



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE
MÉXICO**

FACULTAD DE QUÍMICA

**DESARROLLO DE UNA FORMA FARMACÉUTICA SÓLIDA
PARA LA EVALUACIÓN CLÍNICA DE UN NUEVO FÁRMACO**

TESIS

**QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE
QUÍMICA FARMACÉUTICA BIÓLOGA**

PRESENTA

TANIA PAULINA MÉNDEZ LLANOS



MÉXICO D.F

2008



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: MARÍA DEL SOCORRO ALPIZAR RAMOS

VOCAL: ENRIQUE AMADOR GONZÁLEZ

SECRETARIO: RAÚL LUGO VILLEGAS

1^{er} SUPLENTE: IVÁN ALEJANDRO FRANCO MORALES

2^{do} SUPLENTE: MARÍA EUGENIA IVETTE GÓMEZ SÁNCHEZ

SITIO DONDE SE DESARROLLÓ EL TEMA:

LABORATORIO DE TECNOLOGÍA FARMACÉUTICA PLANTA BAJA
EDIFICIO "A", FACULTAD DE QUÍMICA UNAM.

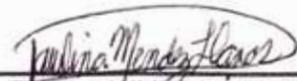
ASESOR DEL TEMA:


MARÍA DEL SOCORRO ALPIZAR

SUPERVISOR TÉCNICO:


VERÓNICA ZAMORA SALAZAR

SUSTENTANE:


TANIA PAULINA MÉNDEZ LLANOS

***A mis padres y a mi hermana Vanessa,
por su amor y comprensión a lo largo de
mi desarrollo personal y profesional.***

***A mis familiares
y amigos por brindarme
su cariño incondicional.***

***A Verónica Zamora,
por sus consejos y apoyo
en el desarrollo de este trabajo.***

***A la Maestra Socorro Alpizar por su
dirección y orientación.***

***A la UNAM y a todos los profesores
que formaron parte de
mi formación profesional.***

ÍNDICE

CAPÍTULO	PÁGINA
1. INTRODUCCIÓN	1
2. OBJETIVOS	2
3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	3
4. HIPÓTESIS	3
5. JUSTIFICACIÓN	3
6. GENERALIDADES	4
6.1 EVALUACIÓN DE NUEVOS FÁRMACOS	4
6.2 DESARROLLO FARMACEÚTICO.....	5
6.2.1 Revisión Bibliográfica.....	6
6.2.2 Preformulación.....	7
6.2.3 Formulación.....	9
6.2.4 Optimización y Escalamiento de la formulación.....	10
6.2.5 Estudios de Estabilidad	11
6.2.6 Registro Sanitario	11
6.2.7 Validación del Proceso y Transferencia de Tecnología.....	13
6.3 CÁPSULAS	14
6.3.1 Componentes.....	16
6.3.2 Fabricación.....	18
6.3.3 Llenado	20
6.4 DESCRIPCIÓN DEL FÁRMACO	22
7. DESARROLLO EXPERIMENTAL	23
7.1 EQUIPO.....	23
7.2 MATERIAL	25
7.3 REACTIVOS	26
7.4 MATERIAS PRIMAS.....	26
7.5 PREFORMULACIÓN	27
7.5.1 Caracterización del principio activo.....	27
7.5.2 Molienda del principio activo.....	31
7.5.3 Estabilidad del principio activo.....	32
7.5.4 Compatibilidad del principio activo con excipientes.....	33
7.5.4.1 Estudios de Calorimetría	33
7.6 FORMULACIÓN.....	34
7.6.1 Selección del diluyente.....	34
7.6.2 Proceso de fabricación de la formulación tentativa.....	35
7.6.3 Proceso de fabricación de la formulación definitiva.....	36
7.6.4 Escalamiento del llenado de la fórmula definitiva.....	37
7.7 ESTUDIO PREELIMINAR DE ESTABILIDAD	38

8. RESULTADOS	39
8.1 PREFORMULACIÓN	39
8.1.1 Caracterización del principio activo.....	39
8.1.2 Estabilidad del principio activo.....	44
8.1.3 Compatibilidad del principio activo con excipientes.....	44
8.1.3.1 Estudios de Calorimetría	45
8.2 FORMULACIÓN.....	48
8.2.1 Selección del diluyente.....	48
8.2.2 Llenado de la formulación tentativa.....	50
8.2.3 Llenado de la formulación definitiva.....	50
8.2.4 Escalamiento del llenado de la formulación definitiva.....	51
8.3 ESTUDIO PREELIMINAR DE ESTABILIDAD.....	52
9. DISCUSIÓN	56
10. CONCLUSIONES	58
11. BIBLIOGRAFÍA	59

1. INTRODUCCIÓN

La importancia de la innovación para la permanencia y crecimiento de las empresas, y el desarrollo de una nación, con el consecuente bienestar de la sociedad es una realidad comprobada a través de la historia.

Los fármacos son considerados como el descubrimiento más importante del siglo XX, ya que la vida del hombre se encuentra, en mayor o menor medida, relacionada con estos productos desde su nacimiento hasta su muerte; por lo tanto cualquier innovación para crear, mejorar o ampliar su utilidad deberá repercutir sin duda en beneficios para la humanidad.

A la fecha, los conceptos de “Control de Calidad Total”, de “Validación” y la normatividad a nivel internacional sobre las Buenas Prácticas de Fabricación, son sin lugar a dudas las herramientas que han permitido que los medicamentos que se comercializan sean de calidad; ya que cumplen 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. 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 establecidos por la Ley General de Salud.

Debido a que el desarrollo de un nuevo fármaco implica un periodo de aproximadamente de 15 años, y por lo tanto de un gran esfuerzo humano y económico, es fundamental el desarrollo de la formulación de una forma farmacéutica segura, potente y eficaz para poder participar de un mercado altamente competitivo.

En esta tesis se describe el desarrollo de una formulación para cápsulas de gelatina dura conteniendo el fármaco $C_9H_6O_2$. A partir de la investigación bibliográfica y estudios de preformulación, se propusieron varias formulaciones y la que cumplió con las especificaciones preestablecidas se escaló, y se sometió a un estudio preliminar de estabilidad empleando como marco de referencia la norma oficial mexicana, NOM-073-SSA1-2005.-Estabilidad de fármacos y medicamentos.

2. OBJETIVO GENERAL

Desarrollar una formulación de cápsulas de gelatina dura conteniendo 300mg de $C_9H_6O_2$.

OBJETIVO PARTICULAR

Desarrollar una formulación para cápsulas de gelatina dura tomando en cuenta los resultados del estudio de compatibilidad de excipientes y la revisión bibliográfica.

3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Se requiere desarrollar la formulación para una forma farmacéutica sólida del fármaco $C_9H_6O_2$ que permita su administración en una evaluación clínica; y en el futuro, pueda continuar con las etapas que permitan su comercialización, representando una opción confiable para los consumidores.

4. HIPÓTESIS

Realizar una correcta investigación bibliográfica, estableciendo los estudios de preformulación, formulación y evaluación preliminar de estabilidad acelerada; permitirá el desarrollo de una formulación adecuada, para la evaluación clínica del fármaco en estudio.

5. JUSTIFICACIÓN

En el desarrollo de esta formulación se ha establecido un estricto código de confidencialidad, debido a que es parte de un proyecto multidisciplinario que involucra no solo a la Facultad de Química, también a organismos dentro y fuera de la UNAM.

El principio activo en evaluación presenta diferentes propiedades conocidas, la que se empleará en este estudio es totalmente nueva, por lo que se maneja como un fármaco nuevo.

Por lo antes mencionado no se mencionará su nombre, ni se describirá la actividad terapéutica propuesta.

6. GENERALIDADES

6.1 EVALUACIÓN DE NUEVOS FÁRMACOS ¹

Una vez que se ha descubierto un nuevo fármaco, que ha demostrado una actividad farmacológica, finaliza la investigación básica. Lo que significa que inicia la etapa preclínica en la que se estudia su formulación farmacéutica, su producción a mayor escala, incluyendo estudios de toxicidad, carcinogénesis, mutagénesis y farmacocinética en animales para estimar las posibles dosis e intervalos de administración que se utilizarán en el ser humano.

La etapa clínica se conforma de 4 fases:

-Fase I: Son estudios de farmacología humana, se llevan a cabo en unidades de ensayos clínicos que garantizan control médico continuo; suelen ser ensayos abiertos y para poder realizarlos se debe cumplir con los requisitos establecidos en el artículo 100 de la Ley General de Salud. Se realiza la determinación del efecto farmacológico, propiedades farmacocinéticas, dosificación, y seguridad en voluntarios sanos (20-100). Esta etapa tiene una duración aproximada de un año.²

-Fase II: Son estudios terapéuticos exploratorios. Su objetivo es demostrar la eficacia del nuevo fármaco en la indicación propuesta, delimitar el intervalo de dosis así como verificar su seguridad en grupo pequeño de pacientes con la enfermedad a tratar (100-400). Esta etapa tiene una duración aproximada de uno a tres años.³

-Fase III: Son estudios terapéuticos confirmatorios. Su objetivo es verificar la eficacia y seguridad del nuevo fármaco a corto y largo plazo, en un número mayor de pacientes (>3000) en condiciones clinicoterapéuticas más próximas a las de la población que se utilizará en un futuro, comparando los resultados con

¹ Avendaño p. 36.

² Ley General de Salud p.36-37, Silverman p.8

³ Cfr Craig p.7, Flórez p.202, Katzung p.68

otros tratamientos en uso, y así continuar con su registro para su comercialización. Esta etapa tiene una duración de dos a seis años.⁴

-Fase IV: Estudios de seguimiento realizados a fármacos que se encuentran disponibles comercialmente, llevados a cabo por las autoridades sanitarias, la industria farmacéutica los profesionales de la salud y población en general para evaluar a través del tiempo la relación beneficio-riesgo, haciendo énfasis en el riesgo (seguridad), con el objetivo de identificar nuevas reacciones adversas y prevenir los daños en los pacientes.⁵

Estándares compendiales y normas gubernamentales indican que cualquier producto farmacéutico debe comprobar: identidad (el producto es lo que se indica en la etiqueta), potencia (el principio activo se encuentra en la cantidad indicada en la etiqueta), pureza (básicamente limitando el número de sustancias no activas). Por lo que los factores a considerar en la producción de medicamentos de calidad son: la seguridad, efectividad, estabilidad (física, química, microbiológica, biodisponibilidad), apariencia farmacéutica así como conveniencia de uso y frecuencia de dosis.⁶

Es en la etapa preclínica donde se desarrolla la formulación más adecuada para que el principio activo en estudio sea evaluado en seres humanos, para ello se apoya en el Desarrollo Farmacéutico.

6.2 DESARROLLO FARMACÉUTICO

El desarrollo farmacéutico 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 fármaco y las formas farmacéuticas”.⁷

⁴ Cfr Craig p. 7, Silverman p.9, Flórez p.203.

⁵ NOM 220 2002.

⁶ Banker p. 11, 14.

⁷ Román p. 241

La metodología sistematizada a seguir para cada medicamento a desarrollar, de acuerdo con Román consiste en los siguientes 8 pasos generales:

5.2.1 Revisión Bibliográfica

5.2.2 Preformulación

5.2.3. Formulación

5.2.4. Optimización y Escalamiento de la formulación

5.2.5. Estudios de Estabilidad

5.2.6 Registro Sanitario

5.2.7 Validación del proceso y Transferencia de tecnología

6.2.1 Revisión bibliográfica ⁸

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

La revisión bibliográfica puede obtenerse a partir de:

- Fuentes oficiales: Farmacopeas Nacional e Internacionales; Ley General de Salud, Normas Oficiales Mexicanas, Guías de la FDA, Code of Federal Regulations (CFR), y normas ICH.
- Fuentes no oficiales de reconocida autenticidad como patentes, artículos de revistas científicas de prestigio, libros, así como la información que puede proveer el fabricante del fármaco y la disponible en la red.

El hecho de analizar lo que otros han realizado antes y de profundizar más en el tema a abordar puede minimizar problemas y evitar pérdidas de tiempo y de recursos.

⁸ Cfr Alpizar, Román p.272

6.2.2 Preformulación

La preformulación es la “rama de la ciencia farmacéutica, que aplica a los estudios realizados en compuestos que son considerados para el desarrollo, y comercialización por una compañía”.⁹

Los objetivos de la preformulación son: establecer los parámetros fisicoquímicos del nuevo fármaco, determinar su perfil farmacocinético, y establecer la compatibilidad con los excipientes.¹⁰

El protocolo de preformulación incluye el perfil del producto:¹¹

- Principio (s) activo (s) y dosis
- Indicación terapéutica
- Vía de administración
- Forma farmacéutica
- Restricciones de diseño
- Restricciones de proceso
- Restricciones de material de empaque
- Límite de costo
- Fecha límite para conclusión del proyecto

El estudio de factibilidad:¹²

- Información general (nombre y clave del proyecto)
- Fármaco (descripción general)
- Dosis, forma farmacéutica; vía de administración; tipo de liberación; indicación terapéutica.
- Fecha de inicio
- Productos en el mercado nacional e internacional
- Patentes (México e Internacionales)
- Proveedores del fármaco(s) y costos

⁹ Cartesen, p.360, Liberman Vol I p.1-3.

¹⁰ Banker p. 214.

¹¹ Cfr Román 290-291.

