



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA
DE MEXICO

FACULTAD DE QUIMICA

T E S I S

DESARROLLO DE UNA FORMULACIÓN
PARA CÁPSULAS DEL ANTIBIÓTICO
SEMISINTÉTICO $C_{18}H_{33}ClN_2O_5S \cdot HCl \cdot H_2O$

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE:
QUÍMICA FARMACÉUTICA BIÓLOGA
P R E S E N T A :
LORENA MEDINA PORTILLO



MÉXICO, 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 ALPIZAR RAMOS MARÍA DEL SOCORRO

VOCAL GARCIA OLIVARES FRANCISCO

SECRETARIO RUEDA ESPINOSA MARTÍN

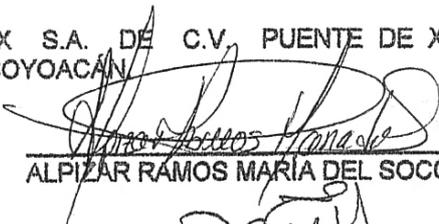
1er. SUPLENTE FRANCO MORALES IVAN ALEJANDRO

2do. SUPLENTE FAUSTINO VEGA ABRAHAM

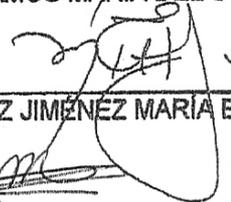
SITIO DONDE SE DESARROLLÓ EL TEMA:

GRUPO INDUSTRIAL FARMEX S.A. DE C.V. PUENTE DE XOCO No. 35,
COLONIA GENERAL ANAYA, COYOACÁN

ASESOR DEL TEMA


ALPIZAR RAMOS MARÍA DEL SOCORRO

SUPERVISOR TÉCNICO


HERNÁNDEZ JIMÉNEZ MARÍA ESTHER

SUSTENTANTE


LORENA MEDINA PORTILLO

AGRADECIMIENTOS

A la QFB María Esther Hernández Jiménez y a la QFB María del Socorro Alpizar Ramos por su apoyo en la elaboración de esta tesis.

DEDICATORIA

A mis padres:
por todo el amor y los consejos que me dan.

A mi cuñada Malva y a mi Hermano David:
por su apoyo incondicional.

A mi esposo:
por su amor, apoyo, comprensión y compañía.

ÍNDICE

CAPÍTULO	PÁGINAS
1.INTRODUCCIÓN	1
2.OBJETIVO	2
3.PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	3
4.HIPÓTESIS	4
5.GENERALIDADES	
5.1 DESARROLLO FARMACÉUTICO.....	5
5.2 CÁPSULAS	16
5.3 FARMACOLOGÍA DEL PRINCIPIO ACTIVO.....	32
5.4 PROPIEDADES FISICOQUÍMICAS DEL PRINCIPIO ACTIVO.....	35
6.DESARROLLO EXPERIMENTAL	
6.1 EQUIPO E INSTRUMENTOS.....	36
6.2 MATERIAL	36
6.3 REACTIVOS.....	37
6.4 MATERIAS PRIMAS.....	37
6.5 SUSTANCIAS DE REFERENCIA.....	37
6.6 PREFORMULACIÓN	
6.6.1 Caracterización fisicoquímica del principio activo.....	38
6.6.2 Caracterización reológica del principio activo.....	42
6.6.3 Estabilidad del principio activo.....	45
6.6.4 Compatibilidad del principio activo con excipientes.....	46
6.7 FORMULACIÓN.....	47
6.8 ESTUDIO DE ESTABILIDAD ACELERADA.....	58
7. RESULTADOS	
7.1 PREFORMULACIÓN	
7.1.1 Caracterización fisicoquímica del principio activo.....	60
7.1.2 Caracterización reológica del principio activo.....	61
7.1.3 Estabilidad del principio activo.....	63
7.1.4 Compatibilidad del principio activo con excipientes.....	64
7.2 FORMULACIÓN	65
7.3 ESTUDIOS DE ESTABILIDAD ACELERADA.....	69
8. ANÁLISIS DE RESULTADOS	72
9. CONCLUSIONES	74
10. BIBLIOGRAFÍA	75

1. INTRODUCCIÓN

Hoy en día el ser humano cuenta con medicamentos para combatir los problemas de salud, los cuales son sustancias o mezcla de sustancias de origen natural o sintético que tienen efecto terapéutico, preventivo y rehabilitatorio, que se presentan en una forma farmacéutica la cual permite su administración, por lo tanto, cualquier intento de innovación para crear, mejorar o ampliar su utilidad deberá repercutir sin duda en beneficios para la humanidad.

Dentro de las primeras sustancias que se utilizaron y aun se siguen utilizando como medicamentos para combatir enfermedades infecciosas son los antibióticos (sustancias que eliminan o inhiben el crecimiento de microorganismos, pueden ser específicos o de amplio espectro).

Al mismo tiempo que se fueron descubriendo nuevos fármacos y se fueron desarrollando las formas farmacéuticas que permitían su administración, se fue formando una disciplina llamada Desarrollo farmacéutico la cual es el conjunto de actividades que se realizan dentro del conocimiento de la ciencia, la tecnología, el arte y la ética farmacéutica, destinadas a obtener el máximo aprovechamiento de un medicamento. ⁽¹⁾

En la elaboración de los medicamentos intervienen el conocimiento científico de varios profesionales (químicos, biólogos, farmacéuticos, médicos, etc.). Estos profesionales trabajan en laboratorios farmacéuticos, instituciones académicas, institutos de investigación, hospitales, e instituciones gubernamentales.

Todos los medicamentos que se comercializan deben ser de calidad y para ello es necesario que cumplan con las especificaciones establecidas que garantizan su identidad, pureza, potencia, seguridad, eficacia, biodisponibilidad, estabilidad y cualquier otra propiedad química, física o biológica que asegure su aptitud de uso. ⁽⁶⁾

Para poder comercializar medicamentos en México, primeramente se deben registrar ante la Secretaría de Salud y cumplir con las Normas Oficiales Mexicanas y Reglamentos correspondientes emitidos por la misma. ⁽²⁾⁽⁵⁾⁽⁶⁾

En el presente trabajo se describe el desarrollo de una formulación de liberación inmediata para cápsulas de gelatina dura conteniendo el antibiótico semisintético $C_{18}H_{33}ClN_2O_5S$, y al ser un medicamento conocido cuya patente del innovador ya venció, no se realizaron estudios clínicos de la eficacia terapéutica ni de seguridad y a partir de la investigación bibliográfica y estudios de preformulación, se propusieron varias formulaciones y la óptima se sometió a estudios de estabilidad acelerada en el envase propuesto para su comercialización según la Norma Oficial Mexicana NOM-073-SSA1-1993, Estabilidad de Medicamentos, para poder obtener el registro ante la Secretaría de Salud y así poderla comercializar.

2. OBJETIVO GENERAL

Desarrollar una formulación de calidad de liberación inmediata para cápsulas de gelatina dura conteniendo 300 mg del antibiótico semisintético $C_{18}H_{33}ClN_2O_5S$.

OBJETIVOS PARTICULARES

1. Realizar una revisión bibliográfica del principio activo en estudio; de la forma farmacéutica, proceso de fabricación, métodos de análisis, eficacia terapéutica, seguridad, objetivo terapéutico.
2. Realizar los estudios de preformulación.
3. Desarrollar una formulación tomando en cuenta la revisión bibliográfica y los resultados de preformulación.
4. Fabricar y someter 3 lotes de la fórmula final a estudios de estabilidad acelerada según la Norma Oficial Mexicana NOM-073-SSA1-1993, Estabilidad de Medicamentos.

3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

El presente trabajo surgió:

- ❖ De la necesidad de aplicar los conocimientos científicos con los que cuenta un egresado de la carrera Química Farmacéutica Biológica con orientación farmacia, para desarrollar medicamentos alopáticos destinados al consumo humano.
- ❖ De la necesidad que presentan los laboratorios farmacéuticos nacionales de fabricar medicamentos de calidad que tengan bajos costos de producción y altas ventas.
- ❖ De la gran demanda que existe de los antibióticos en la población mexicana adulta.

Se decidió desarrollar la formulación de liberación inmediata en cápsulas de gelatina dura conteniendo 300 mg del antibiótico semisintético $C_{18}H_{33}ClN_2O_5S$ ya que es un fármaco conocido que no está protegido por una patente y a que se encuentra información bibliográfica de este tipo de formulación de reconocida autenticidad sobre la eficacia y seguridad, no es necesario realizar estudios clínicos, además la manufactura de cápsulas duras de liberación inmediata es sencilla y de bajo costo, y el laboratorio cuenta con la tecnología necesaria.

4. HIPÓTESIS

Sí se realiza de manera detallada la investigación bibliográfica, y se diseñan estudios de preformulación, formulación y estabilidad adecuados se podrá desarrollar una forma farmacéutica de calidad.

5. GENERALIDADES

5.1 DESARROLLO FARMACÉUTICO⁽¹⁾⁽⁵⁾⁽⁶⁾⁽²⁰⁾

El **Desarrollo Farmacéutico** se trata de un conjunto de actividades que se realizan dentro del conocimiento de la ciencia, la tecnología, el arte y la ética farmacéutica, destinadas a obtener el máximo aprovechamiento de un medicamento (sustancia o mezcla de sustancias de origen natural o sintético que tienen efecto terapéutico, preventivo y rehabilitatorio, que se presenta en una forma farmacéutica la cual permite su dosificación, conservación y administración).

5.1.1 DESARROLLO DE MEDICAMENTOS ⁽¹⁾⁽²⁾⁽⁵⁾⁽⁶⁾⁽¹⁹⁾⁽²⁴⁾

La actividad principal del Desarrollo Farmacéutico es desarrollar medicamentos de calidad. **Calidad de un medicamento** es el cumplimiento de las especificaciones establecidas que garantizan:

- **La identidad** (confirmación de la presencia del fármaco, como tal o incluido en un medicamento, por sus propiedades físicas, químicas o efectos biológicos).⁽²⁴⁾
- **La potencia** (cantidad de ingrediente activo expresada en la etiqueta dentro de los límites aplicables a sus especificaciones).
- **La pureza** (grado en el que una entidad química o biológica está presente en una sustancia).⁽²⁴⁾
- **La uniformidad de dosis** (cantidad mínima de fármaco especificada en cada unidad de dosificación).
- **La biodisponibilidad** (proporción del fármaco cuando se absorbe a la circulación general después de la administración de un medicamento y el tiempo que requiere para hacerlo).⁽¹⁹⁾
- **La estabilidad** (capacidad de un medicamento de permanecer dentro de las especificaciones de calidad establecidas, en el envase que los contiene durante su periodo de vida útil).⁽⁶⁾
- **La eficacia** (aptitud de un medicamento para producir los efectos propuestos, determinada por métodos científicos).⁽²⁴⁾
- **La seguridad** (característica de un medicamento de poder usarse sin mayores posibilidades de causar efectos tóxicos injustificables).⁽²⁴⁾
- **La aceptación** (grado de preferencia de un medicamento por parte del fabricante y el consumidor debida a la elegancia, conveniencia y bajo costo).
- **Cualquier otra propiedad química, física o biológica que asegure su aptitud de uso.**

Existen las siguientes clases de medicamentos:

- ❖ **Medicamento innovador**, al medicamento que cuenta con la patente a nivel mundial.⁽¹⁹⁾
- ❖ **Medicamento genérico**, a la especialidad farmacéutica que ha demostrado intercambiabilidad con el medicamento de referencia. ⁽¹⁹⁾⁽²⁴⁾
- ❖ **Equivalente Farmacéutico**, a las especialidades farmacéuticas con el mismo fármaco y forma farmacéutica, con igual concentración o potencia, que utiliza la misma vía de administración y que cumple con especificaciones farmacopeicas u otros estándares. Los aditivos pueden ser diferentes que los del medicamento de referencia. ⁽¹⁹⁾⁽²⁴⁾
- ❖ **Medicamento de referencia**, al medicamento indicado por la secretaria de Salud.⁽¹⁹⁾⁽²⁴⁾
- ❖ **Medicamento nuevo**, al medicamento que no ha sido registrado previamente en el país.⁽⁶⁾⁽²⁴⁾
- ❖ **Medicamento conocido**: al medicamento que cuenta con registro en el país.⁽⁶⁾

5.1.2 DESARROLLO DE MEDICAMENTOS CONOCIDOS

Las actividades para desarrollar un medicamento conocido son las siguientes:

1. **Revisión Bibliográfica**
2. **Obtención de las Materia Primas y Consumibles.**
3. **Preformulación.**
4. **Formulación.**
5. **Optimización y Escalamiento de la Fórmula y Proceso.**
6. **Desarrollo y Validación de Métodos Analíticos.**
7. **Estudios de Estabilidad del Medicamento.**
8. **Registro Sanitario del Medicamento ante la Secretaría de Salud.**
9. **Validación de Proceso y Transferencia de la tecnología.**

1. Revisión Bibliográfica^{(1) (2)}

Antes de comenzar cualquier trabajo en el laboratorio debe realizarse una revisión exhaustiva de la literatura referente a los siguientes puntos:

- ❖ Ingrediente activo.
- ❖ Forma farmacéutica.
- ❖ Proceso de fabricación.
- ❖ Métodos de análisis.
- ❖ Eficacia terapéutica y seguridad. Se debe anexar a la Solicitud del Registro Sanitario del medicamento la información técnica y científica que demuestre la eficacia terapéutica y seguridad publicada en revistas de prestigio y las referencias bibliográficas.
- ❖ Objetivo terapéutico y de mercado a conseguir.
- ❖ Vigencia de la patente que protege al principio activo. Sólo se puede solicitar el registro del medicamento si está vencida.

La información bibliográfica debe obtenerse a partir de:

- Fuentes oficiales (FEUM y sus suplementos, Ley General de Salud, Decretos del Diario Oficial de la Federación, otras Farmacopeas, CFR, etc.)
- Fuentes no oficiales de reconocida autenticidad (patentes, artículos de revistas científicas de prestigio, Libros).
- Información proporcionada por los proveedores.

La revisión bibliográfica puede prever si la empresa cuenta con los recursos para poder desarrollar el medicamento.

2. Obtención de las Materias Primas y Consumibles.

Primeramente se realiza una búsqueda de Proveedores del Ingrediente Activo. Se pueden solicitar muestras del principio activo a diferentes proveedores para su evaluación, de igual forma se procede para los excipientes y el material de empaque.

Además se realiza la adquisición de la sustancia y/o sustancias de referencias, y en caso de ya existir una monografía oficial se adquieren los consumibles que en ella se solicitan como por ejemplo: columnas cromatográficas y reactivos.

Las materias primas y sustancias de referencia (en caso de no ser primarios) adquiridas deben contar con certificados del fabricante. Estos certificados se anexan a la solicitud del Registro Sanitario.

3. Preformulación. ⁽¹⁾⁽¹¹⁾⁽¹⁴⁾⁽¹⁷⁾⁽¹⁸⁾⁽²³⁾

La preformulación se puede definir como la investigación de las propiedades fisicoquímicas de un principio activo sólo o cuando se combina con excipientes, con el objetivo de generar información útil para el formulador en el desarrollo de una formulación de calidad. Ver siguiente cuadro:

CUADRO 1 PROPIEDADES FISICOQUÍMICAS DE LOS FÁRMACOS CON IMPORTANCIA EN EL DESARROLLO DE FORMULACIONES⁽¹⁾⁽¹¹⁾⁽¹⁴⁾

PROPIEDADES FISICOQUÍMICAS / MÉTODOS	OBJETIVOS PRINCIPALES
Descripción de las propiedades organolépticas (aspecto, olor y color)	Selección de la forma farmacéutica y/o vía de administración, selección de excipientes.
Solubilidad acuosa y en disolventes orgánicos	Selección de la forma o derivado del principio activo; de la forma farmacéutica, vía de administración, del proceso de manufactura de la forma farmacéutica, del sitio de absorción y excipientes, desarrollo de métodos de separación y/o extracción.
Velocidad de disolución (intrínseca o particulada)	
Coeficiente de partición aceite / agua (P^o_w)	
Constante de ionización (pKa)	
Higroscopicidad	Formulación de sólidos.
Punto de fusión (tubo capilar, CDB, análisis térmico diferencial, microscopia con placa de calentamiento)	Formulación, selección de la temperatura de almacenamiento
Propiedades cristalinas, polimorfismo, formación de solvatos y/o hidratos (microscopia, difracción de rayos x, punto de fusión y CDB)	Selección de la forma o derivado del principio activo; de la forma farmacéutica, del proceso de manufactura de la forma farmacéutica, de los excipientes y condiciones de almacenamiento
Tamaño, forma y distribución de las partículas (microscopia, mallas).	Selección del proceso de manufactura y excipientes en formas farmacéuticas sólidas
Densidad real, aparente y compactación	
Flujo y ángulo de reposo	
Propiedades de compresión	
Estabilidad en solución y en estado sólido (métodos analíticos específicos, CDB, CCD, CLAR) Térmica, hidrólisis, oxidación, fotólisis, iones metálicos, Ph	Selección de la forma farmacéutica; proceso de manufactura y excipientes, condiciones de almacenamiento y del sistema contenedor-cierre del medicamento. Identificación y aislamiento de los productos de degradación.
Compatibilidad con excipientes (CDB, CCD, CLAR)	Elección de los excipientes.

La preformulación también tiene como objetivo generar información útil para asegurar la identidad, pureza y potencia del principio activo. Ver siguiente cuadro:

CUADRO 2 PRUEBAS PARA DEMOSTRAR LA IDENTIDAD, PUREZA Y POTENCIA DEL PRINCIPIO ACTIVO (1)(11)(14)

PRUEBAS	MÉTODOS
Identidad	Espectroscopía de infrarrojo (IR) Espectroscopía de ultravioleta (UV) Calorimetría diferencial de barrido (CDB) Cromatografía de capa delgada (CCD) Cromatografía de líquidos de alta resolución (CLAR) Cromatografía de gases (CG) Rotación óptica, Índice de refracción Solubilidad pH de la solución saturada Punto de fusión Descripción y características organolépticas
Pureza	Humedad (agua y disolventes) Elementos inorgánicos Metales pesados Impurezas orgánicas Cromatografía de capa delgada (CCD) Cromatografía de líquidos de alta resolución (CLAR) Cromatografía de gases (CG) Calorimetría diferencia de barrido (CDB)
Potencia	Espectroscopia de ultravioleta (UV) Cromatografía de líquidos de alta resolución (CLAR) Cromatografía de gases (CG) Titulación

Las pruebas y especificaciones del estudio de preformulación se establecen tomando en cuenta:

- La monografía presente en la FEUM y sus suplementos, cuando en ella no exista podrá recurrirse a farmacopeas de otros países, u otra bibliografía científica reconocida internacionalmente.
- Los métodos de análisis y especificaciones del proveedor.
- Libros de reconocida autenticidad. (The Merck Index, Clarke´s Isolation and Identification of Drug, Stability of Compounded Formulations, etc.).
- La forma farmacéutica que vamos a desarrollar.

