

37  
2eje.



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA  
DE MEXICO

FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES "ZARAGOZA"

\*\* ESTUDIOS DE ALGUNAS ETAPAS GENERALES  
REALIZADAS EN EL DESARROLLO DE COMPRIMIDOS  
DE TRIMETOPRIM SULFAMETOXAZOL E  
HIDROCLOROTIAZIDA \*\*

**T E S I S**  
QUE PARA OBTENER EL TITULO DE:  
QUIMICO FARMACEUTICO BIOLOGO  
P R E S E N T A :  
**OSCAR MENDOZA MOLINA**



MEXICO, D. F.

OCTUBRE 1994

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN



## **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 está 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.

**ESTE TRABAJO FUE REALIZADO EN LAS INSTALACIONES DEL**

**" CENTRO A.F. DE ESTUDIOS TECNOLOGICOS, S.A. "**

**C.A.F.E.T., S.A.**

**DEPARTAMENTO DE DESARROLLO DE FORMULACIONES.**

**JURADO.**

**PRESIDENTE: QFB. RAMON SOTO VAZQUEZ.**

**VOCAL: QFB. JUAN CHAVARIN GONZALEZ.**

**SECRETARIO: QFB. ROSA E. LAZO JIMENEZ.**

**SUPLENTE: QFB. MABEL FRAGOSO SERRANO.**

**SUPLENTE: QFB. ESPERANZA JIMENEZ CASTAÑEDA.**

**A LA BASE MAS IMPORTANTE DE MI VIDA: MI FAMILIA.**

**A LA MEMORIA DEL FORJADOR DE MI CARACTER Y TENACIDAD, MI AMIGO, EL EJEMPLO: MI PADRE.**

**MADRE GRACIAS A TI SIEMPRE HE LOGRADO LO QUE ME HE PROPUESTO POR TU CARÍÑO, CONSEJOS Y APOYO INCONDICIONAL EN CUALQUIER SITUACION PUES YO SE QUE TU ESTAS Y SIEMPRE ESTARAS, GRACIAS MAMA.**

**A LA PRESENCIA DE ESA LUZ QUE NUNCA EN LA VIDA HABIA VISTO TAN APAGADA: SILVIA ESPERO QUE LUCHES COMO ALGUN DIA ME ENSEÑASTE A LUCHAR, GRACIAS POR DARME LA VIDA, POR RESPETAR Y APOYAR MIS DECISIONES, DIERA UNA PARTE DE MI ASI COMO TU LO DISTE POR VERTE CON ESA VITALIDAD COMO CUANDO TE CONOCI.**

**HERMANOS GRACIAS POR SU APOYO SIEMPRE.**

**LETY MI MEJOR AMIGA, COMPAÑERA Y ESPOSA, GRACIAS CARIÑO POR DARME EL APOYO Y LA FELICIDAD QUE HOY COMPARTIMOS OSCAR EDUARDO TU Y YO, POR QUE SEAMOS MEJORES SIEMPRE JUNTOS.**

**CON UN COMPROMISO FIRME A MI PAIS, A LA FACULTAD DE ESTUDIOS  
SUPERIORES " ZARAGOZA " Y CON UN CARIÑO ENORME A MIS AMIGOS,**

**COMPAÑEROS DE GENERACION:**

**SARA.**

**JANETTE.**

**ISABEL.**

**RAQUEL.**

**LUIS.**

**EFREN.**

**MANUEL.**

**ADRIAN.**

**AMIGOS LUCEMOS POR SER CADA DIA MEJORES PROFESIONISTAS Y  
SOBRETUDO NO OLVIDEMOS NUNCA NUESTRA APRECIABLE AMISTAD..**

**CON PROFUNDO AGRADECIMIENTO A MIS AMIGOS, GUIAS EN MI  
DESARROLLO PROFESIONAL Y COMPAÑEROS DE TRABAJO.**

**JUAN CHAVARIN GONZALEZ.  
MARTIN RUEDA ESPINOSA.  
ROBERTO LINARES ZAYOLA.  
JUAN CARMONA LOPEZ  
KATIE MARGULES.  
VERONICA REYES LUGO.  
ABRAHAM GOMEZ CORIA.  
JORGE A. CARLIN HERNANDEZ.**

**CON ESPECIAL AGRADECIMIENTO A LAS PERSONAS QUE ME HAN  
BRINDADO SU APOYO Y CONFIANZA EN MI DESARROLLO COMO  
PROFESIONISTA.**