¹² *Ibid*

- Farmacopeas en las que se encuentra reportado
- Propiedades del fármaco(s): organolépticas (color, olor, sabor); estabilidad e incompatibilidades reportadas; polimorfos reportados.
- Proceso de fabricación propuesto: áreas, equipos, materiales, materias primas nuevas.
- Cronograma tentativo de actividades
- Estimación de horas - hombre
- Conclusión (Factibilidad de las especificaciones solicitadas)
- Fecha de término del estudio
- Bibliografía

También se debe incluir la caracterización de fármacos y excipientes; así como las determinaciones que se aplicarán y también la forma en que se realizarán.

Los parámetros a evaluar se clasifican en:¹³

EVALUACIÓN	PARÁMETROS A EVALUAR	OBJETIVO
Caracterización	Descripción física, punto de fusión, análisis espectroscópico en UV, IR, RMN; pH, humedad.	Identidad, pureza y calidad del fármaco.
Estudio Físicoquímico	Solubilidad, polimorfismo, características de superficie, higroscopicidad, perfil reológico.	Selección de la forma o derivado del principio activo, forma farmacéutica, proceso de manufactura.
Estudio de estabilidad intrínseca del fármaco	Estabilidad del fármaco a la oxidación, a la hidrólisis tanto ácida como básica, fotólisis y catálisis por oligoelementos.	Mecanismo de degradación, decisión sobre los métodos de formulación, aditivos protectores acondicionamiento más adecuados.
Estudio de compatibilidad	La posible interacción del fármaco con los excipientes	Elección de los excipientes, formulación.

¹³ Cfr. Aulton p. 115, Allen p.68-71, Liberman Vol. I p. 5-13, Román p.273.

6.2.3 Formulación

Esta etapa se basa en los resultados de la preformulación para elegir la forma farmacéutica más adecuada, la presentación definitiva del producto que se desea obtener; así como la tecnología a emplear en la fabricación del medicamento.¹⁴

Su importancia radica en el impacto que tiene sobre los atributos de calidad de la forma farmacéutica, como la elegancia de la presentación, el sabor, la textura, el precio del producto, así como la comodidad y sencillez para su administración, dichos atributos no sólo buscan lograr la preferencia del médico y del paciente, sino también conseguir la diferenciación con otros productos existentes en el mercado. La elegancia de un producto farmacéutico, en términos de sus propiedades organolépticas es lo que lo hace ser digno de confianza, por lo que en la presentación debe de comunicarse la seriedad y ética del trabajo presentado.¹⁵

También se realizará la selección general de los excipientes a emplear, de tal forma que se considere para cada uno de ellos su utilidad específica; así como su empleo en diversas funciones de manera que se reduzca la cantidad total, y el número requerido.¹⁶

Finalmente en esta etapa es importante considerar los materiales de empaque del producto final; ya que estos no sólo coadyuvan en la protección del medicamento, sino que también son un elemento importante en la adecuada utilización, y aceptación que éste tenga por el consumidor.¹⁷

¹⁴ Cfr Aulton p.139, Román p.274

¹⁵ Allen (b) p. 2-5, Cartensen (b) p.36.

¹⁶ Román p.276

¹⁷ *Ibid* p.277

6.2.4 Optimización y Escalamiento de la formulación

En la etapa de optimización generalmente se fabrican lotes de regular tamaño en los que se varían los niveles de los excipientes dentro de rangos estrechos, con el fin de mejorar determinadas características cuantificables del producto, y obtener un mayor conocimiento del valor de los factores que afectan su calidad; en este aspecto se recomienda emplear modelos matemáticos como el diseño de experimentos para agilizar la obtención de la formulación definitiva.¹⁸

El escalamiento 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”.¹⁹

Los objetivos básicos de los estudios piloto de acuerdo con Román son:

- Comprobar que el método desarrollado en el laboratorio puede reproducirse a una escala de mayor tamaño.
- Descubrir operaciones que por diferentes razones, sean inaplicables en una planta de fabricación.

Esta etapa también abarca el estudio de las condiciones de operación de los equipos, ya que estos pueden modificar las propiedades del medicamento.

El hecho de evaluar cada una de las etapas del método de manufactura proporcionará las condiciones óptimas de operación, y las especificaciones en proceso más adecuadas para controlar y asegurar la calidad del producto durante su manufactura a gran escala.²⁰

¹⁸ Rác z p.13

¹⁹ *Ibid.* p.281

²⁰ Román p.283

6.2.5 Estudios de Estabilidad²¹

La estabilidad de un producto farmacéutico puede definirse como la capacidad de una formulación particular, –en un contenedor determinado- de conservar sus especificaciones físicas, químicas, microbiológicas, terapéuticas y toxicológicas.²²

El objetivo de los estudios de estabilidad, es proporcionar evidencia documentada de cómo la calidad de un fármaco o un medicamento varía con el tiempo, bajo la influencia de factores ambientales como: temperatura, humedad o luz, por lo que antes de realizarlos se debe contar con un método analítico validado para conocer el contenido y la potencia del fármaco en estudio.

Los estudios permiten establecer las condiciones de almacenamiento, periodos de reanálisis y vida útil, además de ser un requisito para obtener el registro sanitario ante la Secretaría de Salud y así poder comercializarlo.

Los estudios de estabilidad de los medicamentos en México se realizan conforme a la NOM-073-SSA1-2005 en donde se establecen 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.

6.2.6 Registro Sanitario.

La Ley General de Salud especifica en su artículo 376 que los medicamentos requieren de Registro Sanitario para poder ser comercializados en México.²³

El registro sólo podrá ser otorgado por la Secretaría de Salud, y éste tendrá una vigencia de 5 años a partir de su fecha de expedición.²⁴

²¹ NOM 073-2005

²² Cfr Román p.85, Ráczy p.28

²³ Ley General de Salud p.100

²⁴ *Ibid* p.140

Para ello el Ejecutivo a través de la Secretaría, mediante disposiciones de carácter general, establecerá los requisitos, pruebas y demás requerimientos que deberán cumplir los medicamentos, insumos para la salud y demás productos y sustancias que se mencionan en dichos párrafos.²⁵

De acuerdo con el artículo 8º del Reglamento de Insumos para la Salud la Secretaría fijará las características que deberá reunir un producto para ser considerado como medicamento u otro Insumo en la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos o en las Normas correspondientes.

Asimismo, las especificaciones de calidad de los aditivos, fármacos y medicamentos y los procedimientos para evaluarlos, serán los indicados en la edición vigente, al momento de la evaluación, de la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos y sus suplementos. Cuando en ésta no aparezca la información, podrá recurrirse a farmacopeas de otros países cuyos procedimientos de análisis se realicen conforme a especificaciones de organismos especializados u otra bibliografía científica reconocida internacionalmente.²⁶

ARTÍCULO 167. Para obtener el registro sanitario de un medicamento alopático se deberá presentar, exclusivamente:

- I. La información técnica y científica que demuestre:
 - a. La identidad y pureza de sus componentes de acuerdo con lo que se establece en la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos y sus suplementos;
 - b. La estabilidad del producto terminado conforme a las Normas correspondientes;
 - c. La eficacia terapéutica y seguridad de acuerdo con la información científica que corresponda;
- II. La información para prescribir, en sus versiones amplia y reducida, y
- III. El proyecto de etiqueta

²⁵ *Ibid* p. 100-101.

²⁶ Reglamento de Insumos para la Salud, DOF p.3

.....
VI. Identificación del origen y certificado de Buenas Prácticas de Fabricación del fármaco expedido por la Secretaría o por la autoridad competente del país de origen.

La certificación de las Buenas Prácticas de Fabricación tendrá una vigencia de treinta meses.

Conforme a lo previsto en el artículo 391 bis de la Ley, la Secretaría podrá expedir los certificados con base en la información, comprobación de hechos o recomendaciones técnicas que proporcionen los terceros autorizados.²⁷

6.2.7 Validación del proceso y Transferencia de tecnología²⁸

El último trabajo práctico que hace el encargado del desarrollo del producto es la validación del proceso a escala industrial, entendiendo como validación a la “evidencia documentada que demuestra que a través de un proceso específico, se obtiene un producto que cumple consistentemente con las especificaciones y los atributos de calidad establecidos”²⁹

En esta etapa se lleva a cabo la caracterización del proceso en el equipo, y condiciones reales de fabricación, en un número de lotes tal que permita el establecimiento de límites, y métodos definitivos para el control de parámetros de operación y del producto en proceso.

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-, para fabricar el nuevo medicamento; ésta incluye la documentación, capacitación, entrenamiento del personal de la planta involucrada en la manufactura; y evaluación del nuevo medicamento.

²⁷ *Ibid*

²⁸ Román p.283, 285.

²⁹ NOM 073 2005

Dentro de los elementos esenciales que sugiere Román para elaborar un documento de transferencia de tecnología se encuentran:³⁰

- Objetivo de la transferencia
- Definición del producto
- Descripción de la fórmula
- Especificaciones de excipientes y métodos de prueba
- Descripción del equipo de fabricación
- Procedimiento de manufactura
- Especificaciones del producto y métodos de análisis
- Métodos analíticos generales
- Protocolo de validación del proceso
- Protocolo de revalidación de técnicas analíticas
- Especificaciones de los materiales de empaque
- Estabilidad
- Información para protección ambiental y salud de operarios

6.3 CÁPSULAS³¹

La vía oral es, sin duda, la más utilizada para la administración de medicamentos debido a que presenta indudables ventajas: por su sencillez, seguridad, comodidad; y en consecuencia, en la mayoría de los casos la de elección primaria.³²

La palabra cápsula deriva del latín *capsula* que significa caja pequeña, y se pueden definir como una forma farmacéutica sólida en la que el o los fármaco(s) están incluidos en un contenedor o cubierta soluble de gelatina, están diseñadas para uso oral, pero no es exclusivo; pueden contener polvos, gránulos, líquidos o geles.³³

³⁰ Román p.287

³¹ Vila p.55-58.

³² Cfr. Florence p.313

³³ Cfr Allen p. 133, Aulton p.449, FEUM Tomo II p.1359

Existen dos tipos de cápsulas: “duras” y “blandas”. Las cápsulas duras (patentadas por Murdock en 1848) constan de dos piezas en forma de cilindros cerrados por un extremo: la pieza más corta llamada “tapa” se ajusta sobre el extremo abierto de la pieza más larga llamada “cuerpo”; mientras que las blandas (inventadas por Mothes en 1833) poseen una cubierta uniforme y globular algo más gruesa que la que se presenta en las cápsulas de gelatina dura.³⁴

Las ventajas que presenta esta forma farmacéutica son:³⁵

- Protegen al fármaco de agentes externos, tales como el polvo, el aire, y la luz.
- Las cápsulas de gelatina dura presentan una composición y elaboración sencillas.
- Permiten, más fácilmente que otras formas, la elaboración de sistemas de liberación controlada.
- Pueden hacerse herméticas.
- Son de fácil identificación por su forma, tamaño y color.
- Se pueden desarrollar formulaciones de principios activos de características organolépticas desagradables.
- Son fáciles de ingerir.
- Se pueden desarrollar formulaciones con dos o más principios activos que sean incompatibles.
- Gran estabilidad física, química y biológica.
- Fáciles de transportar.

Las desventajas que presenta son:³⁶

- Son sensibles a la humedad.
- Un mayor costo de producción a nivel industrial con respecto a otras formas farmacéuticas, por ejemplo los comprimidos.
- Dificultades para conseguir una uniformidad de peso en las cápsulas rígidas, especialmente cuando el material es una mezcla de polvos.

³⁴ Cfr Aulton p.449, Cartensen (b) p. 33, Remington p.1027

³⁵ Cfr Alpizar p 31, FEUM Tomo II p. 1359.

³⁶ Cfr Alpizar p.31, Vila p.57-58.

- Necesidad de garantizar condiciones determinadas de temperatura y humedad en la conservación de las cápsulas.
- No pueden ser utilizadas por determinados pacientes con problemas de deglución (niños, ancianos).
- No pueden emplearse al dosificar fármacos higroscópicos o delicuescentes, así como los que reaccionen con la gelatina, ya que los fármacos higroscópicos podrían remover humedad de la cápsula de gelatina disminuyendo su % de humedad por debajo del 10%, lo que la haría quebradiza.
- Son susceptibles a la contaminación microbiana.
- Si se requiere un efecto terapéutico rápido, no son la forma farmacéutica de primera elección.

La mayoría de los productos que se introducen en cápsulas están formulados como mezclas de sólidos, típicamente del principio activo con una combinación de varios tipos de excipientes, los seleccionados dependen de varios factores:³⁷

- Propiedad del principio activo.
- Dosis, solubilidad, tamaño y forma de partícula.
- Tamaño de la cápsula a rellenar.

El factor que más contribuye al llenado uniforme de las cápsulas es el buen flujo del polvo por lo que la caracterización reológica del fármaco y excipientes es esencial.

6.3.1 Componentes³⁸.

La gelatina es una sustancia de origen natural que se elabora mediante la hidrólisis del colágeno, que es el principal componente proteico de los tejidos conjuntivos; para su preparación se emplean piel y huesos de animales.

La gelatina es el principal componente de las cápsulas debido a algunas propiedades básicas como:

³⁷ Cfr Aulton p.456, Vila p. 72.

³⁸ Allen p. 135, Aulton p. 453, Florence p.573

- No es tóxica.
- Es fácilmente soluble a temperatura corporal en líquidos biológicos.
- Es un buen material para formar películas resistentes y flexibles.