En esta etapa se emite la monografía con las referencias bibliográficas y el certificado de análisis del principio activo realizado en el laboratorio con espectros y/o cromatogramas obtenidos. Todo lo anterior se anexa a la solicitud del Registro Sanitario del medicamento.

4. Formulación. ⁽¹⁾⁽¹⁰⁾⁽¹⁶⁾

Para la selección de la forma farmacéutica y presentación definitiva del producto que queremos conseguir, nos basaremos en los resultados de preformulación, en el análisis de la capacidad tecnológica del laboratorio de desarrollo farmacéutico y de la planta farmacéutica, en la normatividad oficial, en la definición terapéutica y mercadotecnia del medicamento.

La selección de los excipientes depende la forma farmacéutica, del principio activo y del proceso de fabricación. Los excipientes no deben intervenir de manera negativa con la liberación del fármaco, deben ser: inertes, estables, compatibles con el fármaco y demás componentes de la forma farmacéutica, puros, de preferencia de origen sintético (los naturales tienen mayor variación entre lotes y más contaminantes), aprobados para consumo humano, no sensibilizantes (que no tengan reacciones alérgicas o anafilácticas), no tóxicos, fáciles de adquirir, baratos.

Existen libros que contienen las monografías con información del uso; concentración, estabilidad, compatibilidad, características físicas y químicas, entre otras, de los excipientes más comunes, aprobados para consumo humano. ⁽¹⁶⁾

Para la elegir la concentración adecuada de los excipientes se requiere la utilización de técnicas de diseño experimental sobre todo cuando la formulación contiene varios excipientes, estas técnicas ayudan a disminuir el número de ensayos.

Para que las materias primas (principio activo y excipientes) puedan ser utilizadas en las pruebas de formulación deben de estar analizadas (para asegurar la identidad, pureza y en algunos casos su potencia).

Cada prueba de formulación realizada debe estar documentada en un protocolo de Manufactura con los siguientes datos:

- Numero de o código de lote piloto
- Fecha de fabricación
- Fórmula cualitativa y cuantitativa
- Tamaño de Lote
- Cantidad pesada y numero de lote de cada materia prima
- Procedimiento de manufactura desglosado por pasos que especifique el equipo utilizado en cada etapa
- Resultados y graficas del control en proceso

En esta etapa se establecen especificaciones del producto y parámetros del control en proceso.

5. Optimización y Escalamiento de la Fórmula y Proceso. ⁽¹⁾(10)

Optimización de la Fórmula y Proceso ⁽¹⁾(10)

El término optimización es siempre utilizado en farmacia para referirse a mejorar la fórmula y el proceso de manufactura. Aunque en la bibliografía siempre se encuentra información para la optimización de la fórmula.

Durante la optimización de la fórmula generalmente se fabrican lotes de regular tamaño, en los que varían los niveles de los excipientes dentro de rangos estrechos, con el fin de mejorar determinadas especificaciones cuantificables del producto y obtener un mayor conocimiento del valor de los factores que afectan su calidad. El diseño de análisis de experimentos por medio de técnicas estadísticas o matemáticas facilita en gran medida, la obtención de dicho objetivo.

Escalamiento de la Fórmula y Proceso ⁽¹⁾

Una vez optimizadas las concentraciones de los ingredientes de la fórmula, se procede al Escalamiento el cual se define como el desarrollo de una metodología para realizar la producción de un medicamento a escala industrial partiendo de la información obtenida de los lotes piloto de pequeño volumen.

Si bien un buen formulador siempre ha tenido en cuenta el factor industrial en todo momento, es necesario comprobar la realidad por medio del adecuado escalamiento que represente por lo menos el 10% de volumen que se fabricara en el lote típico de la planta y fabricarlo en la planta farmacéutica para:

- ❖ Comprobar que el proceso de manufactura desarrollado en el laboratorio de desarrollo farmacéutico puede reproducirse a una escala de mayor tamaño.
- ❖ Descubrir operaciones que por diferentes razones sean inaplicables en la planta de fabricación.

Cada prueba realizada dentro de estudio de optimización y escalamiento debe ser documentada en un Protocolo de Manufactura que incluya los mismos puntos que el punto 4. Formulación.

6. Desarrollo y Validación de Métodos Analíticos. (2) (3)(4)(5)(6)

La validación de métodos analíticos es el proceso por el cual se demuestra, por estudios de laboratorio, que la capacidad del método analítico satisface los requisitos para la aplicación analítica deseada; es decir cumple con su propósito.

Se debe contar con métodos de análisis validados en caso de no aparecer en cualquier farmacopea internacional ni en la FEUM y sus suplementos para:

- ❖ Producto a granel.
- ❖ Producto terminado.
- ❖ Materias primas.
- ❖ Evaluar la estabilidad del medicamento (método indicativo de estabilidad)

El desarrollo de métodos analíticos se realiza tomando en cuenta la información bibliográfica recopilada y los estudios de preformulación, una vez desarrollados se procede a validarlos.

La validación de un método analítico de Contenido/Potencia/Valoración debe contar con los siguientes puntos:

- Precisión del sistema
- Adecuabilidad del sistema (métodos cromatográficos)
- Linealidad del sistema
- Especificidad (*)
- Exactitud y repetibilidad del método
- Linealidad del método
- Precisión del método (precisión intermedia o Tolerancia interdia/analista)
- Estabilidad de muestra analítica
- Robustez(*)
- Tolerancia(*)

(*)Puede ser requerido dependiendo de la naturaleza del método.

La validación de métodos analíticos se realiza en base a un protocolo y con los resultados se redacta un reporte de validación.⁽³⁾

7. Estudios de Estabilidad del Medicamento. (2) (5) (6)

Los estudios de estabilidad de un medicamento son pruebas que se efectúan por un tiempo determinado, bajo la influencia de temperatura, humedad o luz en el envase que los contiene, para proporcionar evidencia documentada de cómo la calidad de un medicamento varía con el tiempo, bajo la influencia de factores ambientales.

Los estudios de estabilidad permiten establecer condiciones de almacenamiento, y la vida útil de los medicamentos, además de ser un requisito para obtener el registro sanitario ante la Secretaría de Salud y así poderlos comercializar.

Estabilidad de un medicamento se define como la capacidad de un medicamento de permanecer dentro de las especificaciones de calidad establecidas, en el envase que los contienen durante su periodo de vida útil.

Los estudios de estabilidad de los medicamentos se realizan conforme a Normas Oficiales:

- ❖ NOM-073-SSA1-1993, **Estabilidad de medicamentos**, en donde se establecen los requisitos de los estudios de estabilidad que deben realizarse a los medicamentos nacionales o importados que se comercialicen en México. (DOF 1996)
- ❖ NOM-073-SSA1-2005, **Estabilidad de fármacos y medicamentos**, en donde se establece los requisitos de los estudios de estabilidad que deben efectuarse a los fármacos y medicamentos que se comercialicen en México. La cual sustituye a la NOM-073-SSA1-1993. (DOF 2006)

El protocolo del estudio de estabilidad debe contener:

- ✓ Nombre del medicamento.
- ✓ Forma farmacéutica, presentación y concentración.
- ✓ Tamaño y número de lotes.
- ✓ Descripción del sistema contenedor-cierre.
- ✓ Condiciones del estudio (tiempos de muestreo y análisis).
- ✓ Parámetros de prueba, especificaciones de estabilidad, que sean indicativas de estabilidad es decir que son susceptibles a cambiar y que pueden influir en la calidad, seguridad o eficacia. Las pruebas deben cubrir parámetros físicos, químicos, biológicos o microbiológicos.
- ✓ Referencia de los métodos analíticos por parámetro y su validación. Los métodos deben ser indicativos de estabilidad.

En el presente trabajo se utilizó la Norma NOM-073 SSA1-1993, ESTABILIDAD DE MEDICAMENTOS ya que al momento de realizar los estudios de estabilidad se encontraba vigente.

8. Registro Sanitario del Medicamento ante la Secretaría de Salud. ^{(2) (5) (6)}

Para comercializar medicamentos en México, primeramente se deben registrar ante la Secretaría de Salud. Para solicitar el registro del medicamento es necesario que la sustancia o ingrediente activo no este protegido por una patente y presentar la información del siguiente cuadro:

CUADRO 3 INFORMACIÓN PRESENTADA PARA SOLICITAR EL REGISTRO SANITARIO DE UN MEDICAMENTO ALOPÁTICO (Reglamento de Insumos para la Salud)

1 Información técnica y científica que demuestre:	
<ul style="list-style-type: none"> ❖ La estabilidad del producto terminado conforme a las Normas Oficiales. ❖ La eficacia terapéutica y seguridad de acuerdo con la información científica publicada en revistas de prestigio y referencia bibliográficas, en caso de no haber, Estudios in-vitro o clínicos que señale la Secretaría. ❖ La información para prescribir, en sus versiones amplia y reducida. ❖ El proyecto de etiqueta para envases primario y/o secundario conforme a la Norma Oficial Mexicana correspondiente. 	
2 Información técnica y científica que demuestre la identidad y pureza de sus componentes:	
2.1 Materias Primas(*)	<ul style="list-style-type: none"> ❖ Monografías de las materias primas y su referencia bibliográfica. ❖ Métodos de control y su validación y referencias bibliográficas. ❖ Certificados de análisis realizados en el laboratorio, espectros o cromatogramas obtenidos
2.2 Producto Terminado(*)	<ul style="list-style-type: none"> ❖ Monografía y sus referencias bibliográficas. ❖ Métodos de control y su validación y referencias bibliográficas. ❖ Certificados de análisis realizados en el laboratorio, espectros o cromatogramas obtenidos. ❖ Copia de las ordenes de producción de los lotes utilizados para las pruebas de estabilidad.
2.3 Materiales de envase(*)	<ul style="list-style-type: none"> ❖ Descripción y capacidad de los materiales de envases primario y secundario. ❖ Prueba de hermeticidad del producto terminado en el envase primario, resultados y referencia bibliográfica para las pruebas.

(*) Cuando en la FEUM y sus suplementos no exista la información pertinente, podrá utilizarse la información de farmacopeas de otros países cuyos procedimientos de análisis se realicen conforme a especificaciones y recomendación de organismos especializados u otras fuentes de información científica internacional. ⁽²⁾

9. Validación del Proceso y Transferencia de la Tecnología. ⁽¹⁾

Validación del proceso

El último trabajo práctico que hace el encargado del desarrollo del producto es la validación del proceso a escala industrial, es decir la caracterización del proceso en el equipo y condiciones reales de fabricación, tal que permita el establecimiento de límites y métodos definitivos para el control de parámetros de operación y del producto en proceso.

Transferencia de la tecnología.

La transferencia de tecnología es básicamente un proceso de comunicación en el que existe un emisor (el departamento de desarrollo) y un receptor (los departamentos de producción y control de calidad).

El protocolo empleado en la transferencia tecnológica considera lo siguiente:

- ❖ Objetivo de la transferencia.
- ❖ Definición del producto.
- ❖ Descripción de la fórmula cualitativa-cuantitativa.
- ❖ Procedimiento de manufactura (PNO's).
- ❖ Especificaciones y monografías de los ingredientes, producto a granel y terminado, material del envase primario y secundario.
- ❖ Métodos analíticos generales.
- ❖ Protocolo y reporte de la validación de las técnicas analíticas.
- ❖ Protocolo y reporte de la validación del proceso.
- ❖ Protocolo y reporte de los estudios de Estabilidad.
- ❖ Información para protección ambiental y salud de todo el personal involucrado en la fabricación y evaluación de la forma farmacéutica desarrollada.

5.2 CÁPSULAS

DESCRIPCIÓN ⁽⁷⁾⁽¹⁰⁾⁽¹¹⁾⁽¹³⁾⁽¹⁴⁾

Las cápsulas son formas farmacéuticas sólidas de dosificación única, constan de un recipiente de gelatina dura o blanda el cual contiene y permite la administración de él o los principios activos y excipientes en forma:

- ❖ Sólida (polvos, granulados, microsferas, tabletas, cápsulas y combinación de las anteriores)
- ❖ Semisólida (cremas y pastas)
- ❖ Líquida

La vía de administración puede ser oral, vaginal o rectal. Pueden ser cápsulas de liberación inmediata o de liberación modificada.

CLASIFICACIÓN ⁽⁷⁾⁽¹⁰⁾⁽¹¹⁾⁽¹³⁾⁽¹⁴⁾

1^a Las cápsulas pueden ser clasificadas dependiendo de la naturaleza de la cubierta en:

- ❖ Cápsulas duras: la cubierta es gelatina rígida, constan de dos secciones que se unen posteriormente a su dosificación. Su administración es oral.
- ❖ Cápsulas blandas: la cubierta es más flexible que las cápsulas de gelatina dura, están constituidas por una sola sección y son selladas después de su dosificación. Son también llamadas elásticas o flexibles. Su administración puede ser oral, vaginal y rectal.

2^{da} Las cápsulas se pueden clasificar dependiendo de la vía de administración en:

- ❖ Orales: Son cápsulas duras o blandas destinadas para ser tragadas de forma íntegra con ayuda de alguna bebida.
- ❖ Vaginales: Son cápsulas blandas que se colocan en la vagina.
- ❖ Rectales: Son cápsulas blandas que se introducen en el recto.

3^{da} Tanto las cápsulas duras como blandas pueden ser clasificadas dependiendo del mecanismo de liberación del fármaco contenido en las mismas en:

- ❖ Cápsulas de liberación inmediata: son aquellas que se desintegran y liberan el fármaco en menos de 45 minutos.
- ❖ Cápsulas de liberación modificada: *también se les denomina liberación controlada*, debido a que se controla el sitio o momento de liberación del fármaco y/o la velocidad de la liberación del fármaco.

VENTAJAS ⁽⁷⁾⁽⁹⁾⁽¹⁰⁾⁽¹¹⁾⁽¹³⁾⁽¹⁴⁾

- Son las formas farmacéuticas sólidas más versátiles ya que permiten dosificar fórmulas en forma sólida, semisólida y líquida.
- Pueden ser de uso oral, vaginal y rectal.
- Por ingerirse los medicamentos con su recipiente, protegen al fármaco.
- Por su forma, tamaño, y color son de fácil identificación.
- Es posible una selección de colores que las hace más gratas a la vista.
- Los fármacos de sabor y olor desagradables se aceptan bien.
- Son cómodas de ingerirse ya que en contacto con la saliva se tornan resbaladizas y de fácil deglución.
- Se asume que tienen mejor biodisponibilidad que las tabletas.
- En la misma cápsula se pueden dosificar con equipos modernos diversos sistemas sólidos (microesferas, tabletas, polvos, granulados), lo que permite muchas posibilidades de diseño de dosificación que eviten problemas de incompatibilidad, mediante la separación de compuestos dentro de la cápsula. También permite el diseño de diversos sistemas de liberación del fármaco.
- En ellas se pueden dispensar algunos tipos de microesferas o pellets de liberación modificada.
- Tanto las cápsulas duras como las blandas pueden ser entéricas o gastroresistentes por adición de materiales gastroresistentes a la cubierta o por recubrimiento.
- Se pueden utilizar para “ocultar” los diferentes comprimidos o cápsulas en los estudios de biodisponibilidad comparativos. Se introducen los comprimidos o cápsulas en cápsulas opacas de mayor tamaño del mismo color.
- Se usan en los estudios preliminares de fármacos.
- Existen proveedores de cápsulas duras vacías.

DESVENTAJAS (7) (9)(10)(11)(13)(14)

- No se pueden administrar a pacientes inconscientes, bebés o ancianos.
- Las cápsulas para uso oral deben ser tragadas con alguna bebida.
- La rápida liberación puede causar irritación gástrica debido a la formación de una alta concentración del fármaco en áreas localizadas.
- No protegen a los materiales higroscópicos del vapor de agua atmosférico, ya que la humedad puede difundir a través de la pared de gelatina.
- Deben ser protegidas de contaminación bacteriana.
- Cuando la humedad es baja, las cápsulas de gelatina dura se vuelven quebradizas pero si se almacenan con humedad elevada, se tornan flácidas y pierden su forma.
- El almacenamiento en áreas de alta temperatura se puede afectar la calidad.
- Los polvos granulares no se envasan con facilidad en las cápsulas de gelatina dura y los materiales cristalinos, en especial aquellos que consisten en masa de cristales similares a filamentos, ya que no se acomodan con facilidad a menos que se los transforme en polvo.
- No pueden emplearse al dosificar fármacos delicuescentes.
- El número de fabricantes de cápsulas duras vacías es limitado.

COMPONENTES DE LA CUBIERTA DE GELATINA. (7) (9)(10)(11) (13) (14)

Gelatina. La gelatina se obtiene por hidrólisis de colágeno. Hay dos tipos de gelatina. El tipo A se deriva principalmente de la piel de los cerdos por un procesamiento ácido, y tipo B que se obtiene a partir de huesos y piel de animales, por un procesamiento alcalino. Las mezclas de soluciones de gelatina A y B se utilizan para obtener las características de viscosidad y resistencia adecuadas.

Agua desmineralizada: Se usa agua desmineralizada en la preparación de la solución de gelatina.

Plastificantes: Los plastificantes proporcionan la elasticidad y la flexibilidad a las cápsulas. Las cápsulas de gelatina dura tienen menos de un 5%, y las de gelatina blanda, entre un 20% y un 40%. La glicerina, sorbitol, propilenglicol son los plastificantes más utilizados.

Colorantes: Los colorantes utilizados deben ser los certificados para uso en medicamentos.

Agentes opalescente: Son adicionados para opacar las cápsulas y pueden proteger el contenido contra la luz o para evitar ver el contenido de la cápsula. El dióxido de titanio es el más utilizado.

Conservadores: Se permite que la gelatina para este propósito contenga 0.15% de dióxido de azufre, para evitar el crecimiento bacteriano y fúngico durante la fabricación. Los fabricantes que siguen las Buenas Prácticas de Fabricación ya no los utilizan

Humectantes. Los humectantes sirven para facilitar la aplicación de la gelatina a los moldes de las cápsulas en la fabricación y para favorecer la desintegración de éstas en el estómago. El más utilizado es el lauril sulfato de sodio.

Materiales gastroresistentes o entéricos. Estos materiales sólo se utilizan en las cápsulas gastroresistentes o entéricas en donde se requiere evitar la disolución de él (los) fármaco(s) en el estómago. Se mezclan con la gelatina, ejemplos de estos materiales se encuentran los derivados de celulosa y los copolímeros acrílicos.