**QFB. JUAN ANGELES URIBE.  
QFB. MARIA del CONSUELO PEREZ MORA.  
QFB. ARACELI GARCIA PEREZ.**

## TABLA DE CONTENIDO

	PAG
1. INTRODUCCION.....	1
2. FUNDAMENTACION DEL TEMA.....	4
2.1. EL TRATADO DE LIBRE COMERCIO Y LA INDUSTRIA FARMACEUTICA.....	4
2.2. DESARROLLO FARMACEUTICO.....	4
2.2.1. FUNCIONES Y ACTIVIDADES.....	6
2.3. COMPRIMIDOS.....	7
2.3.1. CLASIFICACION Y VENTAJAS.....	8
2.3.2. METODOS DE FABRICACION.....	10
2.3.2.1. GRANULACION HUMEDA.....	10
2.3.2.2. DOBLE COMPRESION.....	11
2.3.2.3. COMPRESION DIRECTA.....	11
2.3.3. OPERACIONES UNITARIAS.....	12
2.3.3.1. MEZCLADO EN SECO.....	12
2.3.3.2. GRANULACION.....	12
2.3.3.3. SECADO.....	13
2.3.3.4. REDUCCION DEL TAMAÑO DE PARTICULA.....	14
2.3.3.5. COMPRESION.....	15
2.3.4. EXCIPIENTES.....	16
2.3.4.1. DILUENTES.....	16
2.3.4.2. AGLUTINANTES.....	17
2.3.4.3. DESINTEGRANTES.....	17
2.3.4.4. LUBRICANTES.....	18
2.3.4.5. DESLIZANTES.....	19
2.3.4.6. COLORANTES.....	19
2.4. ASPECTOS GENERALES EN EL DESARROLLO.....	19



	PAG
2.4.1. REVISION BIBLIOGRAFICA.....	20
2.4.2. PREFORMULACION.....	20
2.4.3. SELECCION DE TECNOLOGIA.....	20
2.4.4. EXPERIMENTACION CON NUMERO DE VARIABLES REDUCIDO.....	22
2.4.5. ESCALAMIENTO Y CARACTERIZACION DEL PROCESO.....	24
2.4.5.1. ESTRUCTURA DE LA ORGANIZACION.....	27
2.4.5.1.1. REQUERIMIENTOS DE PERSONAL.....	27
2.4.5.1.2. REQUERIMIENTOS DE ESPACIO.....	28
2.4.5.2. VARIABLES.....	29
2.4.5.2.1. VARIABLES RELATIVAS A LA FORMULACION.....	29
2.4.5.2.2. VARIABLES RELATIVAS AL PROCESO.....	32
2.4.6. TRANSFERENCIA DE TECNOLOGIA.....	35
2.4.7. DESCRIPCION DE ACTIVIDADES.....	37
2.5. DISOLUCION.....	39
2.5.1. DEFINICION.....	39
2.5.2. CONDICIONES OPERACIONALES.....	40
2.5.3. FACTORES QUE AFECTAN LA VELOCIDAD DE DISOLUCION.....	41
2.5.3.1. FACTORES RELACIONADOS CON LAS PROPIEDADES FISICOQUIMICAS DEL FARMACO.....	42
2.5.3.1.1. SOLUBILIDAD DEL FARMACO.....	42
2.5.3.1.2. TAMAÑO DE PARTICULA.....	42
2.5.3.1.3. ESTADO CRISTALINO DEL PRINCIPIO ACTIVO.....	42
2.5.3.2. FACTORES RELACIONADOS CON EXCIPIENTES DE LA FORMULACION.....	43
2.5.3.2.1. DILUENTES.....	43
2.5.3.2.2. DESINTEGRANTES.....	43
2.5.3.2.3. AGLUTINANTES.....	44

2.5.3.2.4. LUBRICANTES.....	44
2.5.3.2.5. COLORANTES.....	44
2.5.3.3. FACTORES RELACIONADOS CON EL PROCESO DE FABRICACION.....	44
2.5.3.3.1. METODO DE GRANULACION.....	45
2.5.3.3.2. EFECTO DE LA FUERZA DE COMPRESION.....	45
2.5.3.3.3. TEMPERATURA Y VISCOSIDAD.....	46
2.5.3.3.4. pH DEL MEDIO DE DISOLUCION.....	46
2.6. CALORIMETRIA.....	46
2.6.1. DEFINICION.....	46
2.6.2. TECNICAS DE ANALISIS TERMICO.....	46
2.6.3. ANALISIS TERMICO DIFERENCIAL.....	47
2.6.4. CALORIMETRIA DIFERENCIAL DE BARRIDO.....	47
2.6.4.1. FACTORES QUE AFECTAN A LAS CURVAS DE CALORIMETRIA DIFERENCIAL Y DE BARRIDO.....	47
2.6.5. APLICACIONES.....	48
2.6.5.1. PUNTO DE VISTA CUALITATIVO.....	48
2.6.5.2. PUNTO DE VISTA CUANTITATIVO.....	48
2.7. MONOGRAFIAS DE LOS INGREDIENTES ACTIVOS.....	49
2.7.1. SULFAMETOXAZOL.....	49
2.7.1.1. NOMBRE GENERICO.....	49
2.7.1.2. NOMBRE QUIMICO.....	49
2.7.1.3. SINONIMOS.....	49
2.7.1.4. FORMULA.....	49
2.7.1.5. APARIENCIA.....	50
2.7.1.6. GRUPOS FUNCIONALES.....	50