Las cápsulas de gelatina dura se pueden llenar con los siguientes materiales.³⁹

- Sólidos secos (povos, pellets, gránulos, comprimidos).
- Semisólidos (mezclas termorreblandecibles, cremas).
- Líquidos (líquidos no acuosos).

Los excipientes son aditivos para convertir los compuestos farmacológicamente activos, a formas farmacéuticas que sean adecuadas para la administración a pacientes, son sustancias no activas que son esenciales para la exitosa formulación de una forma farmacéutica.⁴⁰

Los tipos de excipientes utilizados en las cápsulas rellenas de polvo son:⁴¹

1) Diluentes, para actuar como materiales aglomerantes o de relleno (azúcar, lactosa, manitol, sorbitol, sacarosa, sales inorgánicas, sales de calcio, polisacáridos, almidón, celulosa microcristalina).

2) Aglutinantes, para unir los polvos y formar granulados (azúcar, glucosa polímeros, gomas naturales, almidón, polivinilpirrolidona, celulosas sintéticas).

3) Deslizantes, para mejorar la fluidez del polvo o los granulados y asegurar la uniformidad de llenado (dióxido de silicio coloidal, estearato de magnesio, talco).

4) Colorantes, para facilitar la identificación, los que se pueden emplear suelen ser de origen sintético y los más frecuentes suelen ser los óxidos de hierro y el dióxido de titanio que es blanco y se utiliza para opacificar la cápsula.

³⁹ Cfr Aulton p. 453, USP p.2110.

⁴⁰ Cfr Alpizar p.11, Swarbick p.1646,

⁴¹ Cfr Alpizar p.43-46, Aulton p.450, Banker p.398, Swarbick p.1647.

6.3.2 Fabricación⁴²

El proceso de fabricación de las cápsulas se lleva a cabo en máquinas de alta velocidad que van desde 900- 200 000 cápsulas por hora⁴³; y el proceso comprende las siguientes operaciones⁴⁴:

-Preparación de la solución concentrada de gelatina (30-40% en peso) en agua desmineralizada (60-70°C), en recipientes presurizados de acero inoxidable, que al disolverse completamente se somete a vacío para eliminar el aire; y a continuación se añaden los colorantes y coadyuvantes.

-Formación de la cápsula por inmersión en la solución de gelatina mantenida a temperatura constante (entre 45 y 55°C), de moldes de acero inoxidable, ligeramente lubricados, en forma de punzones ligeramente cónicos alineados sobre una barra que permita su desplazamiento; estos moldes son iguales para la “tapa” y el “cuerpo” solo difieren en longitud y en diámetro.

Los moldes a temperatura ambiente son introducidos en la solución de gelatina caliente y se forma en su superficie por gelificación; la operación debe llevarse a acabo en ambientes de temperatura y humedad controladas.

- Secado de la película en estufas de desecación que lanzan directamente sobre ellos aire a temperatura algo superior a la ambiental (22-28°C), y humedad controlada que al final debe ser de 13-16% con el objeto de facilitar el desmoldado.

- Extracción y ensamblado de los cuerpos y tapas secas. Los bordes irregulares y de espesor variable se eliminan; las partes de la cápsula se transfieren a un equipo de ensamblaje donde se ajustan las dos mitades.

-Otras operaciones incluyen la limpieza, abrillantado y en ocasiones la impresión de las cápsulas con el nombre del producto o logotipo de la compañía.

⁴² Cfr Allen p.135, Cartensen (b) p. 33-35, Vila p. 69, 70.

⁴³ Cfr Remington p.1031

⁴⁴ Cfr Aulton p.451-452, Banker p.400, Remington p.1030-1031.

-Todas las etapas del proceso de elaboración deben ajustarse a las *Buenas Prácticas de Fabricación*.

Los controles que se deben realizar a las cápsulas de acuerdo a la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos son:⁴⁵

- Inspección de defectos de presentación o de forma aparentes.
- Dimensión promedio de la cápsula cerrada.
- Registro de olor que no debe ser anómalo o de gelatina fermentada.
- Uniformidad de dosis.
- Identificación y cuantificación de él o los principios activos y concomitantes.
- En cápsulas coloreadas se realizará la identificación del colorante.
- Contenido total de agua.
- Tiempo de desintegración o de disolución.
- Estabilidad a condiciones normales y anómalas de almacenamiento.

Selección del tamaño de la cápsula⁴⁶

Las cápsulas de gelatina dura se fabrican en varios tamaños fijos; los tamaños industrializados normalizados para medicamentos humanos van de 000 a 5. Para una mezcla de sólidos, la forma más sencilla de calcular el peso del relleno es multiplicar el volumen del cuerpo de la cápsula por la densidad del polvo prensado.

Tamaño de la cápsula	Volumen del cuerpo (mL)
0	0.67
1	0.48
2	0.37
3	0.28
4	0.20

⁴⁵ FEUM. Tomoll p.1359.

⁴⁶ Cfr Aulton p.452, Cartensen(b) p.37, Lightfood p.1, Vila p.76,USP p.2110

6.3.3 Llenado

Esta se puede llevar a cabo de forma manual restringida a pequeños lotes, o bien de forma automatizada a escala industrial:

Llenado manual a pequeña escala⁴⁷

Generalmente, los equipos están constituidos por un par de placas de plástico con perforaciones en los que pueden colocarse de 30 a 100 cápsulas de un tamaño específico. Se introducen las cápsulas vacías en los orificios manualmente y los cuerpos se fijan en su placa con un tornillo y se retiran las tapas; el polvo se vierte sobre la superficie de la placa de los cuerpos y se extiende con una espátula de modo que rellene todos los cuerpos; a continuación se vuelve a colocar la placa con las tapas sobre los cuerpos y las cápsulas se cierran de nuevo mediante presión manual.

Llenado a escala industrial⁴⁸

Los equipos son de gran variedad y tamaños, desde semi hasta totalmente automáticas y pueden rellenar de 3000 a 100 000 cápsulas por hora⁴⁹:

Los sistemas de dosificación pueden dividirse en dos grupos⁵⁰:

- a) Dependientes: Usan directamente el cuerpo de la cápsula para medir el polvo.
- b) Independientes: El polvo se mide independientemente del cuerpo de la cápsula con un dispositivo especial de medición.

Dentro de los sistemas de dosificación dependientes se encuentran:

-Tornillo sinfin: Las cápsulas vacías se disponen en un par de soportes en forma de disco; las tapas en una y los cuerpos en otra; el soporte de los cuerpos se coloca sobre un plato giratorio; la tolva se coloca por encima del

⁴⁷ Cfr Allen p.140-143, Aulton p. 453, Banker p.406, Vila p. 78.

⁴⁸ Cfr Florence p. 314, Vila p.79-82.

⁴⁹ Cfr Aulton p.453, Vila p.79, Lightfood p.1.

⁵⁰ Cfr Aulton p.454

plato. Un tornillo sinfín empuja el polvo hacia abajo sobre los cuerpos de las cápsulas, estas máquinas se operan de manera semiautomática.⁵¹

Dentro de los sistemas de dosificación independientes se encuentran:

-Dosificadores: Consisten en un tubo dosificador que lleva dentro un pistón móvil dotado de un muelle con lo que se forma una cámara de volumen variable en la porción inferior del cilindro. El tubo desciende, con el extremo abierto hacia abajo hacia un lecho de polvo que entra en el tubo rellenando la cámara y formando un conglomerado. A continuación se eleva todo el conjunto del lecho de polvo y se coloca sobre el cuerpo de la cápsula; el pistón desciende y expelle el conglomerado de polvo hacia el cuerpo de la cápsula.

-Pistón prensador y disco dosificante. El disco dosificante forma la parte baja de una tolva de polvo giratoria, este disco posee una serie de agujeros perforados con gran precisión en donde se forman conglomerados de polvo por acción de una serie de pistones prensadores de acero inoxidable, en cada posición los pistones empujan al material hacia los agujeros formando un conglomerado antes de pasar a la siguiente posición, en esta última posición el pistón empuja al conglomerado a través del disco hasta el cuerpo de la cápsula.⁵²

⁵¹ Cfr Aulton p. 453-454, Banker p.406-407, Remington p.1029

⁵² *Ibid*

6.4 DESCRIPCIÓN DEL FÁRMACO⁵³

Propiedades fisicoquímicas

- ◆ Descripción: Cristales ortorrómbicos, rectangulares incoloros, con un ligero olor característico, sabor amargo.

- ◆ Peso molecular: 146.15

- ◆ Punto de fusión: 69-73°C

- ◆ Punto de ebullición: 298°C

- ◆ Densidad: 0.935g/cm³ (20°C)

- ◆ Solubilidad Ligeramente soluble en agua (1g en 400mL de agua fría o en 50mL de agua hirviendo), soluble 1/10 en alcohol al 90%, éter, cloroformo y soluciones alcalinas.

- ◆ Incompatibilidades: Agentes oxidantes fuertes, Ácidos fuertes y Bases Fuertes.

⁵³ The Merck Index p.2628

7. DESARROLLO EXPERIMENTAL

7.1 EQUIPO

-Balanza analítica Explorer Pro Ohaus EP214C

No de Inventario: 2131760

-Balanza eléctrica Digital Mettler PK36

No de Serie: 840660

No de Inventario: 833537

-Balanza Mettler Toledo PB 303-S

No de Serie 1122280616

No de Inventario: 2121740

-Cámara climática KBF Binder

No de Inventario: 2197031

-Desintegrador Elecsa DSE30

No de Inventario: 826385

-Determinador de densidad compactada Erweka Sum 22

No de Serie: 107152125c

No de Inventario: 1915195

-Encapsuladora Dott Bonapace B/B-3/S Con formato del No 1.

No de Serie: 30381/M

No de Inventario: 565072.

-Espectrofotómetro U.V 1201S Shidmazú

No de Serie: 6100675

-Flujómetro Erweka GDT

No de Serie: 43657

No de Inventario: 580362

-Horno Blue SW-TA

-Mezclador de pantalón ERWEKA AR400

-Molino de Cuchillas Ika MF10 basic

Con rejilla de acero 2939200 MF-Sleb 1.0mm

-Tamizadora Tyler Ro-Tap

No de Serie: 20875

No de Inventario: 138143

7.2 MATERIAL

- Agitadores magnéticos
- Anillo metálico
- Cámara de U.V
- Capilares
- Celda de cuarzo
- Cromatofolios AL TLC 20x20cm. Sílica gel 60 F₂₅₄ Merck HX612218
- Cronómetro
- Embudos de filtración rápida tallo corto
- Espátula cromo-níquel
- Frascos viales de vidrio con tapón de hule
- Juego de tamices Tyler
- Matraces Erlenmeyer de 250 mL
- Papel filtro Whatman No.42
- Parrilla de calentamiento
- Pipetas graduadas de 1, 5 y 10 mL
- Pipetas volumétricas de 3, 4 y 5 mL
- Probetas graduadas de 1, 5 y 10 mL
- Propipetas
- Soporte universal
- Tarjeta para barrido espectrofotométrico
- Termómetro
- Vasos de precipitados de 50 mL y 250 mL
- Vernier
- Vidrio de reloj

7.3 REACTIVOS

- Ácido Clorhídrico R.A
- Ácido Acético R.A
- Agua destilada
- Cloroformo R.A
- Etanol absoluto
- Hidróxido de Sodio
- Peróxido de Hidrógeno al 30%

7.4 MATERIAS PRIMAS

- Ácido esteárico
- Aerosil 200
- Almidón de maíz
- Avicel pH 101
- Avicel pH 102
- Cápsulas del No 1 cabeza y cuerpo blanco opacas. Capsugel Lote No: 702233281
- Croscarmelosa Sódica
- Sorbitol en polvo
- Sulfato de Calcio

7.5 PREFORMULACIÓN¹

¹ Cfr Liberman Vol 1 p.12-13, FEUM Tomo I p.537.

Descripción. Cristales transparentes con olor aromático característico.

Se realizó una descripción del fármaco reportando su olor, color y forma.

Solubilidad. Ligeramente soluble en agua, soluble 1/10 en alcohol al 90%, éter y cloroformo.

Se colocaron aproximadamente 100 mg de la muestra en vasos de precipitado, adicionando poco a poco y con agitación continua, porciones del disolvente a evaluar.

7.5.1 Caracterización del principio activo

NOTA: Las cantidades empleadas para realizar la caracterización del principio activo fueron menores a las indicadas en la Farmacopea Nacional de los Estados Unidos Mexicanos, debido al costo del fármaco y la limitada disponibilidad del mismo.

Distribución de tamaño de partícula²

1. Se verificó que los tamices estuvieran limpios y secos.
2. Se pesó cada uno por separado incluyendo la base; y se registró el peso exacto (P_1)
3. Se colocaron en forma ascendente los tamices comenzando por la base, tamiz malla 150, 100, 80, 60, 40, 20 y tapa; y se montaron sobre el equipo Rotap.
5. Se pesaron aproximadamente 10.0 g de la muestra (m)
6. Se depositó la muestra sobre el tamiz malla 20.
7. Se dejó operar el equipo Rotap durante 5 minutos, posteriormente se pesó cada tamiz lo más exacto posible (P_2) y se determinó la cantidad de muestra retenida en cada tamiz en g y % retenido empleando la siguiente fórmula:

$$\% \text{Retenido} = (P_2 - P_1) / m \times 100$$

² Cfr Alpizar p.28-29, FEUM Tomo I p.542-543.