FORMA DE LAS CÁPSULAS DURAS⁽⁷⁾⁽⁹⁾⁽¹⁰⁾

Son cápsulas formadas por dos piezas cilíndricas abiertas en uno de sus extremos y cuyo fondo es semiesférico. Las dos piezas: tapa y cuerpo encajan la una en la otra, el cuerpo es de mayor longitud que la tapa, pueden ser de diferente color. El modelo Coni-Snapã es el más conocido y es fabricado por Capsugel (distribuidor mundial de cápsulas vacías). Otras compañías farmacéuticas presentan cápsulas de morfología distinta mediante la modificación del molde de obtención de las mismas. Ver siguiente figura:

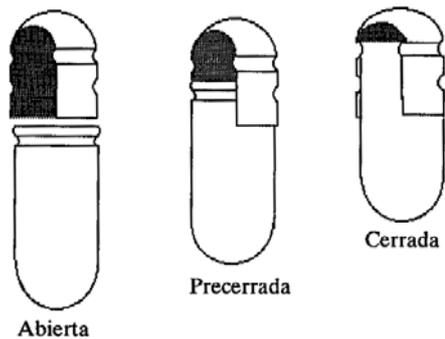


Figura 1. El sistema Coni-Snapã, de cierre de cápsulas de gelatina dura consiste en la formación de hendiduras y protuberancias complementarias en el cuerpo y la tapa de la cápsula

TAMAÑO DE LAS CÁPSULAS DURAS ⁽⁹⁾⁽¹⁰⁾

Para uso humanos las cápsulas duras vacías se fabrican en ocho tamaños que van desde 000 (el mas grande) al 5 (el mas pequeño). Ver siguiente figura.

No.	Tamaño real	Volumen (mL)
5		0.13
4		0.20
3		0.27
2		0.37
1		0.48
0		0.67
00		0.95
000		1.36

Figura 2. Tamaños y volúmenes de las cápsulas de gelatina dura comercializadas.

FABRICACIÓN DE LAS CÁPSULAS DURAS VACÍAS. (9)(10)(11) (13)(14)

Las cápsulas de gelatina dura se fabrican en dos secciones, el cuerpo y la cabeza, de menor longitud. Las dos mitades se preparan de manera separada y simultánea mediante la inmersión del correspondiente molde metálico de la longitud y diámetro requeridos en la solución de gelatina fundida. El proceso de manufactura comprende las siguientes etapas:

1. Inicia con la preparación de la solución de gelatina con agua desmineralizada a 60-70°C a una concentración de 35-40%, una vez disuelta la gelatina se le adiciona los colorantes, plastificantes, y los demás componentes en su caso, etc.
2. Inmersión: un par de moldes metálicos simétricos entre si se sumergen de manera simultánea en la solución de gelatina uno forma la tapa y el otro el cuerpo. Los moldes se encuentran a temperatura ambiente (22°C) y la solución de gelatina a 45°C y 55°C. Sobre la superficie de los moldes, se forma una película por gelificación.
3. Rotación: después de la inmersión los moldes son elevados y rotados, esta rotación ayuda a distribuir la gelatina uniformemente sobre los moldes y evita la formación de burbujas. Después de esta rotación la película formada es sometida a una corriente de aire de humedad controlada.
4. Secado de la película en estufas de desecación a temperatura y humedad perfectamente definidas y controladas.
5. Extracción: una vez secas, se separan de los moldes mediante un corte a la altura requerida.
6. Ensamblado de los cuerpos y las tapas secos.
7. Evaluación de las cápsulas por parte de Aseguramiento de la Calidad. Las determinaciones analíticas son:
 - ❖ **Fisicoquímicas:** Descripción, Peso y dimensión promedio, Variación de peso, Identificación del colorante en caso de ser coloreadas, Humedad (12-16%), Arsénico (No más de 0.8 ppm), Metales pesados (No más de 50 ppm), Residuo de Ignición (No más de 2%), Dióxido de azufre (No más del 0.15%), Tiempo de desintegración o tiempo de disolución.
 - ❖ **Microbiológicas:** Mesófilos aerobios: No más de 1000 UFC/g, Ausencia de *E. coli*, *Salmonella sp.*
8. Una vez que las cápsulas son aprobadas por Aseguramiento de la Calidad se procede a la impresión de textos.

DOSIFICADO DE LAS CÁPSULAS DURAS. ⁽⁹⁾⁽¹¹⁾⁽¹⁴⁾

El proceso de dosificado de las cápsulas de gelatina dura puede realizarse de manera manual, semiautomática y automática. Las cápsulas de gelatina dura permiten la dosificación de:

- ❖ Sólidos (polvos, granulados, microesferas, tabletas y cápsulas)
- ❖ Combinación de varios sólidos
- ❖ Semisólidos (cremas y pastas)
- ❖ Líquidos (no acuosos)

Llenado manual de polvos. ⁽⁹⁾

En general se pone un papel y se aplana con una espátula de manera que la capa de polvo no tenga más de 1/3 de la longitud de la cápsula, que se va a llenar. Se retira a la tapa de la longitud elegida y se sostiene en la mano izquierda; se presiona el cuerpo repetidamente en el polvo hasta que se llena. Se pone la tapa de nuevo y la cápsula se pesa y se limpia con un paño.

Llenado semiautomático de polvos y granulados ^{(9) (10)}

En las maquinas semiautomáticas se pueden dosificar de 50 a 300 cápsulas a la vez. Se dosifican polvos o granulados. Se utiliza en la fase de desarrollo de la forma farmacéutica, para preparar los materiales para los estudios clínicos. El procedimiento es el siguiente:

1. Colocar las cápsulas vacías con la cabeza en la parte superior del soporte de la maquina.
2. Montar el soporte con las cápsulas en la base de la máquina.
3. Sujetar el cuerpo de la cápsula a la base de la maquina y posteriormente separar las cabezas de los cuerpos.
4. Dosificar el **polvo o granulado** correspondiente en el interior de las cápsulas.
5. Unir las cabezas a los cuerpos. El cuerpo y la tapa tienen seguros que se enganchan y evitan que se separen al someterlas a vibración o a un manejo rudo.
6. Desprender las cápsulas dosificadas.
7. Limpieza. Las cantidades pequeñas pueden frotarse con un paño en forma individual.

Llenado automático ⁽⁹⁾⁽¹⁰⁾⁽¹⁴⁾

En las máquinas automáticas se pueden dosificar polvos, granulados, microesferas, tabletas, semisólidos, líquidos o una combinación de sólidos. En estas máquinas se realiza de manera continua las siguientes operaciones:

1. Rectificación: Las cápsulas vacías son orientadas todas a una misma dirección.
2. Separación de las tapas de los cuerpos.
3. Dosificado del material (**polvos, granulados, microesferas, tabletas, semisólidos o líquidos**). Con equipos modernos se pueden dosificar en una misma cápsula una combinación de sólidos.
4. Reunión de las dos mitades y expulsión de las cápsulas llenas. El cuerpo y la tapa tienen seguros que se enganchan y evitan que se separen al someterlas a vibración o a un manejo rudo como en los equipos de conteo a alta velocidad y de envasado. También se pueden sellar, para evitar adulteraciones, por medio de una aguja de metal calentada presionando sobre la tapa, que la funde al cuerpo, o se cubren con una tira de gelatina fundida alrededor de la unión y posteriormente se seca.
5. Limpieza. Existen equipos de limpieza por vacío que pueden ser acoplados a las máquinas automáticas de llenado. También se puede rodar o agitar con cloruro de sodio cristalino y luego se hacen rodar sobre una superficie cubierta por un paño.

EQUIPO DE DOSIFICADO AUTOMÁTICO DE CÁPSULAS DURAS

POLVOS Y GRANULADOS ⁽⁹⁾⁽¹⁰⁾⁽¹¹⁾⁽¹⁴⁾

a) Dependientes (volumétricos): Son sistemas que usan directamente el cuerpo de la cápsula para medir el polvo o granulado. La uniformidad en el peso sólo puede lograrse si la cápsula se llena completamente. Estos sistemas pueden utilizar dos principios diferentes:

❖ Principio sinfín. El disco giratorio que contiene los cuerpos de las cápsulas vacías se coloca por debajo de una tolva que contiene el polvo o granulado a dosificar. La tolva esta provista de un tornillo sinfín giratorio que empuja el material hacia abajo, sobre los cuerpos de las cápsulas.

❖ Principio de llenado vibratorio. En este equipo, los cuerpos de las cápsulas vacías montados sobre un soporte rotatorio pasan por debajo de una placa vibratoria perforada. Esta placa contiene el polvo o granulado, la vibración de la placa origina que el polvo fluya a través de sus orificios dando lugar al llenado de los cuerpos. Los cuerpos al pasar debajo de la placa vibratoria descienden cierta distancia, esto produce un sobrellenado, pero antes de ser completado el ciclo los cuerpos nuevamente ascienden y el exceso de polvo es eliminado, este paso origina una ligera compresión.

b) Independientes (dosificado con compresión del material): Son sistemas de dosificación donde el polvo o granulado se mide independientemente del cuerpo de la cápsula. Con estos sistemas la cápsula puede llenarse parcialmente. Estos equipos están provistos de pistones, que forman comprimidos blandos, aplicando fuerzas de compresión bajas, de 10 a 100 N, estos comprimidos son posteriormente insertados en las cavidades de los cuerpos. Estos sistemas pueden utilizar dos principios diferentes:

- ❖ Principio del pistón-disco dosificador. Este equipo consta de un disco dosificador con cavidades y 5 pistones de compresión. El polvo o granulado se encuentra por encima del disco dosificador en cual es alimentado por sinfines. Cada pistón empuja material a la cavidad y lo comprime en su interior. El material es comprimido 5 veces por ciclo. Al final el material comprimido se expulsa con un pistón de transferencia al cuerpo de la cápsula.
- ❖ Principio del pistón-dosificador. Consta de un tubo dosificador provisto de un pistón movable en su interior. El tubo dosificador se sumerge en el material y atrapa cierta cantidad del material en su interior. A continuación el pistón desciende y comprime al material en el interior del tubo dosificador. Posteriormente el dosificador con el material comprimido se traslada a donde está el cuerpo de la cápsula y expulsa al material en su interior.

Las características que debe tener el polvo o granulado depende del equipo que se va utilizar en el dosificado. Ver siguiente cuadro:

CUADRO 4 CARACTERÍSTICAS DEL POLVO O GRANULADO PARA HACER EFICIENTE EL PROCESO DE DOSIFICACIÓN AUTOMÁTIZADA ⁽¹⁰⁾⁽¹¹⁾⁽¹⁴⁾

EQUIPO DE DOSIFICACIÓN AUTOMATIZADA		CARACTERÍSTICAS DEL POLVO O GRANULADO
Dependientes (volumétricos)	Principio sinfín.	Fluidez y lubricación.
	Principio de llenado vibratorio	Fluidez y lubricación.
Independientes (dosificado con compresión)	Principio del pistón-disco dosificador	Fluidez, lubricación, compactabilidad y una densidad aparente moderada.
	Principio del pistón-dosificador.	Fluidez, lubricación, compactabilidad, una densidad aparente moderada y cohesividad.

MICROESFERAS, TABLETAS ⁽¹¹⁾⁽¹⁴⁾

Además de la dosificación de polvo o granulados antes descrita, existen equipos que permiten dosificar microesferas y tabletas en cápsulas duras. Con frecuencia es posible instalar estos formatos en las diferentes estaciones de las mismas encapsuladoras de polvos y granulados, de modo que las cápsulas pueden ser dosificadas desde varias estaciones diferentes antes de que se produzca el cierre y la expulsión final de la cápsula llena. Tales modificaciones permiten por ejemplo que se dosifiquen diferentes tabletas, tabletas y microesferas o diferentes tipos de microesferas (con perfiles de liberación diferentes, como en las formulaciones de liberación sostenida) en el interior de una misma cápsula.

Normalmente, las tabletas y las microesferas son dosificados directamente en la cavidad de la cápsula mediante dispositivos gravitacionales. De esta manera las cápsulas son llenadas volumetricamente, por lo que no existe el riesgo de sobredosificación o de dosificaciones parciales.

LÍQUIDOS Y SEMISÓLIDOS ⁽¹⁴⁾

También existen equipos que permiten dosificar líquidos y semisólidos en cápsulas duras. Los líquidos y semisólidos son dispensados mediante equipos convencionales de dosificación de líquidos. Los líquidos pueden ser fácilmente dosificados en cápsulas mediante bombas volumétricas. El problema es evitar la fuga de líquido de la cápsula cerrada después del dosificado. Esto puede conseguirse de dos maneras, mediante la formulación o sellando la cápsula. Las mezclas semisólidas son formulaciones sólidas a temperatura ambiente que pueden licuarse para el dosificado mediante el calentamiento de mezclas termorreblandescentes, o mediante agitación de mezclas tixotrópicas. Después del dosificado se enfrían y se solidifican. Ambos tipos de formulación se dosifican en forma líquida con bombas volumétricas.

MÉTODOS DE MANUFACTURA DE CÁPSULAS DURAS ⁽¹¹⁾⁽¹³⁾⁽¹⁴⁾⁽¹⁵⁾

Los dos principales métodos de manufactura de cápsulas duras son Mezclado de polvos y Granulación vía húmeda. Ver la siguiente figura:

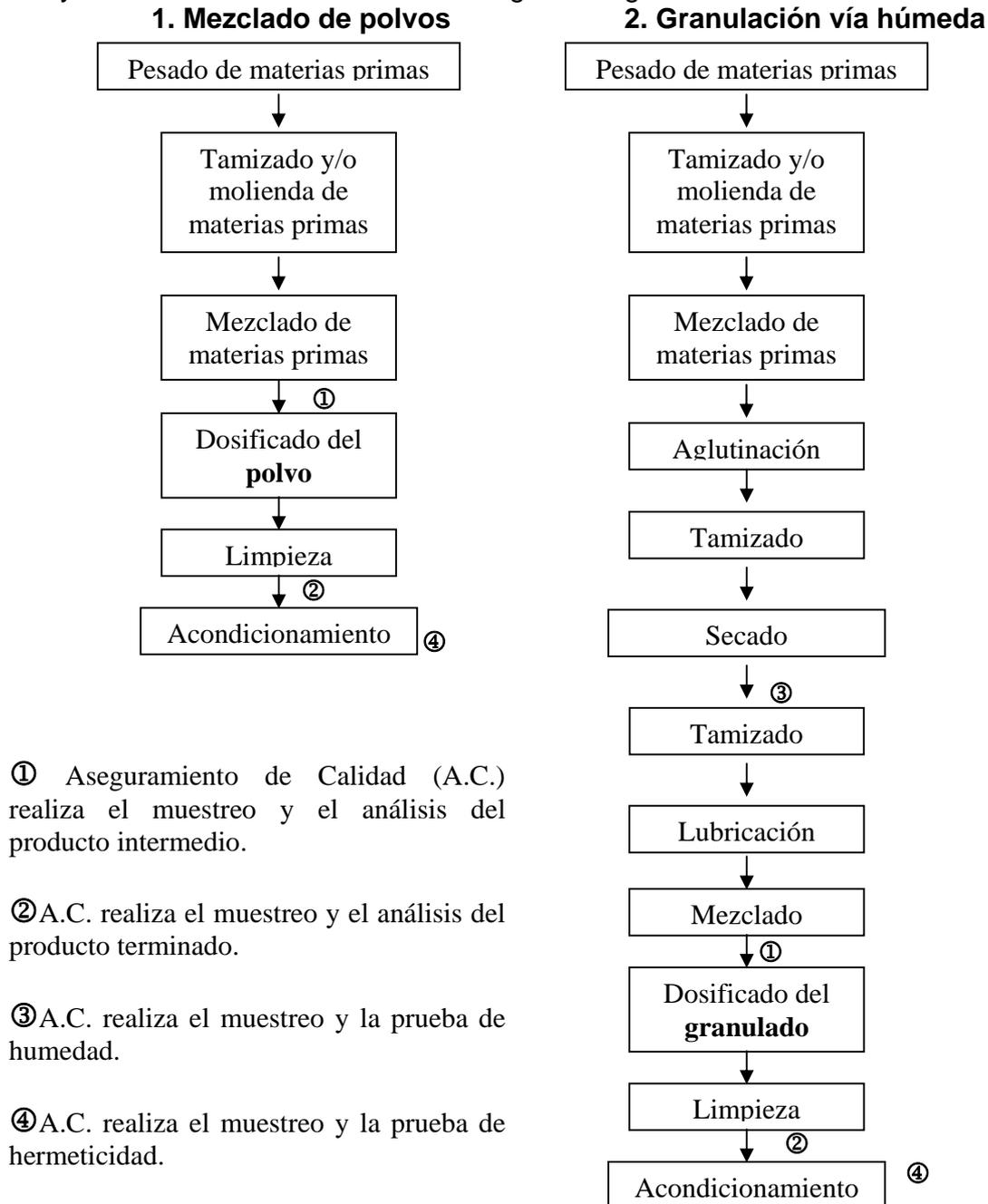


Figura 3. Métodos de manufactura de cápsulas duras.

1. Mezclado de polvos ⁽¹¹⁾⁽¹⁴⁾⁽¹⁵⁾

Ventajas

Sus ventajas son que utilizan menos excipientes (diluentes, lubricantes, y en algunos casos surfactantes) y menos pasos de fabricación y debido a que no utiliza solventes ni calor, puede mejorar la estabilidad del producto.

Desventajas

Sus desventajas son principalmente tecnológicas. Para manipular un polvo con flujo y densidad aparente aceptables, deben usarse partículas grandes que, en primer lugar son difíciles de mezclar y en segundo lugar son propensas a segregarse. Además, un polvo que contienen una dosis alta del fármaco será difícil de compactar en los equipos de dosificado que comprimen, si el fármaco por sí solo tiene una mala compactabilidad.

2. Granulación vía húmeda ⁽¹¹⁾⁽¹⁴⁾⁽¹⁵⁾

Ventajas

La granulación se utiliza para aumentar; la densidad aparente, el flujo, la homogeneidad, la compactabilidad de la mezcla, características necesarias para hacer más eficiente el proceso de dosificado automatizado. También puede modificar el proceso de disolución del fármaco.

Desventajas

Sus desventajas son la cantidad de pasos involucrados y los excipientes. La granulación vía húmeda puede ser acuosa o no acuosa. Otra desventaja es que usa calor y solventes los cuales son factores de inestabilidad de la mayoría de los productos.

ANÁLISIS DE LAS CÁPSULAS DURAS COMO PRODUCTO TERMINADO ⁽⁷⁾⁽⁵⁾⁽⁶⁾

Las siguientes son las pruebas que Aseguramiento de la calidad realiza a las cápsulas de gelatina dura como producto terminado:

- Descripción de las cápsulas y del contenido.
- Peso promedio y variación de peso.
- Dimensiones.
- Uniformidad de dosis (por uniformidad de contenido o variación de masa).
- Identificación y cuantificación de él (los) ingrediente(s) activo(s).
- Cuantificación de los productos de degradación.
- Tiempo de desintegración.
- Porcentaje de disolución del él o los fármacos.
- Límites microbianos.
- Estabilidad según la Norma Oficial Mexicana correspondiente.

MATERIAS PRIMAS PARA ELABORAR CÁPSULAS DURAS ^{(10)(11) (13)(14)(16)}

Las formulaciones para cápsulas duras constan de:

- ❖ **Principio(s) activo(s):** son los encargados de la actividad farmacológica. Generalmente se formulan fármacos en cápsulas duras con dosis mayores de 10 mg.
- ❖ **Excipientes:** no contienen actividad farmacológica, ayudan hacer más eficiente el proceso de dosificado, no deben intervenir de manera negativa con la liberación del fármaco, deben ser compatibles con el fármaco y demás componentes del medicamento. La selección del tipo de excipientes en la formulación de cápsulas duras depende principalmente del proceso de fabricación. Ver cuadro 5.

