vol. 87, No.1, January 1998.
- (13) Lieberman H.A. Lachman L. Schwartz J.B., Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets Vol. 1 Marcel Decker, USA; 1989.
- (14) G. Sertsou, The use of Drifts to analyse binary mixtures of two polymorphic forms of ranitidine-HCl using only one specific peak, Journal of Vibrational Spectroscopy. Vol. 3 Edition 5
- (15) Guideline FDA for Drug Master Files. September 1989
- (16) Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos. 8 Edición
- (17) <http://www.pheur.org>
- (18) Guía del Usuario, IMPI, Dirección Divisional de Promoción y Servicios de Información Tecnológica.
- (19) <http://www.infopat.com.mx>
- (20) <http://www.cofepris.gob>
- (21) Relación de Especialidades farmacéuticas susceptibles de incorporarse al catálogo de medicamentos Genéricos Intercambiables.
- (22) Lachman and Lieberman, Pharmaceutical dosage forms: Tablets Vol. 1, Marcel Dekker;1996.

- (23) <http://www.fda.gov/cder/manual>
- (24) Guía FDA "Drug Metabolism/Drug Interaction Studies in the Drug Development Process: Studies In Vitro" 1997.
- (25) J. T. Cartensen, Pharmaceutical Principles of Solid Dosage Forms, Technomic Publishing, 1993.
- (26) Tesis "Estudios de Preformulación para el desarrollo de formas farmacéuticas sólidas". Ponente Terán Escobar María de Lourdes para obtener el grado de licenciatura en el año 2003.
- (27) Villafuerte Robles Leopoldo; Productos Farmacéuticos Sólidos. Operaciones Unitarias farmacéuticas I. Instituto Politécnico Nacional. México D.F 1999.
- (28) Abdou, H.M; Dissolution, Bioavailability & Bioequivalence; Marck Publishing Company; USA 1989.
- (29) "D.Giron, Thermal analysis and calorimetric methods in the characterization of polymorphs and solvates. Thermochimica Acta 248 (1995) 1-59."
- (30) Wilmer A. Jenkins Packaging Drugs and Pharmaceutical, 1982.
- (31) Guía FDA "Waiver of In Vivo Bioavailability and Bioequivalence Studies for Immediate-Release Solid Oral Dosage Forms Based on a Biopharmaceutics Classification System" 2000.
- (32) Pharmaceutical Technology, Julio - Agosto 2005 Volumen 3 Número 3 pp.8 -13.
- (33) Proposal to Waive in vivo Bioequivalence Requirements for WHO model list of Essential medicines immediate release, solid oral dosage forms, World Health Organization 2004.
- (34) Guía FDA "Immediate Release solid oral dosage forms, Scale-up and Postapproval Changes: Chemistry, Manufacturing, and Controls, In vitro dissolution testing, and In Vivo Bioequivalence Documentation" 1995.
- (35) Abu T. M. Serajuddin, Selection of Solid Dosage Form Composition through Drug-Excipient Compatibility Testing., Journal of Pharmaceutical Sciences Vol. 88 No. 7, July 1999.
- (36) ICH Guideline; Stability Testing of New Drugs and Products, Q1A
- (37) Jonathan L. Sims, A New Approach to Accelerated Drug Excipient Compatibility Testing. Pharmaceutical Development and Technology Vol. 8 No. 2 pp. 119-126, 2003.
- (38) Kimberly Jackson, Drug-Excipient interactions and their affect on absorption, Reviews Research focus Vol 3 No. 10 October 2000.
- (39) Maribel Ríos, Debate sobre la funcionalidad de los excipientes, Pharmaceutical Technology, Volumen 4 No. 5.
- (40) <http://www.ipecc.org>
- (41) Guía FDA "Container Closure Systems for Packaging Human Drugs and Biologics" 2002.
- (42) Kibbe H.A.; Handbook of Pharmaceutical Excipients; third edition; American CRC Press; USA 2000.

- (43) <http://www.fda.gov/cder/> Inactive Ingredients Search for Approved Drug Products.
- (44) ISPE Good Practice Guide, Technology Transfer, Dosage Forms.
- (45) Guía FDA "Power Blends and Finished Dosage Units-Stratified In-Process Dosage Unit Sampling and Assessment" 2003.
- (46) Douglas McCormick, Evolución de la Compresión Directa, Pharmaceutical Technology JULIO/AGOSTO 2005 pp. 8-13.
- (47) Brittain H.G, Physical Characterization of Pharmaceutical Solids; Drugs and the Pharmaceutical Sciences, Vol 70 Marcel Dekker USA 1995.
- (48) Keith Marshall, Tablet press fundamentals, Tablets & Capsules Tableting Desktop Reference, March 2005, pp. 6-11
- (49) Mira Jivraj, An Overview of the different excipients useful for the direct compression of tablets, Elsevier Sciences Vol 3 No.2 February 2000.
- (50) Guía FDA "Container Closure Systems for Packaging Human Drugs and Biologics" 2002.
- (51) Wilmer A. Jenkins Packaging Drugs and Pharmaceutical 1982.
- (52) Información Técnica de material de empaque proporcionada por el proveedor Polipack y Helm de México.
- (53) Code of Federal Register 210 y 211.
- (54) Guidance Q6A Specifications: Test Procedures and Acceptance Criteria for New drug Substances and New Drug Products: Chemical Substances.
- (55) Draft 2 Q8 Pharmaceutical Development 2006.
- (56) Harry G. Brittain, Development Pharmaceutics and Process Validation, Marcel Dekker 1995.
- (57) Montgomery, D. Diseño y Análisis de experimentos. Gpo. Ed. Iberoamericana S.A México 1991.
- (58) Guideline for Technology Transfer JAPON.
- (59) USP 29 <1174> Powder flow p. 3017- 3019.