8. También se determinó el diámetro promedio aritmético, el diámetro promedio geométrico mediante el cálculo de frecuencia acumulada y apertura de malla de los tamices.³

$$\text{Diámetro aritmético} = \frac{\sum Nd}{\sum N}$$

Donde N es la cantidad de muestra retenida y d el corte de malla.

Tabla No. 1 Clasificación del tamaño de partícula⁴

No.malla	Abertura (mm)	Abertura (μm)	Descripción USP
2	9.52	9520	Muy grueso
3.5	5.66	5660	
4	4.76	4760	
8	2.38	2380	
10	2.00	2000	
20	0.84	840	Grueso
30	0.59	590	
40	0.42	420	Moderadamente grueso
50	0.297	297	
60	0.250	250	
70	0.210	210	Finos
80	0.177	177	
100	0.149	149	Muy finos
120	0.125	125	
200	0.074	74	
230	0.063	63	
270	0.053	53	
325	0.044	44	
400	0.037	37	

Densidad aparente⁵

- 1) Se verificó que el material estuviera limpio y perfectamente seco.
- 2) Se pesó una probeta vacía de 10 mL (P₁)

³ Sinko p.533-536.

⁴ Alpizar p.25.

⁵ Alpizar p.28, USP p.2739

- 3) Se colocó el embudo sobre la probeta y se adicionó la cantidad necesaria de principio activo para llegar a un nivel aproximadamente de 5 mL; se anotó el volumen correspondiente. (V)
- 4) Se pesó la probeta con la muestra de principio activo (P_2) y se registró el peso exacto, la prueba se realizó por triplicado.
- 5) Se realizó el cálculo de densidad aparente empleando la siguiente fórmula:

$$\text{Densidad aparente} = (P_2 - P_1) / V$$

Densidad compactada.⁶

- 1) Las probetas utilizadas en la determinación de densidad aparente se llevaron al determinador de densidad compactada.
- 2) Se colocaron adecuadamente y se activó el equipo durante 1 minuto.
- 3) Posteriormente se anotaron los datos en el registro correspondiente, la prueba se realizó por triplicado.
- 4) Se realizó el cálculo de densidad compactada empleando la siguiente fórmula:

$$\text{Densidad compactada} = (P_2 - P_1) / V \text{ final}$$

% de Compresibilidad⁷

- 1) El porcentaje de compresibilidad se calculó con los resultados obtenidos de las densidades aparente y compactada, utilizando la siguiente fórmula:

$$\% \text{ de Compresibilidad} = \frac{\text{Densidad compactada} - \text{Densidad aparente}}{\text{Densidad compactada}} \times 100$$

- 2) Se interpretó el valor obtenido de acuerdo al siguiente cuadro:

⁶ *Ibid.*

⁷ *Ibid* p. 2380

Tabla No. 2 Interpretación del % de compresibilidad⁸

% Compresibilidad	Tipo de Flujo
5-15	Excelente
12-16	Bueno
18-21	Regular
23-25	Pobre
33-38	Muy Pobre
>40	Pésimo

Velocidad de flujo⁹

- 1) Se verificó que el material estuviera limpio y perfectamente seco.
- 2) Se verificó que el flujómetro se encontrara limpio y funcionando adecuadamente.
- 3) Se pesó una muestra aproximadamente de 5.0 g, anotando el dato exacto en el registro correspondiente.
- 4) Se colocó la muestra en el la tolva del flujómetro y el vaso de precipitados de 250 mL a la salida del mismo.
- 5) Se adicionó al mismo tiempo el cronómetro y el flujómetro; en cuanto terminó de caer la muestra se detuvo simultáneamente el equipo y el cronómetro.
- 6) Se tomó y registró el tiempo. La prueba se realizó por triplicado.
- 7) Se realizó el cálculo de velocidad de flujo empleando la siguiente fórmula:

$$\text{Velocidad de flujo} = \text{masa} / \text{tiempo}$$

Ángulo de reposo¹⁰

- 1) Se verificó que el material estuviera limpio y perfectamente seco
- 2) Se colocó el embudo en el anillo del soporte universal, ajustando a una altura aproximadamente de 10 cm sobre el nivel de la mesa hasta la salida del embudo.

⁸ Alpizar p.29.

⁹ *Ibid*

¹⁰ *Ibid*

- 3) Se colocó una hoja sobre la mesa debajo de la salida del embudo.
- 4) Se pesó una muestra aproximadamente de 5.0 g, anotando el peso exacto.
- 5) Se tapó la salida del embudo con un pedacito de papel y se vertió la muestra en el embudo.
- 6) Se destapó la salida del embudo y una vez hecho el montículo de muestra sobre el papel, con ayuda de un vernier se midió la altura y el diámetro del mismo.
- 7) Se determinó el ángulo de reposo de acuerdo a la siguiente fórmula:

$$\text{Ángulo de reposo} = \text{Tang}^{-1}(\text{altura/radio})$$

- 8) Se interpretó el resultado obtenido de acuerdo al siguiente cuadro:

*Tabla No. 3 Interpretación del ángulo de reposo*¹¹

Ángulo de reposo	Tipo de Flujo
<25	Excelente
25-30	Bueno
30-40	Regular
>40	Pobre

7.5.2 Molienda del principio activo¹²

- 1) Se verificó que el material estuviera limpio y perfectamente seco.
- 2) Se verificó que el molino de cuchillas se encontrara limpio y funcionando adecuadamente y se le colocó una rejilla metálica de 1 mm de abertura.
- 3) Se pesó una muestra de principio activo, anotando el dato exacto en el registro correspondiente.
- 4) Se colocó la muestra en el la tolva del molino y una bolsa de plástico se sujetó a la salida del mismo.
- 5) Se adicionó la muestra; y se operó el equipo en la velocidad mínima.

¹¹ *Ibid*

¹² Liberman Vol II p.110-117

7.5.3 Estabilidad del principio activo¹³

- 1) Se verificó que el material estuviera perfectamente limpio y seco.
- 2) Se identificó un vial como fotólisis y los demás se cubrieron con papel aluminio y fueron identificados como: Hidrólisis ácida, Hidrólisis básica y Oxidación.
- 3) Se colocaron 100 mg del principio activo en cada vial.

Tabla No. 4 Evaluación de estabilidad intrínseca del fármaco

Vial	Condiciones
Fotólisis	Luz solar (principio activo en estado sólido)
Hidrólisis ácida	1 mL de HCl 1N
Hidrólisis básica	1 mL de NaOH 1N
Oxidación	1 mL de H ₂ O ₂ al 30%

4) El vial identificado como fotólisis se colocó en un lugar donde recibiera la luz solar (cerca de una ventana), el resto se colocó en una cámara climática a 40°C sellados y se evaluaron los cambios físicos visualmente y los químicos mediante monitoreo en Cromatografía en Capa Fina (CCF) por lo menos cada 5 días durante 30 días, comparando con un estándar de C₉H₆O₂.

Fase estacionaria: Cromatofolios AL TLC 20x20cm. Sílica gel 60 F₂₅₄ Merck HX612218

Fase móvil: Cloroformo- Ácido acético-Agua (4:1:1)¹⁴

Tiempo de saturación de: 20 minutos

Revelador: Lámpara de U.V.

¹³ Liberman Vol I p. 45-46

¹⁴ Vanhaelen-Fastré p. 398

7.5.4 Compatibilidad del principio activo con excipientes¹⁵

- 1) Se verificó que el material estuviera perfectamente limpio y seco.
- 2) Se colocaron en los frascos viales (con tapón de hule cubiertos con papel aluminio) el principio activo con cada uno de los excipientes seleccionados en las proporciones indicadas en la siguiente tabla:

Tabla No. 5. Evaluación de compatibilidad con excipientes

Interacción	Relación*
C ₉ H ₆ O ₂ + Avicel pH 101	1:1
C ₉ H ₆ O ₂ + Avicel pH 102	1:1
C ₉ H ₆ O ₂ + Gelatina	1:1
C ₉ H ₆ O ₂ + Almidón de maíz	1:1
C ₉ H ₆ O ₂ + Aerosil 200	8:2
C ₉ H ₆ O ₂ + Sulfato de Calcio	1:1
C ₉ H ₆ O ₂ + Sorbitol	1:1
C ₉ H ₆ O ₂ + Croscarmelosa sódica	8:2
C ₉ H ₆ O ₂ + Ácido esteárico	8:2

*Relación 1:1 para diluentes

*Relación 8:2 para lubricantes, deslizantes y desintegrantes.

- 4) Se colocaron todos los viales en una cámara climática a 40°C sellados y se evaluaron de acuerdo a los criterios establecidos para la evaluación de la estabilidad del principio activo.

7.5.4.1 Estudios de calorimetría¹⁶

Se realizaron los estudios de calorimetría del principio activo de los 2 proveedores así como sus mezclas (1:1) con las materias primas de la formulación final (Almidón de maíz y Aerosil 200) con el fin de comprobar la nula interacción entre ellos.

¹⁵ Liberman Vol 1 p.47-48

¹⁶ *Ibid* p. 50-51.

7.6 FORMULACIÓN

Especificaciones: Cápsula de gelatina dura conteniendo 300 mg de $C_9H_6O_2$ con un contenido promedio de 500 mg.

7.6.1 Selección del diluyente

Se probaron 3 diluyentes y un deslizante para realizar las pruebas de formulación que se realizaron de acuerdo al procedimiento de manufactura I.

Tabla No. 6 Formulación A para 5 g:

Formulación A		
Componente	Cantidad (g)	%
$C_9H_6O_2$ molido	3	60
Almidón de maíz	1.975	39.5
Aerosil 200	0.025	0.5

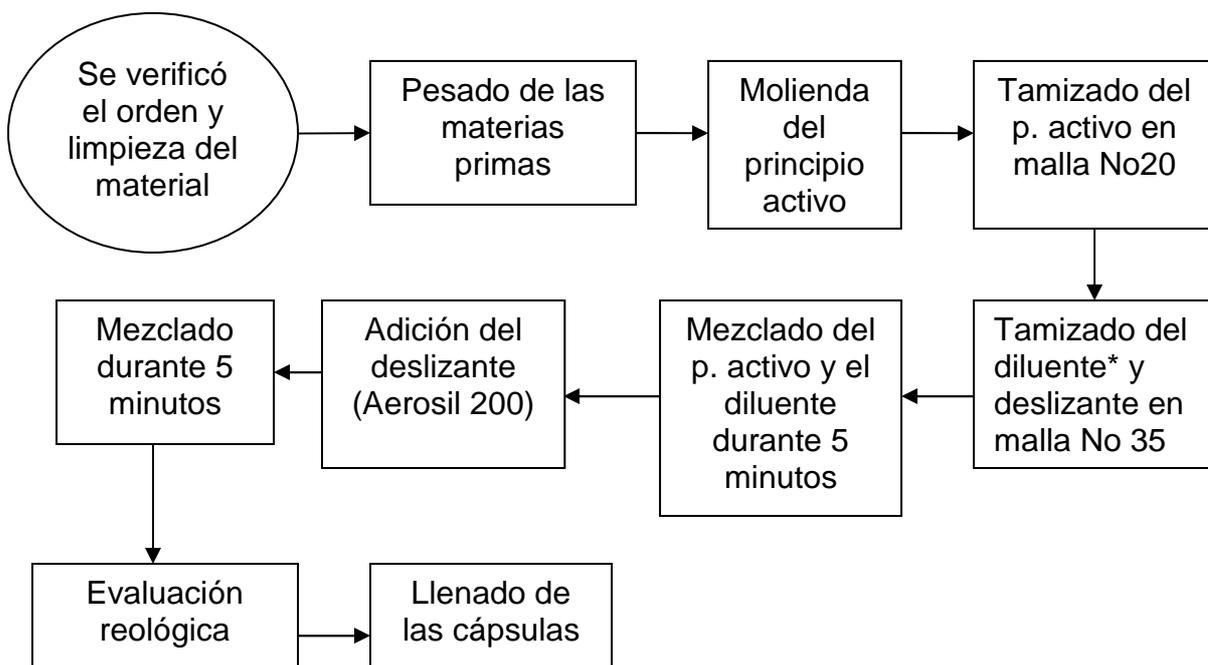
Tabla No. 7 Formulación B para 5 g:

Formulación B		
Componente	Cantidad (g)	%
$C_9H_6O_2$ molido	3	60
Avicel pH 102	1.975	39.5
Aerosil 200	0.025	0.5

Tabla No. 8 Formulación C para 5 g:

Formulación C		
Componente	Cantidad (g)	%
$C_9H_6O_2$ molido	3	60
Sorbitol	1.975	39.5
Aerosil200	0.025	0.5

Procedimiento de manufactura I:



* Almidón de maíz, Avicel pH 102 o Sorbitol de acuerdo a la formulación.