CUADRO 5 EXCIPIENTES PARA CAPSULAS DURAS DE LIBERACIÓN INMEDIATA. ⁽¹⁰⁾⁽¹¹⁾⁽¹⁴⁾

FÓRMULA	PROCESO DE FABRICACIÓN	EXCIPIENTES
Polvos	Mezclado de polvos	Diluentes, lubricantes y en algunos casos surfactantes
Granulados	Granulación vía húmeda	Diluentes, aglutinantes, lubricantes, desintegrantes.

Diluyentes

Se adicionan con la finalidad de aumentar el volumen de la fórmula y sea práctico para el llenado. Preferentemente deben ser hidrófilos para no influir de manera negativa con la liberación del fármaco. Los diluentes pueden proporcionar fluidez y compactabilidad a la fórmula características requeridas durante la dosificación automatizada. Ejemplos: lactosa, almidón de maíz, fosfato dibásico y tribásico de calcio, almidón pregelatinizado, celulosa en polvo, celulosa microcristalina, talco.

Lubricantes

Se adicionan para facilitar el dosificado cuando se realiza de manera automática y se clasifican en tres grupos:

- ❖ **Deslizantes:** Mejoran el flujo. Ejemplos: dióxido de silicio coloidal, almidón de maíz, talco y estearato de Mg

- ❖ **Lubricantes:** Se adicionan para reducir la fricción entre las partes metálicas de las encapsuladoras y la fórmula, o para reducir la fricción metal-metal. Muchos los lubricantes son hidrofóbos por lo que se debe evaluar su influencia con la liberación del fármaco. Ejemplos: estearato de Mg, ácido esteárico, talco.

- ❖ **Antiadherentes:** Disminuyen la fricción metal-fórmula evitando que la fórmula se adhiera a las partes metálicas durante el dosificado. Ejemplos: talco, celulosa microcristalina, almidón de maíz y estearato de Mg

Surfactantes

Son incluidos para aumentar la humectación de la fórmula y consecuentemente incrementar la disolución del fármaco. Ejemplo: Lauril sulfato de sodio.

Desintegrantes

Se utilizan en granulados, ayudan a que los gránulos se desintegren después de su administración y de esa forma ayudan a la liberación de los fármacos. Ejemplos: dióxido de silicio coloidal, croscaramelosa, crospovidona, povidona, almidón, almidón pregelatinizado, glicolato sódico de almidón.

Aglutinantes

Generalmente se utilizan cuando el proceso de fabricación es granulación vía húmeda en este caso se adicionan en solución en intervalos de 10 a 20% para formar gránulos cohesivos, de consistencia adecuada. La formación de gránulos permite incrementar la densidad de la fórmula y el tamaño de partículas y de esa manera mejorar el flujo. Ejemplos: povidona, hidroxipropilmetilcelulosa, almidón, almidón pregelatinizado.

CÁPSULAS BLANDAS ⁽¹⁰⁾⁽¹¹⁾⁽¹³⁾⁽¹⁴⁾

Las cápsulas blandas (o elásticas) están formadas por una cubierta de una sola pieza de gelatina, que engloba un material de relleno, generalmente líquido, semisólido (cremas y pastas), y en algunos casos sólido. A la gelatina se le agrega glicerina, sorbitol, propilenglicol u otro poliol como agente plastificante. Pueden tener diversos tamaños y formas, que reciben denominaciones específicas, como perlas. Las cápsulas blandas se utilizan sobre todo para fármacos poco solubles en agua o jugo gástrico y, por tanto, de escasa biodisponibilidad en forma sólida, o que requieren una protección eficaz contra la oxidación o la hidrólisis, puesto que el medio de disolución suele ser un aceite.

La elaboración de las cápsulas blandas es larga y costosa, por lo que su utilización está disminuyendo. De las técnicas de producción industrial cabe destacar las siguientes:

- Proceso de la placa. Se emplean juegos de moldes. Se extiende una lámina caliente de gelatina preparada sobre la plaza inferior y se vierte el líquido sobre ella. A continuación se aplica con precaución la segunda lámina de gelatina y encima se coloca la placa superior del molde. El conjunto se coloca en una prensa y mediante presión se forma las cápsulas.
- Método de matrices rotatorias, o de Scherer, el más aplicado. Permite la fabricación de cápsulas de gelatina blanda de manera continua. Mediante este proceso es posible dosificar líquidos, semisólidos y pastas. Este proceso consiste en la formación de dos láminas de gelatina, que convergen entre un par de matrices giratorias y unas agujas de inyección. Como operaciones duales y coincidentes se produce el llenado exacto a presión y el cierre de la pared de la cápsula, cada una de ellas sincronizada en forma precisa y exacta. Ver la siguiente figura:

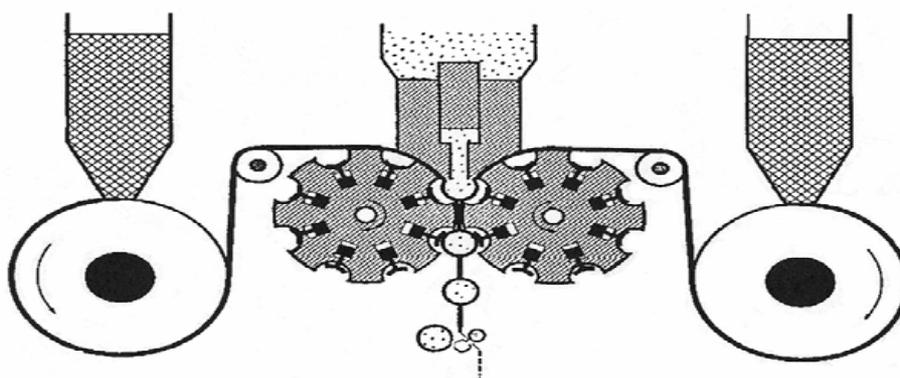


Figura 4. Procedimiento de Scherer o Matrices Rotativas para la fabricación de cápsulas blandas.

5.3 FARMACOLOGÍA DEL PRINCIPIO ACTIVO

MECANISMO DE ACCIÓN. ⁽²¹⁾⁽²²⁾

El fármaco se une en forma exclusiva a la subunidad 50 S de los ribosomas bacterianos y suprime la síntesis proteica.

ACTIVIDAD ANTIBACTERIANA. ⁽²¹⁾⁽²²⁾

- Es activa contra muchas cepas de *Staphiloccus aureus*, pero no contra las resistentes a la meticilina.
- Es inactiva con los enterococos y contra *N. meningitidis* en las concentraciones que se pueden alcanza clínicamente.
- Es más activa que la Eritromicina contra muchas bacterias anaerobias, en especial *B. fragilis*.
- También puede inhibir otros anaerobios: *B. melaninogenicus*, Fusobacterium (aunque la mayoría de las cepas son resistentes), Peptostreptococcus, Peptococcus (con un 10% de cepas resistentes) y *Cl. perfringens*, Un 10% de las cepas clostridiales, distintas a *C. perfringens* es resistente. Cepas de *Actinomyces israeli* y de *Nocardia asteroides* son sensibles.
- Son resistentes todos los bacilos aerobios gramnegativos, como lo es el *Micoplasma pneumoniae*.
- Se han inhibido cepas de *Toxoplasma gondii* con este fármaco en infecciones experimentales.
- Tiene actividad con cepas de *Plasmodium falciparum* y *P. vivax* sensibles y resistentes a la cloroquina, pero se ha observado un porcentaje de curación de sólo un 50 % de los pacientes en estudio.

FARMACOCINÉTICA (ABSORCIÓN, DISTRIBUCIÓN, TRANSFORMACIÓN Y EXCRECIÓN). ⁽²¹⁾⁽²²⁾

Se absorbe casi por completo después de la administración oral, alcanzándose concentraciones plasmáticas máximas de 2 a 3 µg/mL dentro de la hora posterior a la ingestión de 150 mg. La presencia de alimento en el estómago no reduce la absorción en forma significativa. La vida media del antibiótico es de alrededor de 2,7 horas, por lo que puede esperarse una acumulación modesta si se administra con intervalos de 6 horas.

Aunque se distribuye en forma amplia en muchos líquidos y tejidos, incluyendo hueso, no se obtienen concentraciones significativas en el LCR, aunque haya inflamación de las meninges.

El fármaco cruza con facilidad la barrera placentaria. El 90% se une a las proteínas plasmáticas. Se acumula en los leucocitos polimorfonucleares y en los macrófagos alveolares.

Solo cerca del 10% se excreta sin cambios por la orina, encontrándose pequeñas cantidades en las heces. No obstante la actividad antimicrobiana persiste en las

heces durante 5 días o más después de la suspensión del tratamiento parenteral, el crecimiento de microorganismos sensibles en el contenido colónico permanece suprimido por hasta 2 semanas.

Gran parte del fármaco se inactiva mediante el metabolismo a N-demetil $C_{18}H_{33}ClN_2O_5S$ y sulfóxido de $C_{18}H_{33}ClN_2O_5S$, que se excreta por la orina y la bilis. Puede producirse insuficiencia hepática grave, a menos que se ajuste la dosificación.

EFFECTOS INDESEABLES. (21)(22)

- La incidencia informada de diarrea asociada con la administración oscila entre 2 y 20%; el promedio parece ser alrededor del 8%.
- Varios pacientes desarrollaron colitis pseudomembranosa, caracterizada por diarrea, dolor abdominal, fiebre y mucus y sangre en las deposiciones. El examen proctoscópico revela placas blanco amarillentas sobre la mucosa del colon. Este síndrome puede ser letal. Está causado por una toxina secretada por cepas de *Cl. difficile*. Esta enfermedad, ahora denominada colitis asociada con antibióticos o colitis por *Cl. Difficile* puede ser causada por la mayoría de los antibióticos.
- Se producen erupciones cutáneas en cerca del 10% de los pacientes tratados. Reacciones menos frecuentes: eritema multiforme exudativo (síndrome de Stevens-Johnson).
- Aumento reversible de la aspartato amino transferasa y alanino aminotransferasa.
- Granulocitopenia, trombocitopenia, reacciones anafilácticas. Puede presentar tromboflebitis local después de la administración intravenosa.
- El fármaco puede inhibir la transmisión neuromuscular, pudiendo potenciar el efecto de un agente bloqueante neuromuscular administrado en forma concurrente.

USOS TERAPÉUTICOS. ⁽²¹⁾⁽²²⁾

Aunque varias infecciones por cocos grampositivos responderán favorablemente, la elevada incidencia de diarrea y la ocurrencia de colitis exigen limitar su uso para la infección en las que se demuestra una clara superioridad en relación con otros agentes.

- Es de particular valor para el tratamiento de infecciones por anaerobios en especial la producida por *B. fragilis*.
- Ha sido usado con éxito en combinación con un aminoglucósido para infecciones resultantes de perforación (abscesos intraabdominales o pélvicas y peritonitis).
- Todavía no se ha establecido el papel terapéutico del fármaco en el tratamiento de neumonía aspirativa, neumonía posobstructiva o absceso pulmonares, pero parece una alternativa a la penicilina.
- A pesar de la efectividad de la aplicación tópica o de la ingestión del fármaco en la acné vulgar, se prefieren forma de tratamiento menos tóxica.

FORMAS FARMACÉUTICAS, VÍAS DE ADMINISTRACIÓN Y DOSIFICACIÓN.

⁽²¹⁾

Se administra oralmente en cápsulas que contienen 75, 150 o 300 mg. La dosis oral para adultos es de 150 a 300 mg cada 6 horas y de 300 a 450 mg cada 6 horas en las infecciones graves.

5.4 PROPIEDADES FISICOQUÍMICAS DEL PRINCIPIO ACTIVO ⁽¹⁷⁾⁽¹⁸⁾⁽²³⁾⁽²⁵⁾⁽²⁶⁾

Descripción

El principio activo es un polvo cristalino blanco o casi blanco, inodoro o con ligero olor a mercaptano. Aproximadamente 1.13g de la sal en forma de clorhidrato equivale a 1.0 g de la base, el peso molecular del monohidrato es de 479.5, y de la forma anhidra es de 424.99

Agua

Puede contener una cantidad variable de agua entre 3.0 a 6.0%

Solubilidad

Muy soluble en agua, ligeramente soluble en alcohol, libremente soluble en metanol; muy ligeramente soluble en cloroformo, soluble en piridina, y DTF. En soluciones acuosas con pH mayores de 7 presenta baja solubilidad.

pH

Una solución del principio activo 100mg/mL en solución acuosa tienen un pH de 3 a 5.5.

pKa.

El pKa del principio activo es de 7.6.

Punto de fusión

141-143°C.

Incompatibilidades

El principio activo es incompatible con agentes oxidantes.

Productos de degradación

Cuando el principio activo es calentado hasta su degradación, emite gases tóxicos. Los gases tóxicos son emitidos bajo condiciones de fuego.

Estabilidad del principio activo

El principio activo es considerado como estable. Los productos que contienen este principio activo deben ser almacenados en contenedores bien cerrados a temperatura ambiente controlada.

El principio activo puede sufrir reacciones de degradación por medio de hidrólisis. Las cuales incluyen hidrólisis de grupo tioglucósido a pH bajo e hidrólisis de 7-cloro a pH de 5.0. La reacción de la hidrólisis de amida es otra reacción importante. La máxima estabilidad ocurre a pH 4.0 aunque las soluciones que contienen un pH entre 1 y 6.5 son razonablemente estables.

6. DESARROLLO EXPERIMENTAL

6.1 EQUIPO E INSTRUMENTOS

Balanza granataria Ohaus 3305
Balanza semianalítica Mettler BB290
Balanza analítica Mettler H31
Cámara climática Hotpat 45°C 75% HR.
Cronómetro Hanhart No. 810022/9809085-03
Cromatografo Agilent technologies 1100 con detector UV
Desintegrador MAYASA DTM-28
Disolutor Distek
Infrarojo Termo Electrón Corporación Nicolet AVANTAR 330FT-IR
Encapsuladora Elanco
Estufas BlueM 981, 2000
Estufa Thelco 10-W-12
Microscopio óptico
Karl – Fischer Mettler DL 18
Lámpara de UV de longitud de onda larga y corta Chromatovue Mod. CC-20
Microjeringa Hamilton 10 mL
Potenciómetro Comming
Parrilla de calentamiento Thermolyne A70
Rotap Erweka
Termómetro

6.2 MATERIAL

Anillo metálico
Cajas petri
Cámara de elución 25 cm X 22 cm
Cofias
Cubre bocas
Cubre objetos
Columna cromatográfica: 4.6-nm x 25-cm que contiene 5- μ m empacada con L1
Espátulas
Embudo metálico de tallo corto
Fascos viales transparentes de 10mL
Fascos viales ámbar 10mL
Gradilla
Guantes de plástico
Matraces volumétricos Pirex de 100, 50, 25, 10 mL
Mortero ágata
Pipetas graduadas Pirex 10, 5, 1 mL
Pipetas volumétricas Pirex 10, 5, 2, 1 mL
Probetas Pirex 100, 50, 25 mL
Placas de sílica gel 60 F254, Merck
Papel milimétrico
Pinzas de acero inoxidable
Soporte universal

6. DESARROLLO EXPERIMENTAL

Tamices de acero inoxidable fíics No. 200,150,100,80,60,40,30,20,
Tubos de ensaye de 15 mL
Vasos de precipitado Pirex 1000,500,100,50, mL

6.3 REACTIVOS

Agua destilada
Aceite mineral
Agua grado HPLC J. T BAKER
Acetato de amonio J. T BAKER
Acetato de etilo J. T BAKER
Acetonitrilo J. T BAKER
Fosfato monobásico J. T BAKER
Hidróxido de potasio J. T BAKER
HCl J. T BAKER
NaOH J. T BAKER
Peroxido de hidrógeno J. T BAKER.
Propanolol J. T BAKER
Yodo J. T BAKER

6.4 MATERIAS PRIMAS

$C_{18}H_{33}ClN_2O_5S$
Avicel PH 102
Lactosa SuperTap
Elcema
Pregel
ProSolv
Lactosa DCL-11
Starch 1500
Estearato de Mg
Aerosil 200
Poliplasdone
Ac Di Sol
Primojel
Emcompress
Cellactose
Microcellac 100
Lactosa Fast-flo
Lactosa Lactochem
Cápsulas opacas del No. 0 (tapa roja y cuerpo rojo)
Cloruro de polivinilo/Cloruro de pilivilideno (PVC/PVDC)/ aluminio blisters-pack

6.5 SUSTANCIAS DE REFERENCIA

SRef de $C_{18}H_{34}ClN_2O_6S$
SRef de $C_{18}H_{33}ClN_2O_5S$

6.6 PREFORMULACIÓN

6.6.1 CARACTERIZACIÓN FÍSICOQUÍMICA DEL PRINCIPIO ACTIVO ⁽⁷⁾⁽⁸⁾

Para establecer las especificaciones y los métodos de análisis durante la caracterización fisicoquímica se tomaron en cuenta la monografía descrita en la Farmacopea de los Estados Unidos 24^a Edición, y los métodos generales de análisis descritos en la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos, 7^a Edición.

Descripción. *Polvo cristalino blanco o casi blanco.*

Realizar una descripción del fármaco reportando su olor, color y forma (emplear un microscopio óptico para observar la forma del cristal)

Solubilidad. *Muy soluble en agua, ligeramente soluble en alcohol.*

Colocar aproximadamente 50 mg de la muestra en tubos de ensaye, adicionar poco a poco y con agitación continua, porciones de 0.5 mL del disolvente (agua o alcohol).

Ensayo de identidad. El espectro infrarrojo obtenido en la muestra, debe corresponder al espectro de la SRef.

Preparación de la SRef y de la muestra. Colocar una pequeña cantidad de la SRef $C_{18}H_{33}ClN_2O_5S$ (aproximadamente 3.0 a 4.0 mg) en un mortero ágata, adicionar de 300 a 400 mg de bromuro de potasio, (previamente secado 5 horas a 105°C) moler y mezclar.

Procedimiento: Ajustar el aparato con el blanco a cero de absorbancia o 100 por ciento de transmitancia antes de iniciar la determinación, así como el ajuste de ganancia y de las rejillas y seleccionar una velocidad de barrido óptima. Colocar la preparación de la SRef en la celda del instrumento, y proceder a registrar su espectro de absorción entre 4000 cm^{-1} y 670 cm^{-1} . Posteriormente registrar el espectro de absorción de la muestra en las mismas condiciones de prueba.

Interpretación: El espectro de absorción infrarrojo de la preparación de la muestra, exhibe máximos solamente a la misma longitud de onda que la de una preparación similar de la SRef.

Cristalinidad. *Cumple los requerimientos.*

Procedimiento: Suspender una pequeña cantidad de la muestra en aceite mineral sobre un portaobjetos perfectamente limpio y observar la muestra por medio de un microscopio óptico con lentes condensadores de luz.

Interpretación: Los cristales de la muestra deben exhibir birrefringencia, que se extingue a medida que el tornillo de la platina del microscopio se hace girar.

pH. *Entre 3.0 y 5.5.*

Procedimiento: Determinar el pH en un potenciómetro en una solución que contenga 100 mg/ mL de la muestra.

Agua. Valoración directa. *Entre 3.0% y 6.0%.*

Determinación en el equipo de Karl-Fisher

Procedimiento: Adicionar de 30 a 40 mL de metanol anhidro al vaso de reacción y neutralizar el agua que pudiera contener con el reactivo de Karl Fischer. Agregar rápidamente, aproximadamente 500 mg de la muestra exactamente pesada, accionar la agitación y titular con el reactivo de Karl-Fischer. Introducir al equipo la cantidad de la muestra cuando lo requiera y registrar el % de agua.

Sustancias relacionadas (CLAR). *No debe de encontrarse más del 4.0% de 7-epi $C_{18}H_{33}ClN_2O_5S$ y no más del 2.0% de $C_{18}H_{33}ClN_2O_5S$ B, el porcentaje de cualquier otra sustancia debe ser menor o igual al 1.0% y el total de todas las sustancias relacionadas incluyendo la sustancia relacionada ($C_{18}H_{34}ClN_2O_6S$) debe ser menor o igual al 6.0%.*

Fase móvil: Preparar como se indica en la valoración.

Solución de referencia: Pesar 12.5 mg de la SRef de la sustancia relacionada ($C_{18}H_{34}ClN_2O_6S$), y 25 mg la SRef de $C_{18}H_{33}ClN_2O_5S$ y transferirlos a un matraz volumétrico de 25 mL, disolver y llevar al aforo con fase móvil, mezclar. Transferir 10.0 mL de esta solución a un matraz volumétrico de 100 mL, llevar al aforo con fase móvil y mezclar. Filtrar a través de una membrana de 0.45 μm . Esta solución contiene 50 $\mu g/mL$ de la sustancia relacionada ($C_{18}H_{34}ClN_2O_6S$) y 50 $\mu g/mL$ de $C_{18}H_{33}ClN_2O_5S$.

Solución de prueba: Transferir aproximadamente 125 mg de la muestra, exactamente pesados, a un matraz volumétrico de 25 mL, disolver y diluir con fase móvil al volumen y mezclar. Filtrar a través de una membrana de 0.45 μm

Sistema cromatográfico:

Columna: 4.6-nm x 25-cm que contiene 5- μm empacada con L1.

Detector: U.V. a 210-nm

Velocidad de Flujo: 1 mL /min.

Los tiempos de retención relativos son alrededor de 0.4 para la sustancia relacionada ($C_{18}H_{34}ClN_2O_6S$), 0.65 para $C_{18}H_{33}ClN_2O_5S$ B, 0.8 para 7-epi- $C_{18}H_{33}ClN_2O_5S$, y 1.0 para $C_{18}H_{33}ClN_2O_5S$

Procedimiento: Inyectar separadamente volúmenes iguales (10 μL) de la solución de prueba y de la solución de referencia, y registrar los cromatogramas por un periodo de tiempo que sea 6 veces el tiempo de retención de $C_{18}H_{33}ClN_2O_5S$.

Calcular el porcentaje de la sustancia relacionada ($C_{18}H_{34}ClN_2O_6S$) en la muestra por medio de la siguiente formula:

$$2.5(CL PL) / W) (r U / r S),$$

Donde:

C_L : Es la concentración en mg/mL de SRef de la sustancia relacionada ($C_{18}H_{34}ClN_2O_6S$), en la solución de referencia.

P_L : Es la potencia en $\mu\text{g}/\text{mg}$ de la sustancia relacionada ($C_{18}H_{34}ClN_2O_6S$).

W : Es el peso, en mg de la muestra tomada para preparar la solución de prueba

r_U : Es el área del pico respuesta de la sustancia relacionada ($C_{18}H_{34}ClN_2O_6S$) en la solución prueba.

r_S : Es el área del pico respuesta de sustancia relacionada ($C_{18}H_{34}ClN_2O_6S$), en la solución de referencia.

Calcular el porcentaje de todas la otras sustancias relacionadas en la muestra mediante la siguiente formula:

$$2.5 (C P / W) (r_i / r_c)$$

Donde:

C : Es la concentración en mg/mL de la SRef de $C_{18}H_{33}ClN_2O_5S$ en la solución de referencia.

P : Es la potencia en $\mu\text{g}/\text{mg}$ de la SRef de $C_{18}H_{33}ClN_2O_5S$.

W : Es el peso, en mg de la muestra tomada para preparar la solución de prueba.

r_i : Es el área del pico respuesta individual de las sustancias relacionadas diferentes a la sustancia relacionada ($C_{18}H_{34}ClN_2O_6S$) en la solución prueba.

r_c : Es el área del pico respuesta de $C_{18}H_{33}ClN_2O_5S$ en la solución de referencia

Valoración (CLAR). No menos de 800 μg de $\text{C}_{18}\text{H}_{33}\text{ClN}_2\text{O}_5\text{S}$ por mg.

Fase móvil: Disolver 6.8 g de fosfato monobásico de potasio en un litro de agua, y ajustar el pH a 7.5 con hidróxido de potasio 8N. Preparar una mezcla filtrada y degasificada de Buffer: acetonitrilo (550:450).

Solución de referencia: Pesar 100 mg de la SRef de $\text{C}_{18}\text{H}_{33}\text{ClN}_2\text{O}_5\text{S}$ y transferirlos a un matraz volumétrico de 100 mL, disolver y llevar al aforo con fase móvil, mezclar. Pasar a través de un filtro de membrana de 0.45 μm . Esta solución contiene 1mg/mL de $\text{C}_{18}\text{H}_{33}\text{ClN}_2\text{O}_5\text{S}$.

Solución de la muestra: Transferir aproximadamente 125 mg de muestra exactamente pesada, a un matraz volumétrico de 25 mL, disolver y diluir con fase móvil al volumen, y mezclar. Transferir 5.0 mL de esta solución a un matraz volumétrico de 25 mL y diluir con la fase móvil al volumen y mezclar.

Sistema cromatográfico:

Columna: 4.6-nm x 25-cm que contiene 5- μm empacada con L1.

Detector: U.V. a 210-nm

Velocidad de Flujo: 1 mL/min.

Procedimiento: Inyectar por separado volúmenes iguales (10 μL) de la solución de referencia y de la solución de la muestra y registrar los cromatogramas por un periodo de tiempo que sea 2 veces el tiempo de retención de $\text{C}_{18}\text{H}_{33}\text{ClN}_2\text{O}_5\text{S}$ y medir el área del pico de respuesta de la $\text{C}_{18}\text{H}_{33}\text{ClN}_2\text{O}_5\text{S}$.

Calcular la potencia en μg de $\text{C}_{18}\text{H}_{33}\text{ClN}_2\text{O}_5\text{S}$ por mg de muestra,

$$125 (C P / W) (r_U / r_S)$$

Donde:

C: Es la concentración en mg/mL de la SRef de $\text{C}_{18}\text{H}_{33}\text{ClN}_2\text{O}_5\text{S}$ en la solución de referencia

P: Es la potencia en μg / mg, de la SRef $\text{C}_{18}\text{H}_{33}\text{ClN}_2\text{O}_5\text{S}$.

W: Es el peso, en mg de la muestra tomado para preparar la solución de la muestra.

r_U : Es el área del pico respuesta de $\text{C}_{18}\text{H}_{33}\text{ClN}_2\text{O}_5\text{S}$ en la solución muestra.

r_S : Es el área del pico respuesta de $\text{C}_{18}\text{H}_{33}\text{ClN}_2\text{O}_5\text{S}$ en la solución de referencia.

6.6.2 CARACTERIZACIÓN REOLÓGICA DEL PRINCIPIO ACTIVO

Densidad aparente (Da)

- 1) Pesar una probeta vacía de 50 mL (P_1)
- 2) Adicionar la cantidad necesaria del principio activo para llegar al nivel de 20 mL, y registrar el volumen exacto (V).
- 3) Pesar la probeta con materia prima, mezcla en polvo de excipientes (P_2).
- 4) Realizar la prueba tres veces
- 5) Realizar el cálculo de densidad aparente; de acuerdo a la siguiente fórmula:

$$D_a = P_2 - P_1 / V$$

Densidad compactada (Dc)

- 1) Con la probeta empleada en la determinación de la densidad aparente, colocar a una distancia de 3 cm de la superficie de la mesa (sobre una base amortiguadora) y dejar caer 25, 50, 75, 100 y 125 veces,
- 2) Determinar en cada ocasión el volumen que ocupa el contenido de la probeta hasta que el volumen permanezca constante (V_c).
- 3) Realizar la prueba tres veces y determinar la densidad compactada de acuerdo a la siguiente fórmula:

$$D_c = P_2 - P_1 / V_c$$

Índice de Carr o % de compresibilidad (%C)

1) Para determinar el % de compresibilidad se emplean los datos obtenidos en la densidad aparente y densidad compactada de acuerdo a la siguiente fórmula:

$$\% C = [(D_c - D_a) / D_c] \times 100$$

2) Posteriormente evaluar el valor obtenido de acuerdo al siguiente cuadro:

CUADRO 6. CORRELACIÓN DEL ÍNDICE DE CARR CON EL FLUJO Y LA COMPRESIBILIDAD.

ÍNDICE DE CARR O %COMPRESIBILIDAD	FLUJO Y COMPRESIBILIDAD
5-15	Excelente
12-16	Buena
18-21	Regular
23-35*	Pobre
33-38	Muy pobre
>40	Pésima

*Podría mejorarse por adición de un deslizante.

Velocidad de flujo (Vf)

- 1) Colocar un embudo de vidrio en un soporte universal, sujetar con pinzas para bureta a una altura aproximada de 7 cm de altura de la base.
- 2) Cubrir la salida del embudo con tela o papel, colocar una caja petri al centro de la salida del embudo,
- 3) Pesar aproximadamente 20 g de materia prima (m) y adicionar al embudo.
- 4) Retirar la tela o papel y con cronometro tomar el tiempo que tarda en fluir el polvo (t).
- 5) Determinar la velocidad de flujo (Vf) de acuerdo a la siguiente formula:

$$Vf = m/t$$

- 6) Realizar la prueba por triplicado y obtener un promedio de los resultados.

Ángulo de reposo (θ)

- 1) Llevar a cabo esta prueba con el polvo anterior,
- 2) Medir la altura en cm (h) del montículo formado por el polvo y el radio (r) de la circunferencia formado por el polvo.
- 3) Calcular el ángulo de reposo de acuerdo a la siguiente fórmula:

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

- 4) Realizar la prueba por triplicado.
- 5) Evaluar el valor obtenido de acuerdo al siguiente cuadro:

CUADRO 7. CORRELACION DEL ÁNGULO DE REPOSO CON LA VELOCIDAD DE FLUJO.

ÁNGULO DE REPOSO	VELOCIDAD DE FLUJO
<25	Excelente
25-30	Buena
30-40*	Regular
>40	Muy pobre

(*) Podría mejorar con la adición de un agente deslizante

Distribución del tamaño de partícula

- 1) Pesar de manera individual cada uno de los tamices, así como su base y tapa, registrar los pesos de cada uno (Pi).
- 2) Armar el juego de tamices en el siguiente orden: base, malla No 150, 100, 80, 60, 40, 30 y 20 y, colocarlos en el equipo Ro-tap.
- 3) Pesar aproximadamente 20 g de la muestra (M) y colocar sobre la malla No. 20.
- 4) Tapar la malla No. 20, asegurar con sus respectivos dispositivos, accionar el Equipo por 15 minutos.
- 5) Transcurrido el tiempo, pesar cada malla, la base y registrar sus pesos (Pf).
- 6) Realizar la prueba tres veces
- 7) Determinar el % de muestra retenida con la siguiente formula:

$$\% \text{Retenido} = [(Pf - Pi)/(M)] \times 100$$

6.6.3 ESTABILIDAD DEL PRINCIPIO ACTIVO

- 1) Identificar un vial transparente como Fotólisis, y a cinco frascos ámbar como Temperatura (65°C), Hidrólisis, Hidrólisis ácida, Hidrólisis básica y Oxidación del principio activo, respectivamente.
- 2) Colocar 50 mg del principio activo a cada frasco.
- 3) El vial que esta identificado como Fotólisis colocarlo a la luz solar.
- 4) El vial que esta identificado como Temperatura (65°C), colocarlo en una estufa a 65 °C.
- 5) El vial que esta identificado como Hidrólisis adicionarle 0.5 mL de Agua destilada y colocarlo en una estufa a 65 °C.
- 6) El vial que esta identificado como Hidrólisis ácida adicionarle 0.5 mL de Ácido clorhídrico (HCl) 2N y colocarlo en una estufa a 65 °C.
- 7) El vial que esta identificado como Hidrólisis básica adicionarle 0.5 mL de Hidróxido de sodio (NaOH) 2N y colocarlo en una estufa a 65 °C.
- 8) El vial que esta identificado como Oxidación adicionarle 0.5 mL Peróxido de hidrogeno (H₂O₂)35% y colocarlo en una estufa a 30 °C.
- 9) Evaluar los cambios físicos por observación visual y los cambios químicos por cromatografía en capa fina (CCF), por lo menos cada semana, comparando la muestra con un estándar recién preparado en cada prueba.

Fase estacionaria: Sílica de gel F 254

Fase móvil. Mezclar 2-propanol, solución de acetato de amonio 150 g/L pH ajustado a 9.6 con hidróxido de amonio, acetato de etilo (20:40:45)

Revelador. Yodo.

6.6.4 COMPATIBILIDAD DEL PRINCIPIO ACTIVO CON EXCIPIENTES

1) Colocar en frascos ámbar (previamente identificados) el principio activo con cada uno de los excipientes seleccionados en el cuadro 8 en una proporción 1:1:

CUADRO 8. COMPATIBILIDAD DEL PRINCIPIO ACTIVO CON EXCIPIENTES.

EXCIPIENTE	
1	Avicel PH 102
2	Lactosa SuperTap
3	Eccema
4	Pregel
5	ProSolv
6	Lactosa DCL-11
7	Starch 1500
8	Estearato de Mg
9	Aerosil 200
10	Poliplasdone
11	Ac Di Sol
12	Primojel
13	Emcompress
14	Cellactose
15	Microcellac 100
16	Lactosa Fast-flo
17	Lactosa Lactochem
18	Cápsulas opacas del No. 0 (tapa roja y cuerpo rojo)

2) Colocar las muestras en la estufa a 65 ° C al menos por 15 días.

3) Evaluar los cambios físicos por observación visual y los cambios químicos por cromatografía en capa fina (CCF), por lo menos cada semana, comparando la muestra con un estándar recién preparado en cada prueba.

Fase estacionaria: Sílica de gel F 254

Fase móvil. Mezclar 2-propanol, solución de acetato de amonio 150 g/L pH ajustado a 9.6 con hidróxido de amonio, acetato de etilo (20:40:45).

Revelador. Yodo.

6.7. FORMULACIÓN

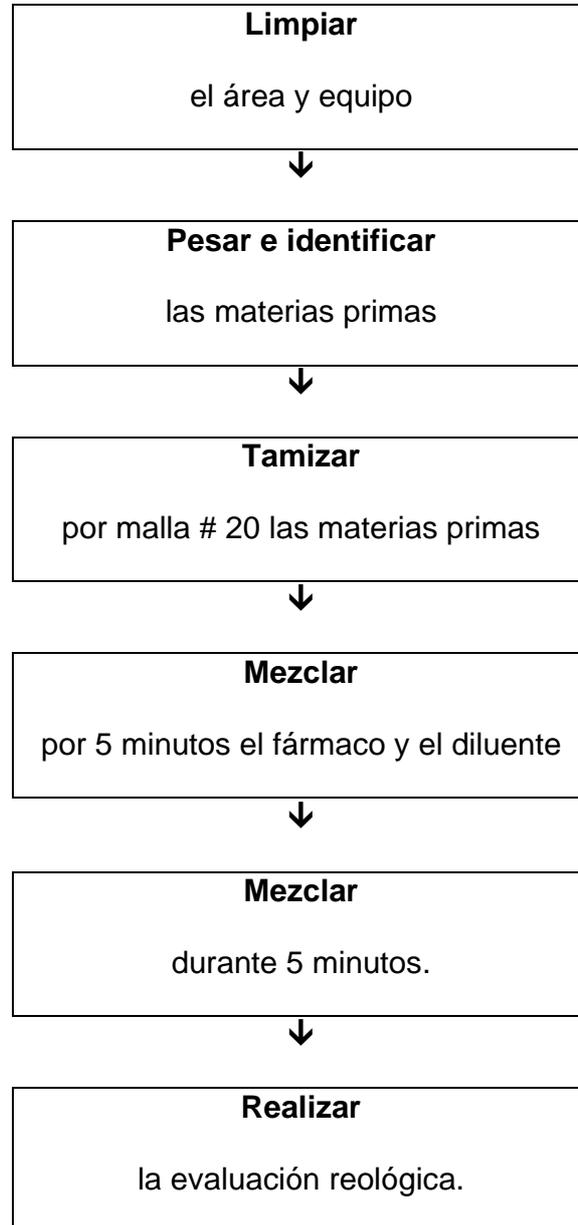
A. SELECCIÓN DEL DILUENTE

Debido a que el principio activo no posee flujo primeramente se evaluó el flujo del principio activo mezclado con diferentes diluentes en una proporción 40%:60% respectivamente. Las formulaciones se fabricaron con el procedimiento de manufactura 1. Ver el siguiente cuadro:

CUADRO 9. FORMULACIONES PARA EVALUAR DIFERENTES DILUENTES.