7.6.2 Proceso de fabricación de la formulación tentativa

Con base a los resultados de peso promedio, evaluación reológica y costos, se eligió la formulación **A**, ajustándola a las siguientes cantidades:

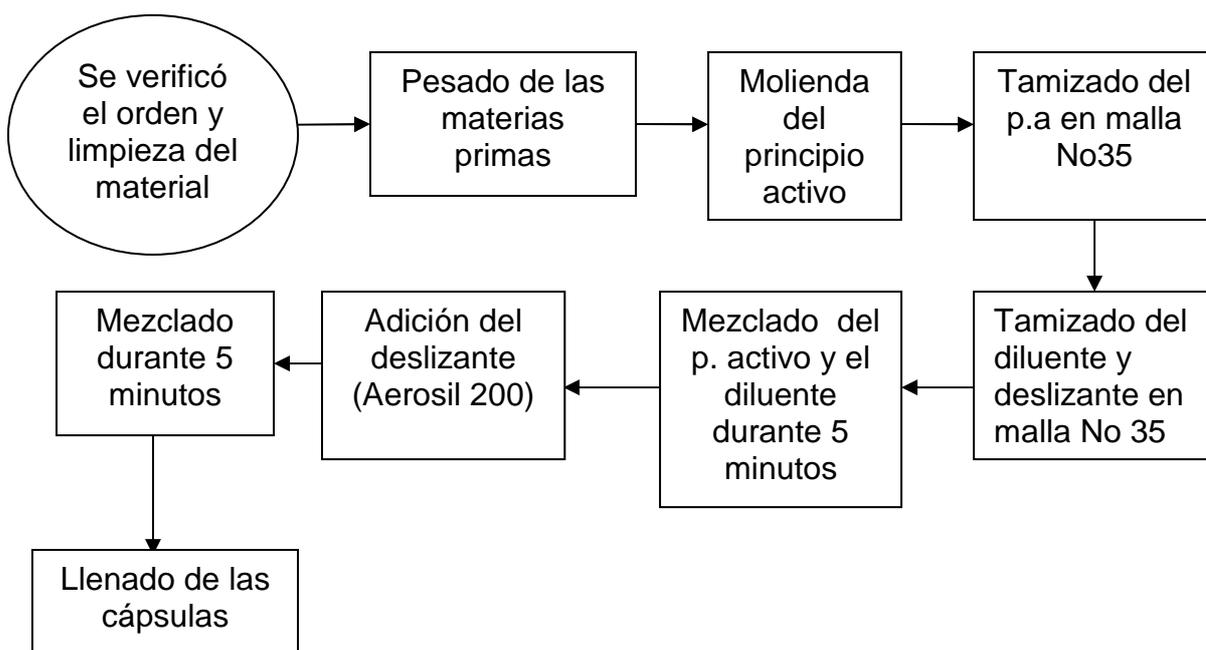
Peso promedio: 417 mg

Dosis. 300 mg

Tabla No. 9 Primer ajuste de la formulación A. Cantidad por cápsula

Formulación α		
Componente	Cantidad (mg)	%
C ₉ H ₆ O ₂ molido	300	71.94
Almidón de maíz	114.915	27.55
Aerosil 200	2.085	0.5
Cápsula No. 1 (cabeza y cuerpo blanco opaco)	1 pza	-----

Procedimiento de manufactura II:



Debido a que el contenido promedio obtenido de las cápsulas llenadas con la formulación α era menor al esperado, se decidió agregar un exceso de principio activo a la formulación para asegurar el contenido de la dosis (300 mg).

7.6.3 Llenado de la formulación definitiva

Formulación ajustada a 417mg de contenido en polvo:

Tabla No. 10 Formulación definitiva

Formulación β		
Componente	Cantidad unitaria (mg)	%
C ₉ H ₆ O ₂ molido	305	73.1
Almidón de maíz	109.915	26.4
Aerosil 200	2.085	0.5
Cápsula No. 1 (cabeza y cuerpo blanco opaco)	1 pza	-----

Se realizó el llenado de acuerdo al procedimiento de manufactura II. Posteriormente se llenó la plantilla completa de la encapsuladora (150 cápsulas) y se verificó la reproducibilidad de los datos obtenidos a pequeña escala empleando el mismo procedimiento.

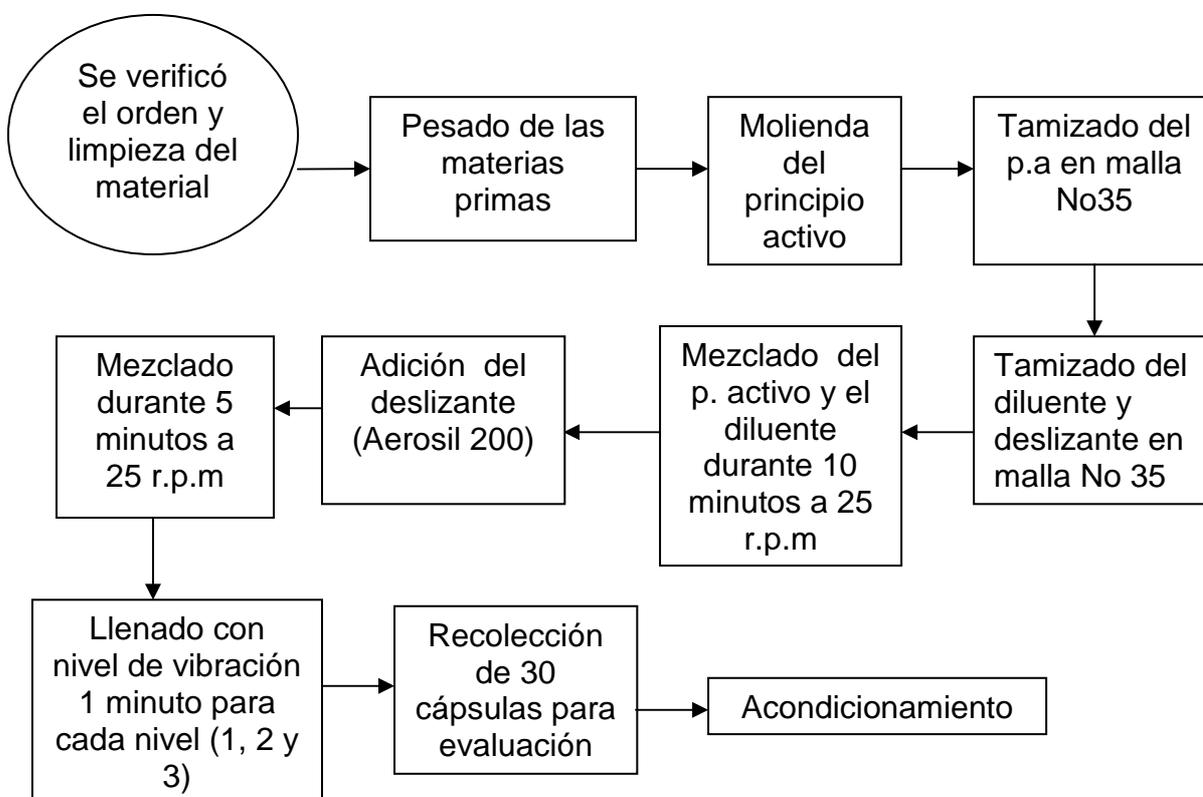
7.6.4 Escalamiento del llenado de la formulación definitiva

Debido a que la formulación que contenía almidón de maíz como diluyente reportó propiedades de flujo excelentes, el mayor contenido promedio y menor costo, se procedió a realizar el escalamiento del llenado manual empleando la formulación β para un lote de 1000 cápsulas (aproximadamente 437.850 g), empleando el siguiente proceso de manufactura:

Peso promedio: 417 mg

Dosis: 300 mg

Proceso de manufactura III:



7.7 ESTUDIO PREELIMINAR DE ESTABILIDAD

Este estudio se llevó a cabo de acuerdo a lo establecido en la NOM-073-SSA1-2005; empleando cuatro lotes piloto (300 cápsulas por lote*):

Lote 1: C₉H₆O₂ Proveedor 1

Lote 2: C₉H₆O₂ Proveedor 1

Lote 3: C₉H₆O₂ Proveedor 1

Lote 4: C₉H₆O₂ Proveedor 2

Todos los lotes se fabricaron de acuerdo a la última formulación y proceso de manufactura descritos anteriormente (formulación β -procedimiento III p.36-37)

Envase primario: tarro de polietileno color blanco opaco con tapa de rosca color blanco opaca, de 3.7cm de diámetro con capacidad para 50 mL. Se colocaron 30 cápsulas por tarro.

El método analítico empleado para la cuantificación del fármaco, es espectrofotométrico U.V-Visible. Éste método fue desarrollado y validado por otros miembros del grupo de trabajo, los resultados del desarrollo y validación del mismo aparecen en la tesis de Miriam del Carmen Cruz Mendiola.¹⁷

Tabla No. 12 Condiciones para el estudio preeliminar de estabilidad

CONDICIONES DE ALMACENAMIENTO	MUESTREO	PARÁMETROS A EVALUAR
40°C±5°C Humedad relativa 75%±5%	Inicial, 30, 60 y 90 días	Descripción física de la cápsula y contenido, identificación mediante barrido y comparación con estándar, valoración método espectrofotométrico U.V-Visible .
30°C±5°C Humedad Relativa Ambiente	Inicial, 30, 60 y 90 días	

** Mismo lote de mezclado, sub lote de llenado ya que la capacidad máxima de la encapsuladora es de 150 cápsulas.*

¹⁷ Cruz Mendiola

8. RESULTADOS

8.1 PREFORMULACIÓN

Descripción. Cristales transparentes con olor característico.

Solubilidad. Totalmente soluble en éter (100 mg en 1.6 mL), cloroformo (100 mg en 1.5 mL) y etanol absoluto (100 mg en 1.6 mL), ligeramente soluble en agua (100 mg en 44 mL de agua fría) y (100 mg en 8.3 mL de agua hirviendo).

8.1.1 Caracterización del principio activo

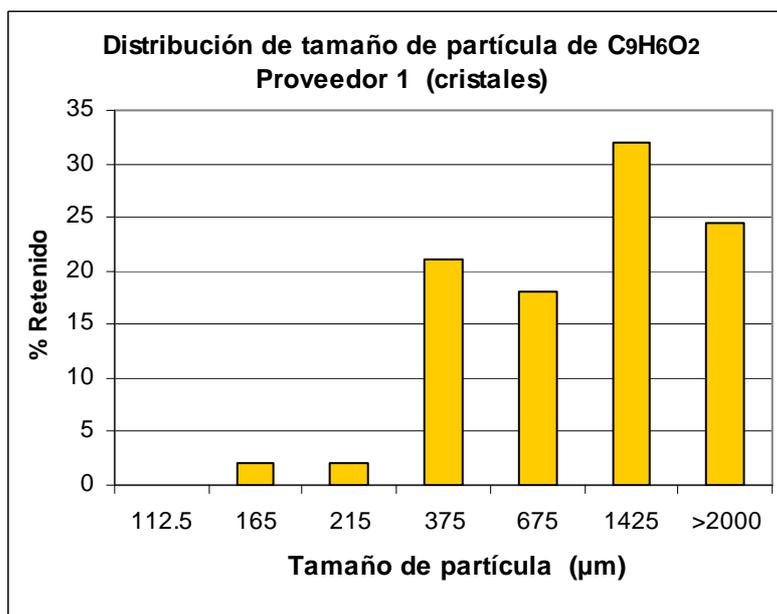
Muestra 10.015 g de C₉H₆O₂ Proveedor 1 (cristales)

Tabla No. 13 Determinación de tamaño de partícula para el principio activo.

Tamiz No	Apertura de la malla (µm)	Peso de la muestra retenida (g)	% Retenido
10	2000	2.4	24.5
20	850	3.2	32
35	500	1.8	18
60	250	2.1	21
80	180	0.2	2
100	150	0.2	2
200	75	0	0
Base		0	0

Corte de Malla	Tamaño de partícula (µm)	% Retenido
100/200	112.5	0
80/100	165	2
60/80	215	2
35/60	375	21
20/35	675	18
10/20	1425	32
	>2000	24.5

GRÁFICA No. 1 Distribución de tamaño de partícula. C₉H₆O₂ Proveedor1 (cristales)



La moda del tamaño de partícula del principio activo es de 1425 µm; este valor de acuerdo a la clasificación de la USP indica que se trata de un polvo muy grueso. El diámetro promedio geométrico calculado fue de 1100 µm con una desviación estándar de 670 µm.

Tabla No. 14 Velocidad de flujo del principio activo

Peso de La muestra (g)	Tiempo (s)	Velocidad de flujo (g/s)
9.29	5	1.858
7.588	4	1.897
7.077	4	1.926
Promedio		1.894

Densidad

Tabla No. 15 Densidad aparente del principio activo

Peso de la muestra (g)	Volumen (mL)	Densidad aparente (g/mL)
4.98	6.4	0.778
4.998	6.6	0.757
3.866	5	0.773
Promedio		0.7693

Tabla No. 16 Densidad compactada para el principio activo

Peso de la muestra (g)	Volumen (mL)	Densidad aparente (g/mL)
4.98	5.8	0.858
4.998	5.8	0.861
3.866	4.8	0.805
Promedio		0.8413

El % de compresibilidad calculado fue de 8.5 lo que representa que el polvo tiene características de flujo excelente

Tabla No. 17 Ángulo de reposo para el principio activo

Altura (cm)	Radio (cm)	Ángulo de reposo
0.7	3.5	11.31
0.5	2.95	9.62
0.6	2.6	12.99
Promedio		11.31

El ángulo de reposo promedio fue de 11.31 lo que representa que el polvo tiene características de flujo excelente.

Principio activo molido

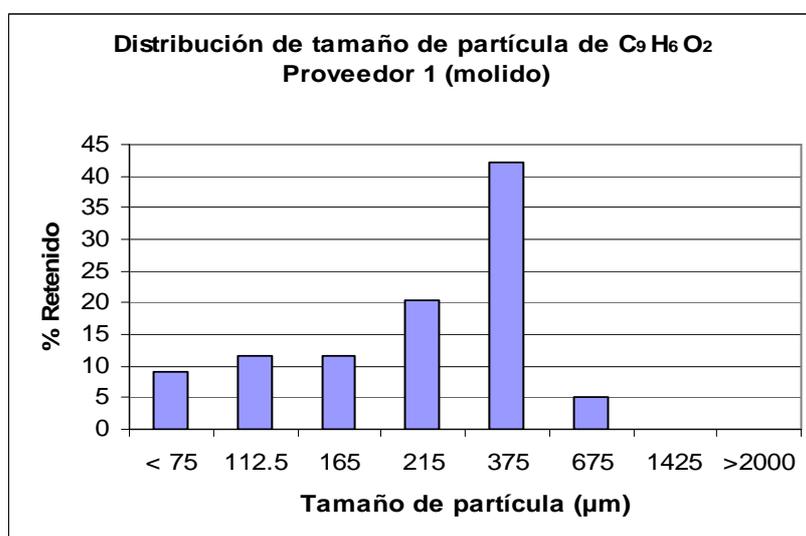
Muestra. 7.804 g de C₉H₆O₂ Proveedor 1 (molido 1mm)

Tabla No. 18 Determinación de tamaño de partícula del principio activo molido.

Tamiz No	Apertura de malla (µm)	Peso de la muestra retenida(g)	% Retenido
10	2000	0	0
20	850	0	0
35	500	0.4	5.1
60	250	3.3	42.3
80	180	1.6	20.5
100	150	0.9	11.5
200	75	0.9	11.53
Base		0.7	9

Corte de Malla	Tamaño de partícula (µm)	% Retenido
	< 75	9
100/200	112.5	11.53
80/100	165	11.5
60/80	215	20.5
35/60	375	42.3
20/35	675	5.1
10/20	1425	0
	>2000	0

GRÁFICA No.2 Distribución de tamaño de partícula. $C_9H_6O_2$ Proveedor 1(molido)



La moda del tamaño de partícula del principio activo es de 375 µm; el diámetro promedio aritmético calculado fue de 279.39 µm, estos valores de acuerdo a la clasificación de la USP indican que se trata de un polvo fino. El diámetro promedio geométrico calculado fue de 240 µm con una desviación estándar de 160 µm.

Tabla No. 19 Velocidad de flujo del principio activo molido

Peso de la muestra (g)	Tiempo (s)	Velocidad de flujo (g/s)
2.162	1	2.162
2.814	1	2.814
2.401	1	2.401
Promedio		2.459

Densidad

Tabla No. 20 Densidad aparente del principio activo molido

Peso de la muestra (g)	Volumen (mL)	Densidad aparente (g/mL)
2.789	4.8	0.581
2.316	4.6	0.503
2.377	4.4	0.540
Promedio		0.541

Tabla No. 21 Densidad compactada del principio activo molido

Peso de la muestra (g)	Volumen (mL)	Densidad aparente (g/mL)
2.789	4	0.697
2.316	3.6	0.643
2.377	3.6	0.660
Promedio		0.666

El % de compresibilidad calculado fue de 18.7 lo que representa que el polvo tiene características de flujo regular.

Tabla No. 22 Ángulo de reposo del principio activo molido

Altura (cm)	Radio (cm)	Ángulo de reposo
0.4	1.85	12.2
0.6	2.15	15.6
0.5	2.3	12.3
Promedio		13.4

El ángulo de reposo fue de 13.4 lo que representa que el polvo tiene características de flujo excelente.

8.1.2 Estabilidad del principio activo

Tabla No. 23 Resultados de la prueba de estabilidad intrínseca del principio activo

Vial	Interacción	Cambio		Dictamen
		Físico	Químico	
Fotólisis	Luz Solar	+	+	Inestable
Hidrólisis ácida	HCl 1N	-	-	Estable
Hidrólisis básica	NaOH 1N	+	+	Inestable
Oxidación	H ₂ O ₂ 30%	+	+	Inestable

(+) = cambio (-) = sin cambio

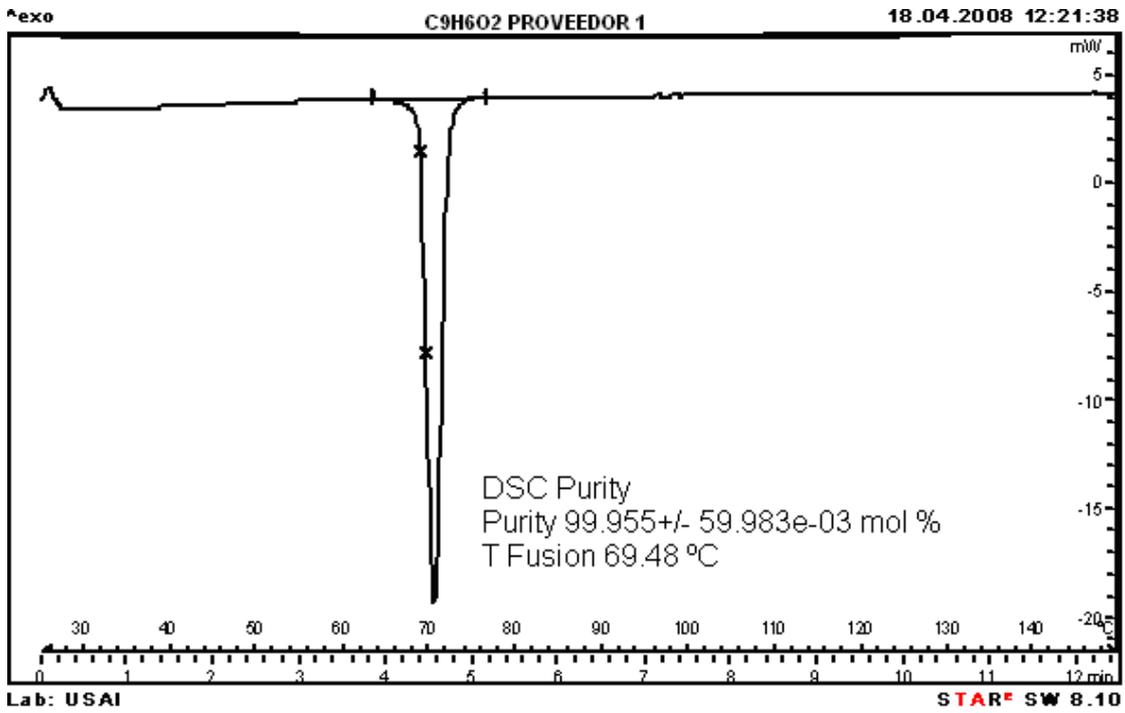
8.1.3 Compatibilidad del principio activo con excipientes

Tabla No. 24 Resultados de la prueba de compatibilidad con excipientes

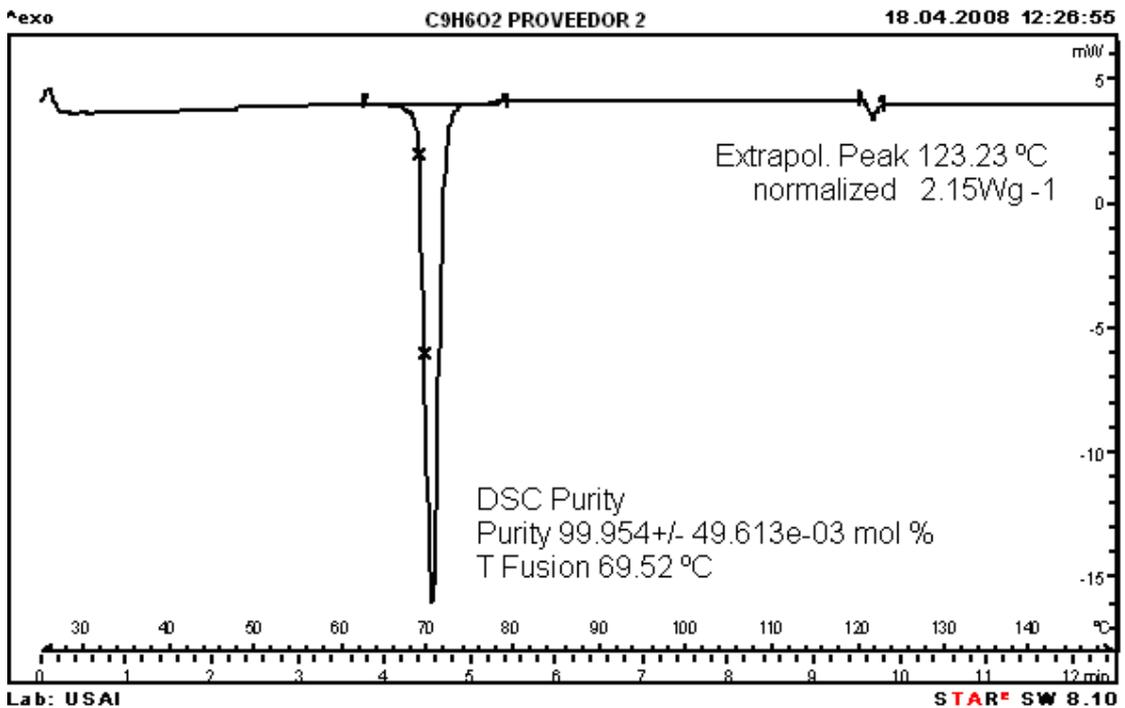
Excipiente	Relación	Cambio		Dictamen
		Físico	Químico	
Avicel pH 101	1:1	-	-	Estable
Avicel pH 102	1:1	-	-	Estable
Gelatina	1:1	-	-	Estable
Almidón de maíz	1:1	-	-	Estable
Aerosil 200	8:2	-	-	Estable
Sulfato de Calcio	1:1	-	-	Estable
Sorbitol	1:1	-	-	Estable
Croscarmelosa sódica	8:2	-	-	Estable
Ácido esteárico	8:2	-	-	Estable

8.1.3.1 Estudios de Calorimetría

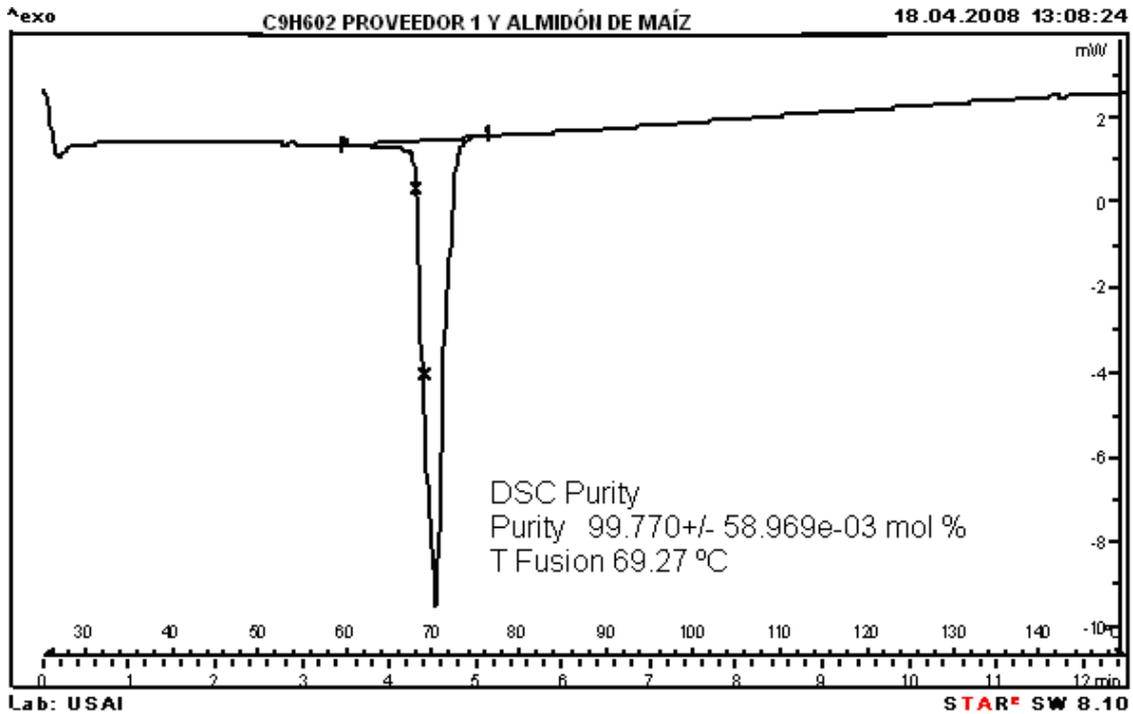
GRÁFICA No. 3 Estudio de calorimetría $C_9H_6O_2$ Proveedor 1 (cristales)