MATERIA PRIMA	FORMULACIÓN										
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
Fármaco	60%	60%	60%	60%	60%	60%	60%	60%	60%	60%	60%
Avicel PH 102	40%	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Elcema	-	40%	-	-	-	-	-	-	-	-	-
ProSolv	-	-	40%	-	-	-	-	-	-	-	-
Pregel	-	-	-	40%	-	-	-	-	-	-	-
Starch 1500	-	-	-	-	40%	-	-	-	-	-	-
Lactosa SuperTap	-	-	-	-	-	40%	-	-	-	-	-
Lactosa DCL-11	-	-	-	-	-	-	40%	-	-	-	-
Lactosa Fast -flo	-	-	-	-	-	-	-	40%	-	-	-
Lactosa Lactochem	-	-	-	-	-	-	-	-	40%	-	-
Cellactose	-	-	-	-	-	-	-	-	-	40%	-
Microcellac 100	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	40%

Procedimiento de manufactura 1:



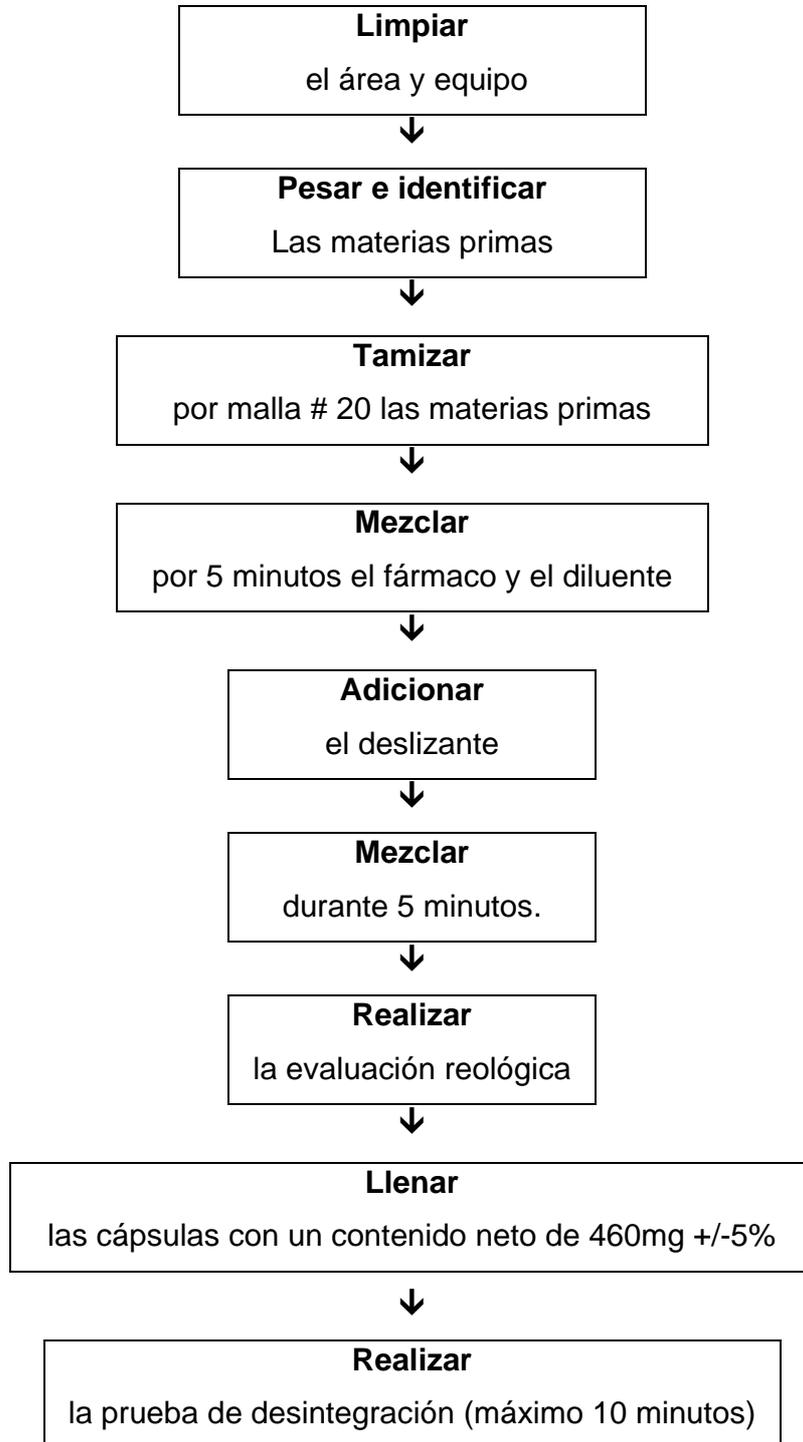
B SELECCIÓN DEL DESLIZANTE

El principio activo sólo presentó flujo con Cellactose y Microcellac 100 y para mejorar el flujo se propuso mezclar el principio activo con el diluyente Microcellac 100 (por tratarse de un excipiente de línea) y un deslizante para este propósito se propusieron las fórmulas 12, 13 y 14 con diferentes deslizantes, se evaluaron las propiedades reológicas, y el tiempo desintegración de las cápsulas. Las fórmulas se fabricaron con el procedimiento de manufactura 2. Ver siguiente cuadro:

CUADRO 10. FÓRMULACIONES PARA EVALUAR DIFERENTES DESLIZANTES

MATERIA PRIMA	FUNCIÓN	FORMULACIÓN		
		12	13	14
Fármaco	Principio activo	60%	60%	60%
Microcellac 100	Diluyente	37.0%	39.5%	39.5%
Starch 1500	Deslizante	3.00%	-----	-----
Estearato de Mg	Deslizante	-----	0.50%	-----
Aerosil 200	Deslizante	-----	-----	0.50%
Cápsula No 0 (tapa roja y cuerpo rojo)	Contenedor	1pza	1pza	1pza
Contenido neto (mg) \pm 5%		460	460	460

Procedimiento de manufactura 2:



C. SELECCIÓN DEL PROCESO DE FABRICACIÓN DE LA FÓRMULA TENTATIVA

En la evaluación de los diferentes deslizantes, el Aerosil 200 resultó proporcionar mayor flujo a la mezcla de principio activo y diluyente (fórmula 14). Con base a los resultados anteriores se propuso la formulación 15 como fórmula tentativa, en ella se ajustó la potencia del fármaco, y se evaluaron los procedimientos de manufactura 3, 4, 5, 6, 7 y 8. Ver siguiente cuadro:

**CUADRO 11. FORMULACIÓN 15
(FÓRMULA TENTATIVA)**

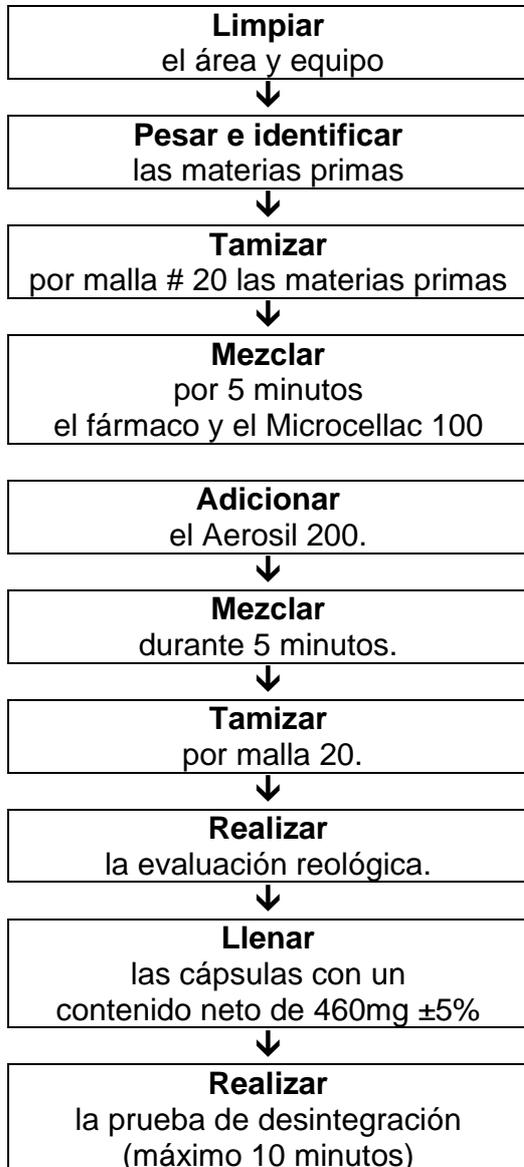
Contenido neto: 460mg±5%

Dosis: 300mg

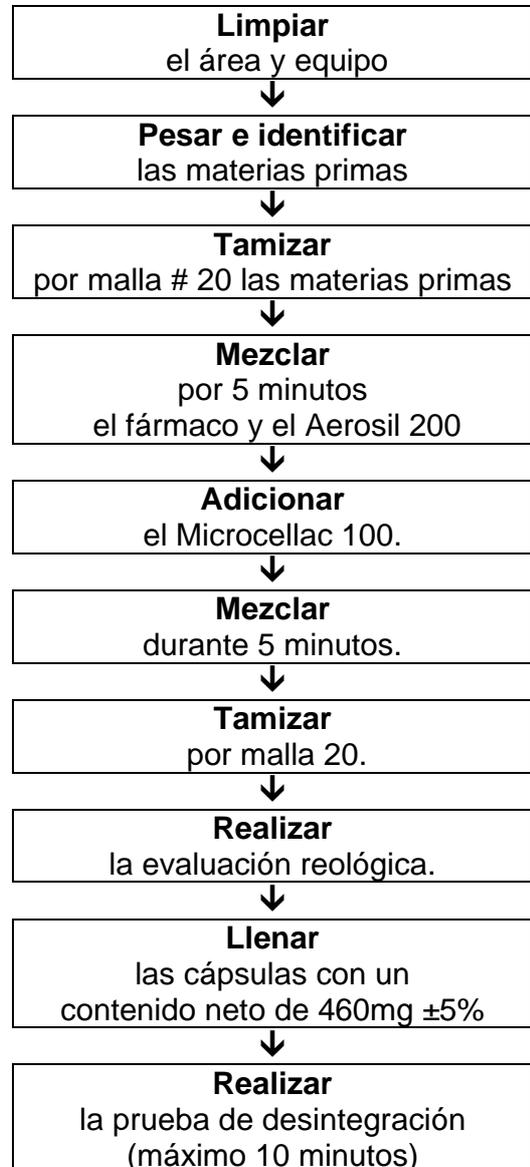
COMPONENTE	CANTIDAD UNITARIA	% (p/p)
Fármaco (*)	350.80	76.26
Microcellac 100	106.90	23.24
Aerosil 200	2.3	0.50
Cápsula No. 0 (tapa roja y cuerpo rojo)	1 pza	----
Peso total (mg)	460	100

(*) Cálculo ajustado con el % de potencia base húmeda (85.52).

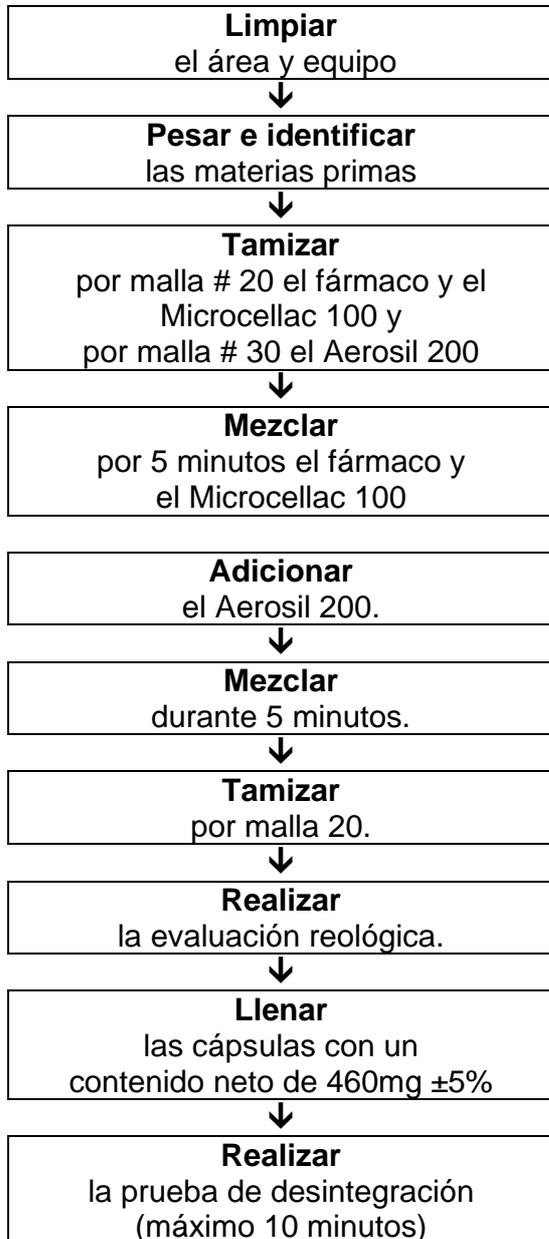
Procedimiento de manufactura 3:



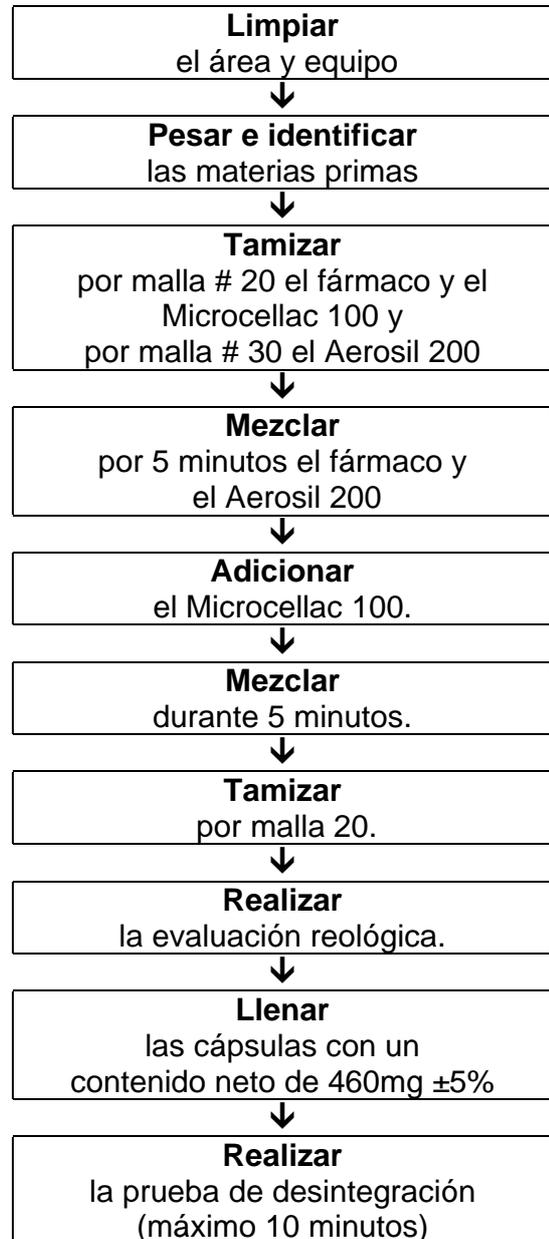
Procedimiento de manufactura 4:



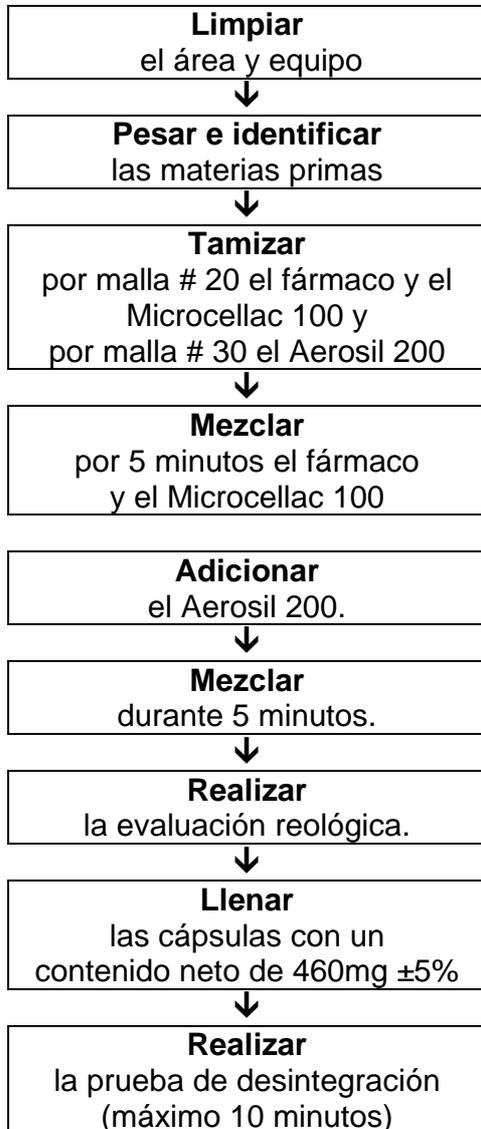
Procedimiento de manufactura 5:



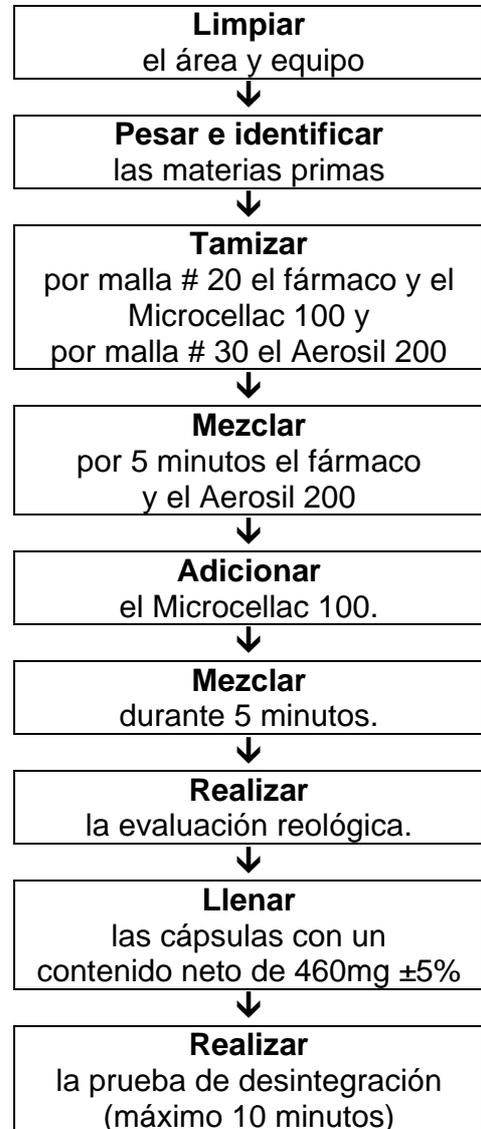
Procedimiento de manufactura 6:



Procedimiento de manufactura 7:



Procedimiento de manufactura 8:



D. ESCALAMIENTO DEL LLENADO DE LA FÓRMULA TENTATIVA

D.1 Debido a que la formula tentativa (15) fabricada con el procedimiento de manufactura 7 resultó ser la mejor, se procedió a realizar el escalamiento del llenado automáticamente con el tamaño de lote de 400g (869.6 cápsulas).