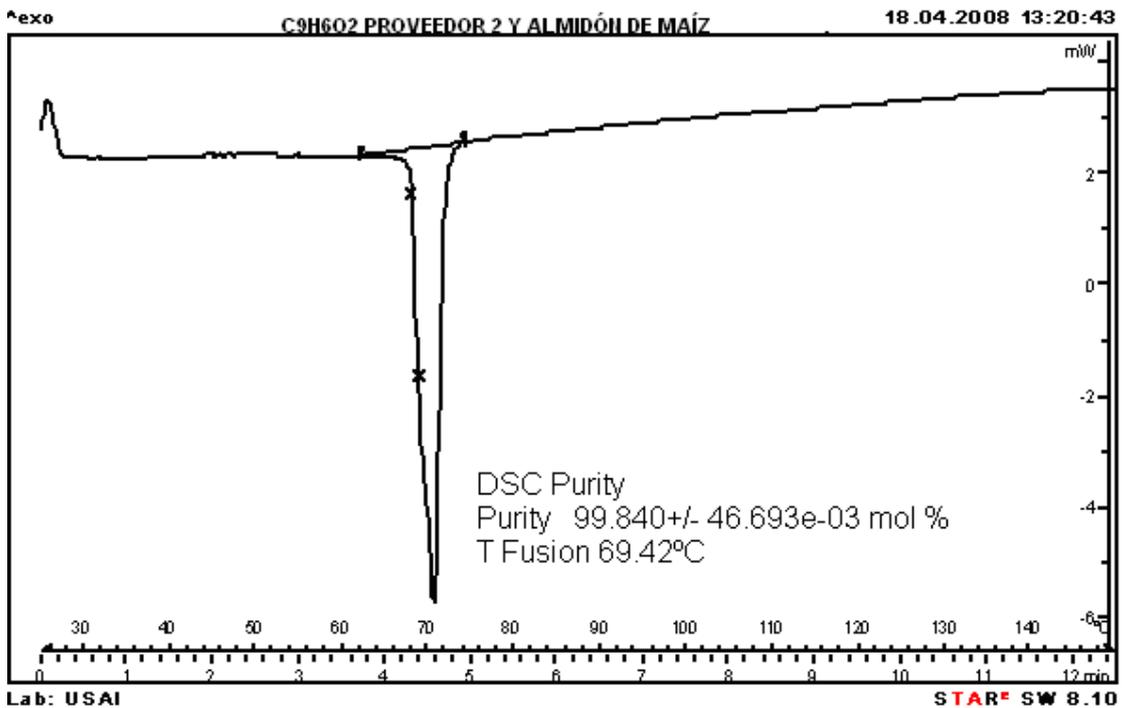
GRÁFICA No. 4 Estudio de calorimetría $C_9H_6O_2$ Proveedor 2 (cristales)



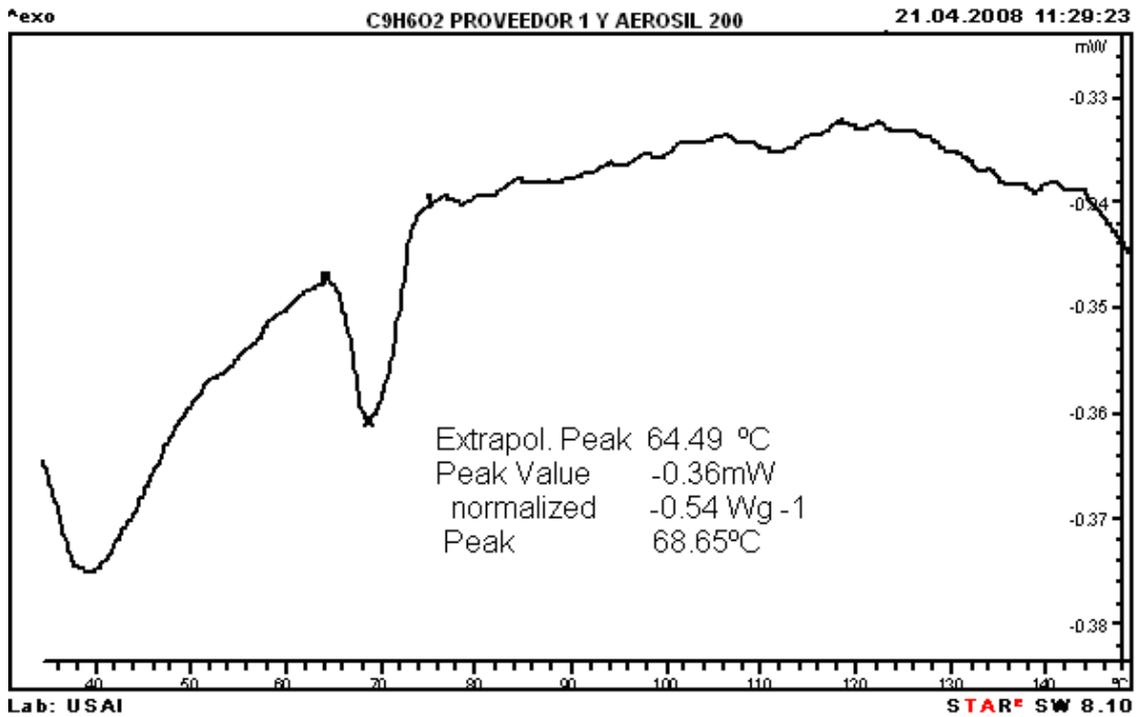
GRÁFICA No. 5 Estudio de calorimetría $C_9H_6O_2$ Proveedor 1 (cristales) y Almidón de maíz



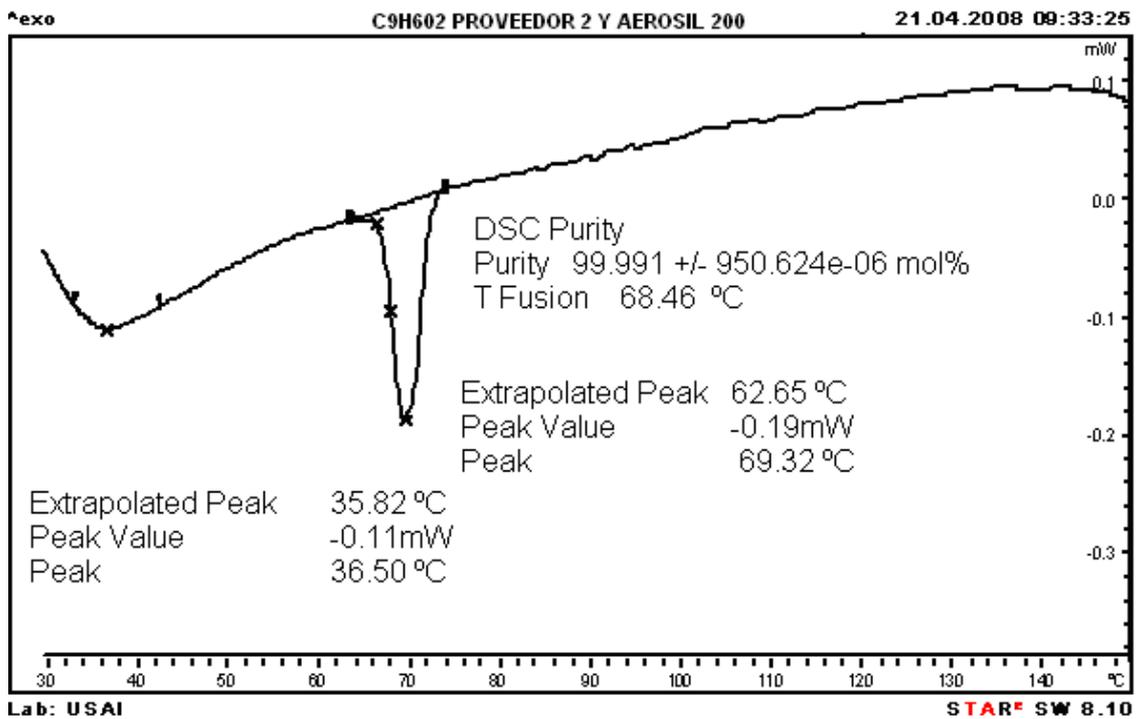
GRÁFICA No. 6 Estudio de calorimetría $C_9H_6O_2$ Proveedor 2 (cristales) y Almidón de maíz



GRÁFICA No. 7 Estudio de calorimetría $C_9H_6O_2$ Proveedor 1 (cristales) y Aerosil 200



GRÁFICA No. 8 Estudio de calorimetría $C_9H_6O_2$ Proveedor 2 (cristales) y Aerosil 200



INTERPRETACIÓN:

La Calorimetría Diferencial de Barrido es un método de análisis térmico que evalúa cambios físicos del analito en este caso el $C_9H_6O_2$ en función a reacciones endotérmicas como lo es la temperatura de fusión que nos da un parámetro de identidad y pureza del principio activo a evaluar, al tener una mezcla física del excipiente a evaluar con el principio activo podemos monitorear si existe alguna interacción entre ellos ya que la temperatura de fusión y por lo tanto la pureza se verían afectadas.

Por ejemplo al comparar la Gráfica No. 2 que muestra el termograma obtenido al correr la muestra del principio activo del proveedor 1 y la Gráfica No. 8 que muestra el termograma obtenido de la mezcla del principio activo con el Aerosil 200, se observa resolución del termograma es diferente debido a que el Aerosil 200 es un material muy voluminoso y fino por lo que presenta más transiciones, sin embargo los valores obtenidos de temperatura de fusión varían en un rango menor a $2^{\circ}C$ (de $69.52^{\circ}C$ a $68.48^{\circ}C$) lo que no afecta de manera significativa la pureza del principio activo (99.95-99.99) por lo que se concluye que no existe interacción entre ellos.

8.2 FORMULACIÓN

8.2.1 SELECCIÓN DE DILUENTE

*Evaluación reológica. (Resultados promedio de 3 determinaciones)

Tabla No. 25 Reología de las formulaciones de prueba

Prueba	Formulación		
	A	B	C
Densidad aparente (g/mL)	0.739	0.492	0.659
Densidad compactada (g/mL)	0.823	0.541	0.722
% de Compresibilidad	10.2	9.05	8.72
Velocidad de flujo (g/s)	2.066	2.523	4.91
Ángulo de reposo	10.6	23	20.9

Tabla No. 26 Resultados de la prueba de llenado para las formulaciones propuestas

	FORMULACIÓN		
	A	B	C
Cápsula llena (g)	0.4935	0.378	0.442
Cápsula vacía(g)	0.0763	0.706	0.0747
Contenido de polvo(g)	0.417	0.302	0.367

Debido a los resultados de densidad aparente y compactada, propiedades de flujo excelentes, costo de los excipientes, y la obtención del mayor peso en cuanto al contenido de polvo se decidió trabajar con la formulación A, ya que la formulación B dificultaría el aseguramiento de la dosis del principio activo (300 mg) ya que el contenido promedio obtenido (302 mg) es muy cercano a la dosis requerida, y aunque la Formulación C muestra mejores valores de % de compresibilidad y velocidad de flujo, las propiedades reológicas de la formulación A son excelentes además de que el costo del excipiente se reduce en un 50% con respecto al seleccionado en la formulación C.

Formulación tentativa ajustada a 417 mg de contenido en polvo:

Formulación α		
Sustancia	Cantidad (mg)	%
C ₉ H ₆ O ₂ molido	300	71.94
Almidón de maíz	114.915	27.55
Aerosil 200	2.085	0.5
Cápsula No. 1 (cabeza y cuerpo blanco opaco)	1 pza	-----

8.2.2 Llenado de la formulación tentativa

Límite

Peso promedio esperado: 417 mg \pm 5% (396.15 mg-437.85 mg)

Tabla No. 27 Primer prueba de llenado de la formulación α

	LLENADO				
	1	2	3	4	5
Cápsula llena (g)	0.475	0.502	0.496	0.485	0.492
Cápsula vacía(g)	0.076	0.076	0.076	0.075	0.075
Contenido de polvo(mg)	398	426	420	409	417

Formulación ajustada a 417mg de contenido en polvo:

Formulación β		
Sustancia	Cantidad (mg)	%
C ₉ H ₆ O ₂ molido	305	73.14
Almidón de maíz	109.915	26.35
Aerosil 200	2.085	0.5
Cápsula No. 1 (cabeza y cuerpo blanco opaco)	1 pza	-----

8.2.3 Llenado de la formulación definitiva

Tabla No. 28 Llenado de formulación definitiva β

	Resultados
Cápsula llena (g)	0.484
Cápsula vacía(g)	0.075
Contenido de polvo(mg)	409

Tabla No. 29 Llenados de plantilla completa (150 cápsulas) con formulación definitiva β

	No DE LLENADOS		
	1	2	3
Cápsula llena (g)	0.4790	0.4975	0.4921
Cápsula vacía(g)	0.0753	0.0753	0.0758
Contenido de polvo(mg)	403.8	422	416

8.2.4 Escalamiento de llenado de la formulación definitiva

Tabla No. 30 Llenado del lote de 1000 cápsulas con formulación definitiva β

Cápsula llena (g)	0.4846
Cápsula vacía(g)	0.0742
Contenido de polvo(mg)	410.4

8.3 ESTUDIO PREELIMINAR DE ESTABILIDAD

LOTE 1. C₉H₆O₂ Proveedor 1

300 mg/ cápsula

Envase: Polietileno

Tiempo de análisis	Condición (T/HR)	Descripción *	Identificación**	Contenido promedio (mg)	Valoración (90-110%)
INICIAL	INICIAL	CUMPLE	CUMPLE	423.7	107.9%
30 DÍAS	40°C /75%	CUMPLE	CUMPLE	424.7	112.2%
30 DÍAS	30°C±5°C	CUMPLE	CUMPLE	418.8	110%
30 DÍAS	ANAQUEL	CUMPLE	CUMPLE	422.5	108%
60 DÍAS	40°C/75%	CUMPLE	CUMPLE	424.9	111.0%
60 DÍAS	30°C±5°C	CUMPLE	CUMPLE	415.9	105%
60 DÍAS	ANAQUEL	CUMPLE	CUMPLE	423.6	108.3%
90 DÍAS	40°C/75%	CUMPLE	CUMPLE	427.5	104.2%
90 DÍAS	30°C±5°C	CUMPLE	CUMPLE	420.1	110.2%
90 DÍAS	ANAQUEL	CUMPLE	CUMPLE	421.3	98.3%

*Cápsulas de gelatina dura de color blanco, conteniendo un polvo homogéneo de color blanco.

**Presenta máximos y mínimos a las mismas longitudes de onda que la sustancia de referencia en el barrido, $\lambda_{\text{máx}}$ 275 nm.

LOTE 2. C₉H₆O₂ Proveedor 1

300 mg/ cápsula

Envase: Polietileno

Tiempo de análisis	Condición (T/HR)	Descripción*	Identificación**	Contenido promedio (mg)	Valoración (90-110%)
INICIAL	INICIAL	CUMPLE	CUMPLE	420.6	106.4%
30 DÍAS	40°C/75%	CUMPLE	CUMPLE	424.6	114.9%
30 DÍAS	30°C±5°C	CUMPLE	CUMPLE	422.3	107.5%
30 DÍAS	ANAQUEL	CUMPLE	CUMPLE	415.1	106.4%
60 DÍAS	40°C/75%	CUMPLE	CUMPLE	421.1	108.4%
60 DÍAS	30°C±5°C	CUMPLE	CUMPLE	412.6	103.2%
60 DÍAS	ANAQUEL	CUMPLE	CUMPLE	413.4	108.2%
90 DÍAS	40°C/75%	CUMPLE	CUMPLE	420.7	106.2%
90 DÍAS	30°C±5°C	CUMPLE	CUMPLE	410.8	103.8%
90 DÍAS	ANAQUEL	CUMPLE	CUMPLE	400.2	101.4%

*Cápsulas de gelatina dura de color blanco, conteniendo un polvo homogéneo de color blanco.

**Presenta máximos y mínimos a las mismas longitudes de onda que la sustancia de referencia en el barrido, $\lambda_{\text{máx}}$ 275 nm.

LOTE 3. C₉H₆O₂ Proveedor 1

300 mg/ cápsula

Envase: Polietileno

Tiempo de análisis	Condición (T/HR)	Descripción	Identificación**	Contenido promedio (mg)	Valoración (90-110%)
INICIAL	INICIAL	CUMPLE	CUMPLE	415.15	106.1%
30 DÍAS	40°C/75%	CUMPLE	CUMPLE	414.8	110.9%
30 DÍAS	30°C±5°C	CUMPLE	CUMPLE	406.1	114.9%
30 DÍAS	ANAQUEL	CUMPLE	CUMPLE	403.6	105.7%
60 DÍAS	40°C/75%	CUMPLE	CUMPLE	414.6	110.4%
60 DÍAS	30°C±5°C	CUMPLE	CUMPLE	406.1	103.1%
60 DÍAS	ANAQUEL	CUMPLE	CUMPLE	413.4	108.1%
90 DÍAS	40°C/75%	CUMPLE	CUMPLE	415.8	103.8%
90 DÍAS	30°C±5°C	CUMPLE	CUMPLE	404.6	102.6%
90 DÍAS	ANAQUEL	CUMPLE	CUMPLE	406.1	96.9%

* Cápsulas de gelatina dura de color blanco, conteniendo un polvo homogéneo de color blanco.

**Presenta máximos y mínimos a las mismas longitudes de onda que la sustancia de referencia en el barrido, $\lambda_{\text{máx}}$ 275 nm.

LOTE 4. C₉H₆O₂ Proveedor 2

300 mg/ cápsula

Envase: Polietileno

Tiempo de análisis	Condición (T/HR)	Descripción*	Identificación**	Contenido promedio (mg)	Valoración (90-110%)
INICIAL	INICIAL	CUMPLE	CUMPLE	408.2	108.8%
30 DÍAS	40°C/75%	CUMPLE	CUMPLE	409.4	111.6%
30 DÍAS	30°C±5°C	CUMPLE	CUMPLE	409.5	102.9%
30 DÍAS	ANAQUEL	CUMPLE	CUMPLE	411.3	109.9%
60 DÍAS	40°C/75%	CUMPLE	CUMPLE	411.9	102.3%
60 DÍAS	30°C±5°C	CUMPLE	CUMPLE	399.1	95%
60 DÍAS	ANAQUEL	CUMPLE	CUMPLE	409.5	101.3%
90 DÍAS	40°C/75%	CUMPLE	CUMPLE	410.9	92.4%
90 DÍAS	30°C±5°C	CUMPLE	CUMPLE	400.4	99.7%
90 DÍAS	ANAQUEL	CUMPLE	CUMPLE	404.9	91.9%

* Cápsulas de gelatina dura de color blanco, conteniendo un polvo homogéneo de color blanco.

**Presenta máximos y mínimos a las mismas longitudes de onda que la sustancia de referencia en el barrido, $\lambda_{\text{máx}}$ 275 nm.

9. DISCUSIÓN

En cuanto a la etapa de preformulación se comprobó que el principio activo era totalmente soluble en éter, cloroformo y etanol absoluto así como ligeramente soluble en agua.

Los resultados de la evaluación reológica mostraron que el principio activo en cristales tiene un tamaño de partícula muy grueso con características de flujo excelentes; en contraste con el tamaño de partícula fino que se obtuvo para el principio activo molido.

También se vieron modificados otros parámetros como la velocidad de flujo que aumentó casi al doble cuando se trabajó con el principio activo molido (de 1.894 g/s a 2.459 g/s).

La densidad aparente y compactada disminuyeron de 0.7693 g/mL y 0.8413 g/mL cuando se trabajó con los cristales a 0.541 g/mL y 0.666 g/mL para el principio activo molido, aumentando el % de compresibilidad de 8.5% a 18.7% por lo cual era fundamental la adición de un deslizante a la formulación para mejorar sus propiedades de flujo.

Con respecto a la estabilidad del principio activo se presentó degradación a las condiciones de luz, hidrólisis básica y oxidación.

Los resultados de la interacción del principio activo con los excipientes propuestos mostraron que éste es compatible con todos ellos. Comprobándose mediante el estudio de Calorimetría la ausencia de interacción de los excipientes de la formulación definitiva con el principio activo, en este caso para ambos proveedores ya que la pureza no fue menor al 99% y el punto de fusión no cambió de manera considerable (máx +5°C.)

Con respecto a la evaluación reológica de las formulaciones propuestas en las 3 se obtuvieron características de flujo excelentes, sin embargo se optó por la Formulación A debido a que con ella se obtuvo un peso más cercano a los

500mg requeridos para la forma farmacéutica, además de ser la de menor costo.

Por último los resultados preliminares de estabilidad para ambos proveedores muestran que en todos los lotes, a todas las condiciones y tiempos de análisis la forma farmacéutica cumple con lo que respecta a descripción e identificación, demostrando que el material de envase primario propuesto (polietileno) fue el adecuado ya que cumplió con la función de proteger y conservar al producto contenido sin que sufriera ninguna alteración, teniendo un buen sistema de cerrado que evitó que el contenido se contaminara.

En la cuantificación del principio activo los valores obtenidos no siguen una tendencia clara, ya que aunque ningún dato se encuentra por debajo del límite inferior permitido (90%), hay otros que se encuentran por arriba del límite superior establecido (110%).

Los resultados analíticos (cuantificación del fármaco), no se consideran concluyentes ya que la metodología analítica empleada no ha sido evaluada en su especificidad (requerimiento indispensable para estudios de estabilidad).

Es importante también destacar que el estudio de estabilidad preeliminar que se realizó fue interrumpido 12 días por cuestiones administrativas fuera de nuestro control, por lo que se realizará un estudio de estabilidad acelerada en breve, el cual deberá cumplir con todos los lineamientos establecidos en la norma oficial mexicana 073.-Estabilidad de fármacos y medicamentos.

10. CONCLUSIONES

Con base en la investigación bibliográfica y los resultados de los estudios de preformulación y formulación se desarrollo una formulación para cápsulas de gelatina dura conteniendo 300 mg del fármaco en estudio, siendo ésta adecuada para ser empleada en la evaluación clínica.

Esta formulación cumple con los prerequisites de calidad establecidos, se asegura la compatibilidad de fármaco – excipiente y dosis del fármaco.

Se diseño el procedimiento de fabricación que permitirá la elaboración sistemática de la formulación desarrollada para cápsulas de gelatina dura.

Al no presentar interacción con ninguno de los excipientes propuestos en esta tesis, se podrá trabajar con los mismos para posteriores trabajos que propongan nuevas formulaciones, formas farmacéuticas o dosis para este principio activo.

11. BIBLIOGRAFÍA

1. Allen Loyd Jr, V. *The Art, Science and Technology of Pharmaceutical Compounding*. 2002. 2ª edición. USA. American Pharmaceutical Association.
2. Allen Loyd Jr, V. (b) *The Complete Pharmacist Collection: Allen`s compounded formulations*. 2003. Canada. American Pharmaceutical Association.
3. Alpizar Ramos, Ma del Socorro; Hernández Baltazar, Efrén. 2004. *Formas farmacéuticas sólidas*. México. Facultad de Química (UNAM), Facultad de Farmacia (UAEM).
4. Avendaño López, Carmen. 2001 *Introducción a la Química Farmacéutica*. 2ª edición. México D.F. Mc Graw Hill.
5. Aulton, Michael E. 2004 *Farmacia. La ciencia del diseño de las formas farmacéuticas*. 2ª edición. España. Elsevier.
6. Banker, Gilbert S; Rhodes Christopher T. 1996. *Modern Pharmaceutics*. 3ª edición. USA. Marcel Dekker Inc.
7. Cartensen, JT. *Drug Stability. Principles and Practices*. 2005. 2ª edición. USA. Marcel Dekker Inc.
8. Cartensen JT (b). *Pharmaceutical Principles of Solid Dosage Forms*. 1993. USA Taylor & Francis Group
9. Craig R. Charles, Stitzel E. Robert. *Modern Pharmacology with Clinical Applications*. 2004. 16ª edición. USA. Lippincott Williams & Wilkins.
10. Cruz Mendiola Miriam del Carmen, *Desarrollo y validación de un método analítico para cuantificar C₉H₆O₂*. 2008. Tesis en proceso de evaluación. Dirigida por la QFB Georgina Maya. Facultad de Química, UNAM.

11. *Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos*. 2004. Tomo I y II. 8ª edición Secretaría de Salud.
12. Flórez, Jesús; Armijo J; Mediavilla A. *Farmacología Humana*. 2003. 4ª edición. España. Fdi Masson.
13. Katzung, Bertram G. *Farmacología básica y clínica*. 2005. 9ª edición. México. Editorial Manual Moderno.
14. *Ley General de Salud*. Diario Oficial de la Federación 7 de febrero de 1984 y sus reformas publicadas en el Diario Oficial de la Federación el 24 de febrero del 2005.
15. Liberman A; Lachmann I; Schwartz . *Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets Volume 1, 2*. 1990. 2ª edición. USA. Marcel Dekker Inc.
16. Lightfoot, Donald K. *Answers to 10 common questions about capsule filling* 2008. CSC Publishing. USA. Tablets and Capsules. Capsugel.
17. *Norma Oficial Mexicana NOM-073-SSA1-2005, Estabilidad de Fármacos y Medicamentos* . 2006. Secretaría de Salud. México.
18. *Norma Oficial Mexicana NOM-220-SSA1-2002, Instalación y operación de la farmacovigilancia*. Secretaría de Salud. México.
19. *PLM. Diccionario de Especialidades Farmacéuticas*. 2005. 51ª edición. Editorial Intersistemas.
20. Rácz I;. *Drug Formulation* 1989. Editorial John Wiley and Sons. Budapest.
21. *Reglamento de insumos para la salud*. Diario Oficial de la Federación. 2 de enero del 2008 .Decreto que reforma, adiciona y deroga diversas disposiciones del Reglamento de Insumos para la Salud.

22. Remington. *Farmacía*. 2003. 20ª edición. Tomo 1. Argentina. Editorial Médica Panamericana.
23. Román. *Innovación y Desarrollo Farmacéutico*. 1990. Asociación Farmacéutica Mexicana, A.C. México.
24. Rowe, Raymond; Sheskey, Paul J; Owen, Sian C. *Handbook of Pharmaceutical Excipients*. 2006. 5ª edición. Londres. Pharmaceutical Press and Pharmacists Association.
25. Silverman B. Richard. *The Organic Chemistry of Drug Design and Drug Action*. 2004. 2ª edición. USA, Elsevier Inc.
26. Sinko Patrick J. *Physical Pharmacy and Pharmaceutical Science*. 1993. 5ª edición. USA. Lippincott Williams & Wilkins.
27. Swarbrick, James. *Encyclopedia of Pharmaceutical Technology*. 2007. 3ª edición .USA. Inform Healthcare.
28. *The Merck Index. An enciclopedia of Chemichals, Drugs and Biologicals*. 2001. 13ª edición.USA. Merck Research Laboratories
29. United States of America Pharmacopeia 28. National Formulary 23. 2006. Pharmaceutical and American Pharmacists Association.
30. Vila Jato, José Luis. *Tecnología Farmacéutica*. 2001. Volumen II. Formas Farmacéuticas. España. Editorial Síntesis S.A.
31. Vanhaelen-Fastré R, Vanhaelen M. *A new thin –layer method for phenolic substances and coumarins* .1976. Journal of Chromatography. Dec 22; 129:397-402.