D.2 Debido a que la formulación 15 fabricada con el procedimiento de manufactura 7 en el llenado automático presentó segregación y mayor peso promedio, se fabricó la formula 16 con el procedimiento de manufactura 9 en donde se aumentó el % de diluyente y se disminuyó el tamaño de partícula de la fórmula. Ver cuadro 12:

CUADRO 12. FORMULACIÓN 16Contenido neto: 490 mg \pm 5%

Dosis: 300mg

COMPONENTE	CANTIDAD UNITARIA	% (p/p)
Fármaco (*)	350.80	71.46
Microcellac 100	136.75	28.04
Aerosil 200	2.45	0.50
Cápsula No. 0 (tapa roja y cuerpo rojo)	1 pza	----
Peso total (mg)	490	100

(*) Cálculo ajustado con el % de potencia base húmeda (85.52)

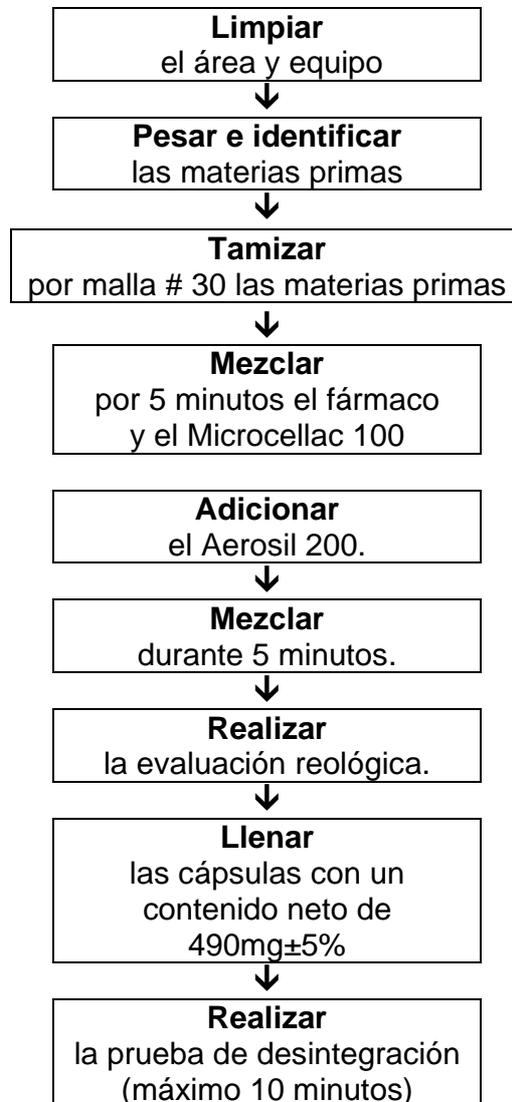
D.3 Debido a que en la formulación 16 fabricada con el procedimiento de manufactura 9 se disminuyó el flujo se fabricó la formulación 17 con el mismo procedimiento de manufactura 9 pero con mayor porcentaje de Aerosil 200. Ver siguiente cuadro:

CUADRO 13. FORMULACIÓN 17Contenido neto: 490 mg \pm 5%

Dosis: 300mg

COMPONENTE	CANTIDAD UNITARIA	% (p/p)
Fármaco (*)	350.80	71.59
Microcellac 100	135.52	27.66
Aerosil 200	3.68	0.75
Cápsula No. 0 (tapa roja y cuerpo rojo)	1 pza	----
Peso total (mg)	490	100

(*) Cálculo ajustado con el % de potencia base húmeda (85.52)

Procedimiento de manufactura 9:**E. ANÁLISIS FÍSICOQUÍMICO DE LA FORMULACIÓN FINAL**

Se fabricaron con el procedimiento de manufactura 9, tres lotes pilotos: DF-1A066, DF-1A067 y DF-1A068 de la formulación 17 y se acondicionaron en el envase primario Cloruro de polivinilo/Cloruro de polivinilideno (PVC/PVDC)/ aluminio blisters-pack y se les realizó el análisis fisicoquímico de las capsulas como producto terminado. Las especificaciones y los métodos de análisis se establecieron en base a la monografía descrita en la Farmacopea de los Estados Unidos 24^a Edición, y los métodos generales de análisis descritos en la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos, 7^a Edición.

ANÁLISIS FISCOQUIMICO DE LAS CÁPSULAS DE $C_{18}H_{33}ClN_2O_5S$: ⁽⁷⁾⁽⁸⁾

Descripción: Cápsulas opacas del No. 0 (tapa roja y cuerpo rojo), conteniendo polvo blanco, libre de partículas extrañas.

Contenido neto: 490 +/- 5%, 465.5-514.5 mg/Cápsula

Procedimiento: Pesar al menos 10 cápsulas llenas, remover completamente como sea posible el contenido y pesar las cápsulas vacías y calcular el contenido neto promedio.

Ensayo de identidad (CLAR): Corresponde con el estandar

Procedimiento: El tiempo de retención obtenido en el cromatograma con la preparación de la muestra, debe corresponder al obtenido en el cromatograma con la preparación de referencia, según se indica en la Valoración

Disolución: Q=80%

Procedimiento: Proceder como se indica en la disolución del estudio de estabilidad.

Agua: Valoración directa. No más del 7.0%.

Determinación en el equipo de Karl-Fisher

Procedimiento: Adicionar de 30 a 40 mL de metanol anhidro al vaso de reacción y neutralizar el agua que pudiera contener con el reactivo de Karl fischer. Agregar rápidamente, aproximadamente 500 mg de la muestra exactamente pesada, accionar la agitación y titular con el reactivo de Karl-Fischer. Introducir al equipo la cantidad de la muestra cuando lo requiera y registrar el % de agua.

Valoración (CLAR): 90.0%-120.0%

Procedimiento: Proceder como se indica en la valoración del estudio de estabilidad.

Desintegración: Máximo 10 minutos

Procedimiento: En cada una de los seis tubos de la canastilla del desintegrador, depositar una cápsula. Colocar un tamiz de alambre removible (malla No. 10) en la parte superior de la canastilla. Poner el aparato en operación utilizando como líquido de inmersión agua a $37^{\circ}C \pm 2^{\circ}C$. Cuando haya transcurrido 10 minutos, elevar la canastilla para separarla del líquido de inmersión y observar las cápsulas.

Hermeticidad: 0 cápsulas en 10 blister:

Procedimiento: Sumergir completamente los blister en solución de azul de metileno 0.1 % (m/v), contenida en un desecador de vacío. Colocar la placa de porcelana, tapar el desecador y aplicar vacío a una velocidad aproximada de 1,3 kPa (10 mm mercurio) por segundo y hasta una diferencial de presión de 40 kPa (300 mm mercurio). Después de obtenido el vacío indicado, mantenerlo durante un minuto, dejar entrar lentamente el aire a la cámara hasta igualar la presión atmosférica, espera 1 min, sacar los envases enjuagar con agua, secar y revisar individualmente cada unidad de dosis.

6.8 ESTUDIOS DE ESTABILIDAD ACELERADA

El estudio de Estabilidad Acelerada se llevó a cabo de acuerdo a lo establecido en la NOM-073-SSA1-1993, ESTABILIDAD DE MEDICAMENTOS.

El estudio de Estabilidad Acelerada se llevo a cabo en 3 lotes pilotos de la formulación 17 y el procedimiento de manufactura 9, acondicionados en el envase primario Cloruro de polivinilo/Cloruro de pilivilideno (PVC/PVDC)/ aluminio blisters-pack, se realizó conforme al siguiente esquema:

CONDICIONES DE ALMACENAMIENTO	MUESTREO	PARÁMETROS(*)(**)
40°C ± 2°C con 75% de humedad relativa ± 5%	30, 60 y 90 días	Valoración, % de Disolución, Descripción del contenido y de la cápsula
30°C ± 2°C a humedad ambiente	Inicial y 90 días	

(*) No se determinaron sustancias relacionadas ni productos de degradación ya que la monografía correspondiente no los establece.

(**) Para obtener un periodo de caducidad tentativo de 24 meses, se requiere que los datos analíticos de los estudios de estabilidad acelerada, demuestren que no hay cambios en los límites de especificaciones, definida como:

- Por ciento de pérdida de la potencia inicial, por abajo del límite inferior especificado en la monografía del producto.
- Cuando se exceden los límites de especificación de disolución
- Cuando no cumpla con las especificaciones de apariencia y propiedades físicas

METODOLOGÍA: (7)(8)

Descripción: Cápsulas opacas del No. 0 (tapa roja y cuerpo rojo), conteniendo polvo blanco, libre de partículas extrañas.

Disolución Q=80% en 30 minutos

Medio: 900 mL de agua

Aparato 1: 100 rpm

Tiempo : 30 minutos

Solución de referencia: Pesar 33.33mg de la SRef de $C_{18}H_{33}ClN_2O_5S$, pasar a un matraz volumétrico de 100 mL disolver y llevar al aforo con agua, mezclar. Pasar a través de un filtro con membrana de 0.45 μm . Esta solución contiene 333.33 $\mu g/mL$.

Sistema cromatográfico:

Columna, Detector, Velocidad de Flujo y Fase móvil: Como se indica en la valoración.

Procedimiento: Colocar cada cápsula en el aparato con 900 mL de medio de disolución accionarlo a 100 rpm durante 30 minutos. Filtrar inmediatamente un porción de esta solución a través de un filtro con membrana 0.45 μm . Inyectar por separado volúmenes iguales (50 μL) de la solución de la muestra y de la solución de referencia, y registrar los cromatogramas. Calcular el porcentaje disuelto de $\text{C}_{18}\text{H}_{33}\text{ClN}_2\text{O}_5\text{S}$ por medio de la siguiente fórmula:

$$(\text{CD/M}) (R_U / R_S)$$

C: Es la cantidad por mililitro de $\text{C}_{18}\text{H}_{33}\text{ClN}_2\text{O}_5\text{S}$ en la preparación de referencia.

D: Es el factor de dilución de la muestra.

M: Es la cantidad de $\text{C}_{18}\text{H}_{33}\text{ClN}_2\text{O}_5\text{S}$ indicados en el marbete.

R_U : Es el área del pico respuesta de $\text{C}_{18}\text{H}_{33}\text{ClN}_2\text{O}_5\text{S}$ en la solución muestra.

R_S : Es el área del pico respuesta de $\text{C}_{18}\text{H}_{33}\text{ClN}_2\text{O}_5\text{S}$ en la solución de referencia.

Valoración (CLAR) 90.0%-120.0% (270.0-360.0 mg/Cápsula)

Solución de referencia: Pesar 100mg de la SRef de $\text{C}_{18}\text{H}_{33}\text{ClN}_2\text{O}_5\text{S}$, pasar a un matraz volumétrico de 100 mL, disolver y llevar al aforo con fase móvil, mezclar. Filtrar a través de una membrana de 0.45 μm . Esta solución contiene 1000 $\mu\text{g/mL}$ de $\text{C}_{18}\text{H}_{33}\text{ClN}_2\text{O}_5\text{S}$.

Solución de muestra: Pesar el contenido individual de no menos de 20 cápsulas, determinar el promedio, triturar hasta polvo fino, pesar una cantidad de polvo equivalente a 100 mg de $\text{C}_{18}\text{H}_{33}\text{ClN}_2\text{O}_5\text{S}$, pasar a un matraz volumétrico de 100 mL, agregar 50 mL de fase móvil, someter a la acción de ultrasonido, con agitación frecuente durante 5 minutos, dejar equilibrar a temperatura ambiente, llevar al aforo con fase móvil, mezclar y filtrar a través de una membrana de 0.45 μm .

Sistema cromatográfico:

Columna: 4.6-nm x 25-cm que contiene 5- μm empacada con L1.

Detector: U.V. a 210-nm

Velocidad de Flujo: 1 mL/min.

Fase móvil: disolver 6.8 g de fosfato monobásico en un litro de agua, y ajustar el pH a 7.5 con hidróxido de potasio 8N. Preparar una mezcla filtrada y degasificada de Buffer: acetonitrilo (550:450)

Procedimiento: Inyectar por separado volúmenes iguales (10 μL) de la solución de referencia y de la solución de la muestra, y registrar los cromatogramas por un periodo de tiempo que sea 2 veces el tiempo de retención de la $\text{C}_{18}\text{H}_{33}\text{ClN}_2\text{O}_5\text{S}$ y medir el área del pico de respuesta de la $\text{C}_{18}\text{H}_{33}\text{ClN}_2\text{O}_5\text{S}$. Calcular el % de $\text{C}_{18}\text{H}_{33}\text{ClN}_2\text{O}_5\text{S}$ mediante la siguiente fórmula:

$$[(\text{CDP/ WsM}) (R_U / R_S)]$$

C: Es la cantidad por mililitro de $\text{C}_{18}\text{H}_{33}\text{ClN}_2\text{O}_5\text{S}$ en la preparación de referencia.

D: Es el factor de dilución de la muestra.

P: Promedio del contenido de las cápsulas.

Ws: Es el peso de la muestra en mg.

M: Es la cantidad de $\text{C}_{18}\text{H}_{33}\text{ClN}_2\text{O}_5\text{S}$ indicados en el marbete

R_U : Es el área del pico respuesta de $\text{C}_{18}\text{H}_{33}\text{ClN}_2\text{O}_5\text{S}$ en la solución muestra.

R_S : Es el área del pico respuesta de $\text{C}_{18}\text{H}_{33}\text{ClN}_2\text{O}_5\text{S}$ en la solución de referencia.

7. RESULTADOS

7.1 PREFORMULACIÓN

7.1.1 CARACTERIZACIÓN FÍSICOQUÍMICA DEL PRINCIPIO ACTIVO

CUADRO 14. RESULTADOS DEL ANÁLISIS FÍSICOQUÍMICO DEL PRINCIPIO ACTIVO

DETERMINACIÓN	ESPECIFICACIÓN	RESULTADOS
Descripción	Polvo cristalino blanco o casi blanco.	Cumple
Solubilidad	Muy soluble en agua, ligeramente soluble en alcohol	Cumple
Identificación: Absorción infrarrojo	Corresponde al estándar	Cumple
Cristalinidad	Cumple los requerimientos.	Cumple
pH	Entre 3.0 y 5.5 en una solución que contiene 100 mg por mL	3.98
Agua (Valoración directa)	Entre 3.0% y 6.0%	4.34%
Sustancias relacionadas (CLAR)	No debe de encontrarse mas del 4.0% de 7-epi C ₁₈ H ₃₃ ClN ₂ O ₅ S y no más del 2.0% de C ₁₈ H ₃₃ ClN ₂ O ₅ S B, el porcentaje de cualquier otra sustancia debe ser menor o igual al 1.0% y el total de todas las sustancias relacionadas incluyendo la sustancia relacionada (C ₁₈ H ₃₄ Cl N ₂ O ₆ S) debe ser menor o igual al 6.0%.	Cumple
Valoración (CLAR)	No menos de 800 µg de C ₁₈ H ₃₃ ClN ₂ O ₅ S por mg	894 µg de C ₁₈ H ₃₃ ClN ₂ O ₅ S por mg

Dictamen: **Aprobado**

7.1.2 CARACTERIZACIÓN REOLÓGICA DEL PRINCIPIO ACTIVO

Los resultados de la caracterización reológica y de la distribución del tamaño de partícula del principio activo se muestran en los siguientes cuadros respectivamente.

CUADRO. 15 RESULTADOS DE LAS PROPIEDADES REOLÓGICAS DEL PRINCIPIO ACTIVO

DETERMINACIÓN	RESULTADO
Densidad aparente (D_a)	0.608 g/mL
Densidad compactada (D_c)	0.712 g/mL
Índice de Carr o Por ciento de compresibilidad (%C)	14.6
Velocidad de flujo (V_f)	No fluye
Ángulo de reposo (θ)	No se determino*

* Debido a que el polvo no fluye.

CUADRO. 16 DISTRIBUCIÓN DEL TAMAÑO DE PARTÍCULA DEL PRINCIPIO ACTIVO

NÚMERO DE MALLA	% RETENIDO
20	3.97
40	21.83
60	8.92
80	0
100	17.36
150	6.94
200	3.97
Menor de 200	32.74

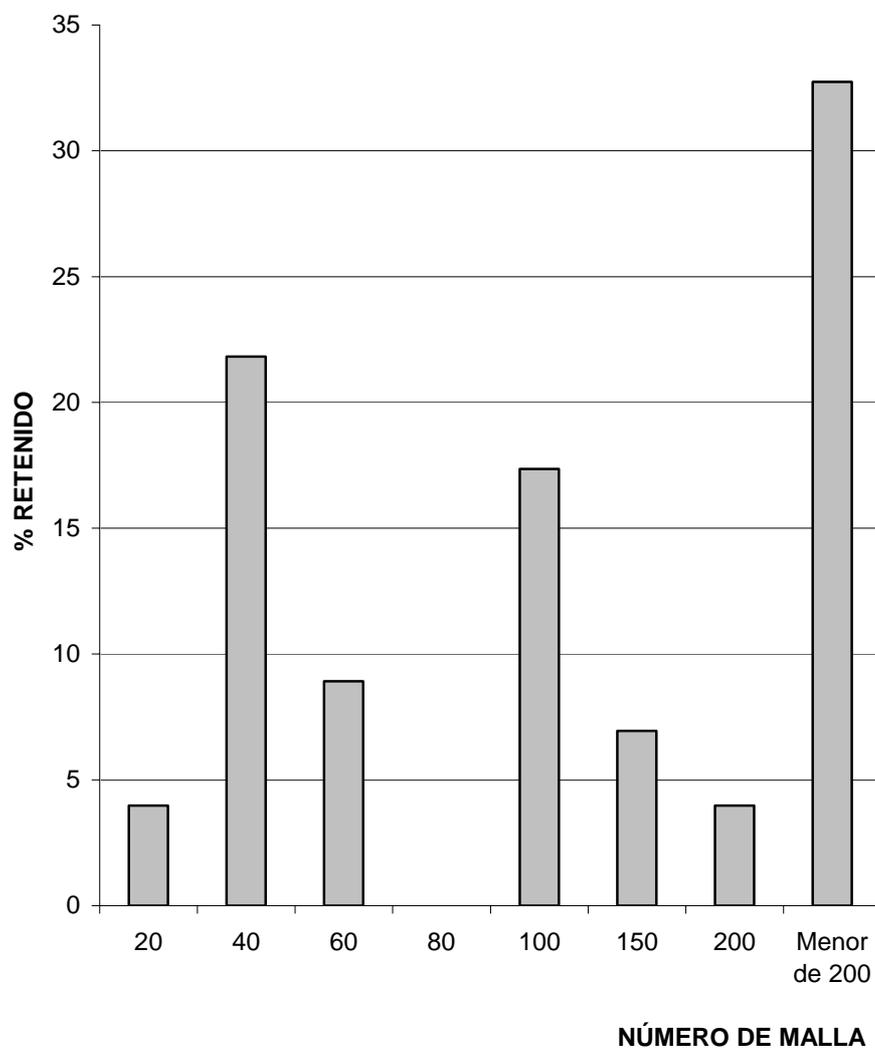


Figura 5 Distribución del tamaño de partícula del principio activo

7.1.3 ESTABILIDAD DEL PRINCIPIO ACTIVO

Los resultados de la estabilidad del principio activo se muestran en el siguiente cuadro, como cambio físico y/o químico.

CUADRO. 17 RESULTADOS DEL ANÁLISIS DE ESTABILIDAD DEL PRINCIPIO ACTIVO

TIPO DE DEGRADACIÓN	TIPO DE VIAL	CONDICIONES DE DEGRADACIÓN	CAMBIO		DICTAMEN
			FÍSICO	QUÍMICO	
Fotólisis	Transparente	Luz solar	-	-	Estable
Temperatura (65 °C)	Ámbar	65 °C	-	-	Estable
Hidrólisis	Ámbar	Agua destilada (H ₂ O) a 65°C	-	-	Estable
Hidrólisis ácida	Ámbar	Ácido clorhídrico (HCl) 2N a 65°C	-	-	Estable
Hidrólisis básica	Ámbar	Hidróxido de sodio (NaOH) 2N 65°C	+	-	Inestable
Oxidación	Ámbar	Peróxido de hidrógeno (H ₂ O ₂)35% 30°C.	+	+	Inestable

(-) Sin cambio

(+) Con cambio

* Se forma una masa pastosa.

** Toma una coloración café

7.1.4 COMPATIBILIDAD DEL PRINCIPIO ACTIVO CON EXCIPIENTES

Los resultados de compatibilidad de los excipientes con el principio activo se muestran como cambio físico y/o químico en el siguiente cuadro.

CUADRO 18. RESULTADOS DEL ESTUDIO DE COMPATIBILIDAD DEL PRINCIPIO ACTIVO CON EXCIPIENTES

EXCIPIENTE		CAMBIO		DICTAMEN
		FÍSICO	QUÍMICO	
1	Avicel PH 102	-	-	Compatible
2	Lactosa SuperTap	-	-	Compatible
3	Elcema	-	-	Compatible
4	Pregel	-	-	Compatible
5	ProSolv	-	-	Compatible
6	Lactosa DCL-11	-	-	Compatible
7	Starch 1500	-	-	Compatible
8	Estearato de Mg	-	-	Compatible
9	Aerosil 200	-	-	Compatible
10	Poliplasdone	+	+	Incompatible
11	Ac Di Sol	+	+	Incompatible
12	Primojel	-	-	Compatible
13	Emcompress	+	+	Incompatible
14	Cellactose	-	-	Compatible
15	Microcellac 100	-	-	Compatible
16	Lactosa Fast-flo	-	-	Compatible
17	Lactosa Lactochem	-	-	Compatible
18	Cápsulas opacas del No. 0 (tapa roja y cuerpo rojo)	-	-	Compatible

(-) Sin cambio

(+) Con cambio

7.2. FORMULACIÓN

A. SELECCIÓN DEL DILUENTE

En la evaluación de los diferentes diluentes se observa que las formulaciones 10 y 11 presentan flujo, correspondientes a los diluentes Cellactose y Microcellac 100 respectivamente, ver siguiente cuadro:

CUADRO 19. EVALUACIÓN DE LAS FORMULACIONES

PRUEBA	FORMULACIÓN											
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	
Proceso de manufactura	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
Vf (g/seg)	0	0	0	0	0	0	0(*)	0(*)	0	0.98	1.10	

Vf: Velocidad de flujo

(*) Empieza a fluir y después se tapa el embudo

B. SELECCIÓN DEL DESLIZANTE

En la evaluación de diferentes deslizantes, se obtuvo mayor flujo con la formulación 14, correspondiente al deslizante Aerosil 200, ver siguiente cuadro:

CUADRO 20. EVALUACIÓN DE LAS FORMULACIONES

PRUEBA	FORMULACIÓN		
	12	13	14
Proceso de manufactura	2	2	2
Velocidad de flujo (g/seg) Vf	0	1.62	3.03
Ángulo de reposo θ	N/D	27.02	22.75
Densidad aparente (g/mL) Da	0.60	0.60	0.63
Densidad compactada (g/mL) Dc	0.66	0.68	0.69
Por ciento de compresibilidad o Índice de Carr (% C)	9.09	11.76	8.69
Tiempo de desintegración	1'39''	1'37''	1'37''

N/D: No se determinó

C. SELECCIÓN DEL PROCESO DE FABRICACIÓN DE LA FÓRMULA TENTATIVA

En la evaluación de diferentes procesos de manufactura de la fórmula 15 se observa que el 7 tiene mayor flujo:

:

CUADRO 21. EVALUACIÓN DE LAS FORMULACIONES

PRUEBA	FORMULACIÓN					
	15	15	15	15	15	15
Proceso de manufactura	3	4	5	6	7	8
Velocidad de flujo Vf (g/seg)	5.22	4.66	7.90	7.10	10.36	7.50
Ángulo de reposo θ	29.01	29.02	29.30	29.69	25.44	29.00
Densidad aparente Da (g/mL)	0.65	0.64	0.65	0.63	0.67	0.68
Densidad compactada Dc (g/mL)	0.71	0.70	0.70	0.68	0.74	0.74
Por ciento de compresibilidad o Índice de Carr (% C)	8.45	8.57	7.14	7.35	9.46	8.10
Tiempo de desintegración	1'50''	1'50''	1'54''	1'50''	1'33''	1'44''

D. ESCALAMIENTO DEL LLENADO DE LA FÓRMULA TENTATIVA

Durante escalamiento del dosificado automatizado de la formulación 15 presentó segregación y sobredosificación, en la formulación 16 ya no presentó estos problemas pero presentó disminución del flujo, en la formulación 17 se observa que el contenido neto real esta dentro de los límites y aumentó la velocidad de flujo con respecto a la anterior ver siguiente cuadro:

CUADRO 22. EVALUACIÓN DE LAS FORMULACIONES

PRUEBA	FORMULACIÓN		
	15	16	17
Proceso de manufactura	7	9	9
Contenido neto teórico (mg) \pm 5%	460	490	490
Contenido neto real (mg)	489.9	490.6	490.8
Velocidad de flujo Vf (g/seg)	2.55	1.60	2.10
Ángulo de reposo θ	13.40	14.04	13.39
Densidad aparente Da (g/mL)	0.63	0.62	0.60
Densidad compactada Dc (g/mL)	0.77	0.73	0.74
Por ciento de compresibilidad o Índice de Carr (% C)	18.18	15.06	18.91
Tiempo de desintegración	1'38''	1'50''	1'33''

E. ANÁLISIS FISCOQUÍMICO DE LA FORMULACIÓN FINAL

En el siguiente cuadro se muestran los resultados de análisis fisicoquímico de los lotes piloto : DF-1A066, DF-1A067 y DF-1A068, de la formulación final.

CUADRO 23. ANÁLISIS FISCOQUÍMICO DE LOS LOTES PILOTO

DETERMINACIÓN	ESPECIFICACIÓN	LOTE		
		DF-1A066	DF-1A067	DF-1A068
Descripción	Cápsulas opacas del No. 0 (tapa roja y cuerpo rojo), conteniendo polvo blanco, libre de partículas extrañas	Cumple	Cumple	Cumple
Contenido neto	490 +/- 5% 465.5-514.5 mg/Cápsula	496.3mg	493.0mg	494.2mg
Ensayo de identidad (CLAR)	Corresponde con el estandar	Cumple	Cumple	Cumple
Disolución	Q = 80%	105.44%	97.82 %	98.43 %
Agua	No más del 7.0%	5.01%	5.42%	5.20%
Valoración (CLAR)	90.0%-120.0% 270.0-360.0 mg/Cápsula	107.88%	106.23%	105.80%
Tiempo de desintegración	Máximo 10 minutos	1'60''	1'30''	1'25''
Hermeticidad	0 cápsulas en 10 blister	0	0	0
Dictamen	-----	Aprobado	Aprobado	Aprobado

7.4. ESTUDIO DE ESTABILIDAD ACELERADA

Los resultados del estudio de estabilidad acelerada del producto terminado (fórmula 17 fabricada con el procedimiento de manufactura 9) se muestran en los siguientes cuadros:

**CUADRO 24. RESULTADOS DEL ESTUDIO DE ESTABILIDAD ACELERADA
LOTE DF-1A066**

FORMA FARMACÉUTICA: Cápsulas
 CONCENTRACIÓN: 300 mg/cápsula
 TAMAÑO DEL LOTE: 913 cápsulas
 MATERIAL DE ENVASE/ EMPAQUE PRIMARIO: Cloruro de polivinilo/Cloruro de polivinilideno (PVC/PVDC)/ aluminio blisters-pack

		DETERMINACIÓN / ESPECIFICACIÓN		
TIEMPO DE ANÁLISIS	CONDICIÓN DE ESTUDIO	DESCRIPCIÓN	VALORACIÓN	DISOLUCIÓN
		(*)	90.0%-120.0% 270.0-360.0 mg/Cápsula	Q = 80%
INICIAL	INICIAL	CUMPLE	107.88% 323.64 mg/ cápsula	105.44%
30 DIAS	40°C/75% de HR	CUMPLE	108.69% 326.07 mg/ cápsula	99.68%
60 DIAS	40°C/75% de HR	CUMPLE	109.61% 328.83 mg/ cápsula	94.81%
90 DIAS	30°C/ HA	CUMPLE	110.00% 330.00 mg/ cápsula	96.81%
90 DIAS	40°C/75% de HR	CUMPLE	107.30% 321.90 mg/ cápsula	99.06%

(*) Cápsulas opacas del No. 0 (tapa roja y cuerpo rojo), conteniendo polvo blanco, libre de partículas extrañas

**CUADRO 25. RESULTADOS DEL ESTUDIO DE ESTABILIDAD ACELERADA
LOTE DF-1A067**

FORMA FARMACÉUTICA: Cápsulas
 CONCENTRACIÓN: 300 mg/cápsula
 TAMAÑO DEL LOTE: 913 cápsulas
 MATERIAL DE ENVASE/ EMPAQUE PRIMARIO: Cloruro de polivinilo/Cloruro de pilivilideno (PVC/PVDC)/ aluminio blisters-pack

		DETERMINACIÓN / ESPECIFICACIÓN		
TIEMPO DE ANÁLISIS	CONDICIÓN DE ESTUDIO	DESCRIPCIÓN	VALORACIÓN	DISOLUCIÓN
		(*)	90.0%-120.0% 270.0-360.0 mg/Cápsula	Q = 80%
INICIAL	INICIAL	CUMPLE	106.23% 318.69 mg/ cápsula	97.82 %
30 DIAS	40°C/75% de HR	CUMPLE	105.37% 316.11mg/ cápsula	99.10 %
60 DIAS	40°C/75% de HR	CUMPLE	109.95% 329.85 mg/ cápsula	93.01 %
90 DIAS	30°C/ HA	CUMPLE	109.47% 328.41 mg/ cápsula	99.88 %
90 DIAS	40°C/75% de HR	CUMPLE	106.88% 320.64 mg/ cápsula	98.27 %

(*) Cápsulas opacas del No. 0 (tapa roja y cuerpo rojo), conteniendo polvo blanco, libre de partículas extrañas.

**CUADRO 26. RESULTADOS DEL ESTUDIO DE ESTABILIDAD ACELERADA DEL
LOTE DF-1A068**

FORMA FARMACÉUTICA: Cápsulas
 CONCENTRACIÓN: 300 mg/cápsula
 TAMAÑO DEL LOTE: 913 cápsulas
 MATERIAL DE ENVASE/ EMPAQUE PRIMARIO: Cloruro de polivinilo/Cloruro de pilivilideno (PVC/PVDC)/ aluminio blisters-pack

		DETERMINACIÓN / ESPECIFICACIÓN		
TIEMPO DE ANÁLISIS	CONDICIÓN DE ESTUDIO	DESCRIPCIÓN	VALORACIÓN	DISOLUCIÓN
		(*)	90.0%-120.0% 270.0-360.0 mg/Cápsula	Q = 80%
INICIAL	INICIAL	CUMPLE	105.80% 317.40 mg/ cápsula	98.43 %
30 DIAS	40°C/75% de HR	CUMPLE	107.75% 323.25 mg/ cápsula	99.52 %
60 DIAS	40°C/75% de HR	CUMPLE	109.67% 329.01mg/ cápsula	100.08 %
90 DIAS	30°C/ HA	CUMPLE	105.37% 316.11 mg/ cápsula	98.87 %
90 DIAS	40°C/75% de HR	CUMPLE	106.53% 319.59mg/ cápsula	100.06 %

(*) Cápsulas opacas del No. 0 (tapa roja y cuerpo rojo), conteniendo polvo blanco, libre de partículas extrañas.

8. ANÁLISIS DE RESULTADOS.

1.Revisión bibliográfica

- ❖ La información bibliográfica recopilada de las características fisicoquímicas, de la eficacia terapéutica y de seguridad del fármaco en estudio, de la forma farmacéutica y del proceso de fabricación de las cápsulas duras de liberación inmediata se describieron en el capítulo de Generalidades. Los Métodos de análisis del fármaco y del producto terminado, se describieron en el capítulo de Desarrollo experimental.
- ❖ De la revisión bibliográfica se concluye que el laboratorio puede llevar a cabo el desarrollo de la formulación debido a que el fármaco no está protegido por una patente y que tiene la tecnología para la manufactura y el análisis del fármaco en estudio y de las cápsulas de gelatina dura de liberación inmediata como producto terminado.

2.Preformulación

- ❖ Caracterización fisicoquímica del principio activo: El fármaco cumplió con las especificaciones establecidas en la Farmacopea de los Estados Unidos 24^a Edición que garantizan su identidad, pureza y potencia. El fármaco es una sustancia muy polar, debido a que es muy soluble en agua y ligeramente soluble en alcohol, es un polvo cristalino ya que cumple con los requerimientos de la prueba de cristalinidad, es un compuesto ionizable, debido a que forma soluciones acuosas ácidas, es un hidrato ya que el agua se determina por valoración directa.
- ❖ Caracterización reológica del principio activo: El fármaco resultó ser un polvo sin flujo, con una densidad aparente alta y con un gran porcentaje de partículas grandes.
- ❖ Estabilidad del principio activo: El fármaco resultó ser estable en condiciones de luz, hidrólisis, hidrólisis ácida, y a temperaturas inferiores a 65°C, e inestable a la oxidación y a la hidrólisis básica ya que en la primera mostró cambios físicos y químicos, y en la segunda solo mostró cambios físicos debido a su baja solubilidad a pH altos, los resultados obtenidos concuerdan con lo encontrado en la investigación bibliográfica. Los cambios químicos se evaluaron por cromatografía en capa fina.
- ❖ Compatibilidad del principio activo con los excipientes: El fármaco resultó ser compatible con la mayoría de los excipientes estudiados.

3. Formulación

- ❖ Se desarrolló una formulación con base en la revisión bibliográfica y a los resultados de preformulación.
- ❖ Se propuso una fórmula tentativa en donde el fármaco se mezcla con un diluyente (Microcellac 100) y un deslizante (Aerosil 200), esta fórmula resultó tener una densidad aparente y características de flujo adecuadas para poderla dosificar de manera automatizada. Durante la fabricación de los lotes piloto de la fórmula tentativa se establecieron al contenido neto y la desintegración como pruebas de control en proceso. No fue necesario realizar una granulación vía húmeda ya que el fármaco tiene una densidad aparente alta.
- ❖ Se mejoró la fórmula tentativa para que no presentara problemas de segregación y sobredosificado reduciendo el tamaño de las partículas grandes y aumentando la cantidad del diluyente y deslizante sin afectar el tiempo de desintegración.
- ❖ La formulación final cumplió con las especificaciones establecidas en la Farmacopea de los Estados Unidos 24^a Edición que garantizan su identidad, pureza y potencia.

4. Estudios de estabilidad del medicamento

El estudio de Estabilidad Acelerada se llevó a cabo en 3 lotes pilotos de la formulación final, acondicionados en el envase primario Cloruro de polivinilo/Cloruro de polivinilideno (PVC/PVDC)/ aluminio blisters-pack, conforme a la Norma Oficial Mexicana NOM-073-SSA1-1993, Estabilidad de Medicamentos. Durante el estudio se demostró que los datos analíticos de los parámetros de valoración, % disuelto, descripción del contenido y de la cápsula, permanecen dentro de los límites de especificación indicados en la monografía del producto. No se determinaron sustancias relacionadas ni productos de degradación ya que la monografía correspondiente no los establece.

Debido a que la fórmula es estable en el material de envase estudiado, se propone solicitar el registro sanitario ante la Secretaría de Salud con un periodo de caducidad de 24 meses a temperatura ambiente (menor de 30°C).

9. CONCLUSIONES.

Se concluye que la formulación desarrollada de gelatina dura de liberación inmediata conteniendo 300mg del antibiótico semisintético $C_{18}H_{33}ClN_2O_5S$ es de calidad.

10. BIBLIOGRAFÍA

1. D. Roman Fernando, **Innovación y Desarrollo Farmacéutico**, 1ª Edición Asociación Farmacéutica Mexicana, México 1990.
2. **Reglamento de Insumos para la Salud**, DOF, México 4 de febrero 1988 y sus reformas del 19 de septiembre del 2003 y del 1 noviembre del 2004.
3. **Guía de Validación de Métodos Analíticos**, Colegio Nacional de Químicos Farmacéuticos Biólogos, 1ª Edición, México 2002.
4. Norma Oficial Mexicana **NOM 059-SSA-1993, Buenas Prácticas de Fabricación para Establecimientos de la Industria Químico Farmacéutica dedicados a la Fabricación de Medicamentos**, SSA, México 1998.
5. Norma oficial Mexicana **NOM-073-SSA1-1993, Estabilidad de Medicamentos**, SSA, México 1996.
6. Norma oficial Mexicana **NOM-073-SSA1-2005, Estabilidad de Fármacos y Medicamentos**. SSA. México 2006.
7. **Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos**, 7ª Edición, SSA, México 2000.
8. **United States Pharmacopeia** 24th Edición, USA 2000.
9. Remington, **Farmacia**, 20ª Edición, Tomo I, Panamericana, México 2003.
10. Gilberts Banker, Chirstopher Rodees, **Modern Pharmaceutics**. Tercera Edición, Vol. 72. Marcel Dekker. USA 1996.
11. Salazar Macián R., **Gestion de la Calidad en el Desarrollo y Fabricación Industrial de Medicamentos**, Glatt Laborotecnic S.A., TOMO I, España 2001
12. Ridgway K., **Hard Capsules**, The Pharmaceutial Press, Great Britain 1987.
13. Loyd V, Allen Jr., **The Art, Science, and Technology of Pharmaceutial Compounding**, 2^{da} Edición, American Pharmaceutical Association, USA 2002.
14. Aulton M. **La Ciencia del Diseño de las Formas Farmacéuticas**, Elsevier España, S.A., España 2004.
15. Helman J., **Farmacotecnia, Teoria y Práctica**, Tomo IV, Continental, México. 1981.

16. Raymon G. Rowe, **Handbook of pharmaceutical excipients**, Fourth Edition American Pharmaceutical Press and American Pharmaceuticals Association USA 2003.
17. **The Merck Index**, and encyclopedia of chemical, drug, and biological, Thirteenth Edition, Merck Co. Inc. USA 2001
18. Lawrence A. Trissel, F.A.S.H.P. **Trissel's Stability of Compounded Formulations**. American Pharmaceutical Association. USA 1996.
19. Norma Oficial Mexicana **NOM-177-SSA1-1998**, **Que establece las pruebas y procedimiento para demostrar que un medicamento es intercambiable. Requisitos a que deben sujetarse los terceros autorizados que realicen las pruebas**, SSA, México 1998.
20. Norma Oficial Mexicana **NOM-072-SSA1-1993**, **Etiquetado de medicamentos**, SSA, México 1994.
21. Goodman J., Gilman G.A., **Las Bases Farmacológicas de la Terapéutica**. Octava edición. Panamericana. México 1991.
22. Sean C Sweetman, **Martindale Guía Completa de Consulta Farmacoterapéutica**, Primera Edición, Pharma Editores S.L., España 2003.
23. A. C. Moffat, **Clarke's. Isolation and Identification of Drug in Pharmaceutical Body Fluids, and Post-Mortem Material**. Second Edition. Pharmaceutical Press. Great Britain 1986.
24. **Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos**, 8ª Edición, SSA, México 2004.
25. **Material Safety Data Sheet, of C₁₈H₃₃ClN₂O₅S**, The United States Pharmacopeical Convention, Inc. 2001.
26. T.O. Oesterling, **Aqueous Stability of C₁₈H₃₃ClN₂O₅S**, Journal Pharmaceutical Sciences, 59, 63, 1970