	PAG
2.7.1.7. PUNTO DE FUSION.....	50
2.7.1.8. PESO MOLECULAR.....	50
2.7.1.9. pKa.....	50
2.7.1.10. SOLUBILIDAD.....	50
2.7.1.11. ALMACENAMIENTO.....	51
2.7.1.12. ESTABILIDAD.....	51
2.7.1.13. INCOMPATIBILIDADES.....	51
2.7.1.14. POLIMORFISMO.....	51
2.7.1.15. PROPIEDADES BIOLOGICAS.....	51
2.7.1.16. FARMACOCINETICA.....	51
2.7.1.17. SINTESIS ORGANICA.....	52
2.7.2. TRIMETOPRIM.....	52
2.7.2.1. NOMBRE GENERICO.....	52
2.7.2.2. NOMBRE QUIMICO.....	52
2.7.2.3. SINONIMOS.....	52
2.7.2.4. FORMULA.....	52
2.7.2.5. APARIENCIA.....	52
2.7.2.6. GRUPOS FUNCIONALES.....	52
2.7.2.7. PUNTO DE FUSION.....	53
2.7.2.8. PESO MOLECULAR.....	53
2.7.2.9. pKa.....	53
2.7.2.10. SOLUBILIDAD.....	53
2.7.2.11. ALMACENAMIENTO.....	53
2.7.2.12. ESTABILIDAD, DEGRADACION Y DISOLUCION.....	54
2.7.2.13. POLIMORFISMO.....	54
2.7.2.14. SINTESIS ORGANICA.....	54

	PAG
2.7.2.15. FARMACOCINETICA.....	54
3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	55
4. OBJETIVOS.....	58
4.1. OBJETIVO GENERAL.....	58
4.2. OBJETIVOS PARTICULARES.....	58
5. HIPOTESIS.....	60
6. MATERIAL Y EQUIPO.....	61
7. METODOS.....	63
7.1. FABRICACION DE COMPRIMIDOS.....	63
7.2. DETERMINACION DE TAMAÑO DE PARTICULA POR EL METODO DE MICROSCOPIO.....	63
7.3. DETERMINACION DE TAMAÑO DE PARTICULA POR EL METODO DE TAMICES (GRANULOMETRIA).....	63
7.4. DISOLUCION.....	64
7.4.1. CONDICIONES PARA TMP-SMX.....	64
7.4.2. CONDICIONES PARA HIDROCLOROTIAZIDA.....	64
7.4.3. CUANTIFICACION DE TMP-SMX.....	65
7.4.4. CUANTIFICACION DE HIDROCLOROTIAZIDA.....	65
7.5. REOLOGIA DE POLVOS.....	65
7.5.1. VELOCIDAD DE FLUJO.....	65
7.5.2. ANGULO DE REPOSO.....	65
7.5.3. DENSIDAD APARENTE.....	66
7.5.4. DENSIDAD COMPACTADA.....	66
7.6. FRAGILIDAD.....	67
7.7. DESINTEGRACION.....	67
7.8. DUREZA.....	68

	PAG
7.9. ESTUDIO POR CALORIMETRIA DIFERENCIAL DE BARRIDO.....	68
8. PARTE EXPERIMENTAL.....	69
9. RESULTADOS.....	70
10. DISCUSION DE RESULTADOS.....	120
11. CONCLUSIONES.....	135
12. BIBLIOGRAFIA.....	137

## 1. INTRODUCCION.

La situación actual de la Industria Nacional frente al Tratado de Libre Comercio ( TLC ) con Estados Unidos y Canadá es una etapa más en la política de apertura comercial que se ha venido dando en México desde su ingreso al GATT (1).

Para el Sector químico - farmacéutico específicamente, el tratado de libre comercio representa la posibilidad de participar en mercados que en su conjunto consumen el 30 %, aproximadamente, de la producción farmacéutica mundial, lo que sin duda resulta muy atractivo económicamente. Esta situación puede estimular el crecimiento de la investigación aplicada en la Industria Farmacéutica Nacional, dando por resultado la producción de medicamentos que cuenten con un marco de investigación y desarrollo apropiado, y como consecuencia mejores productos en el mercado nacional. Con este avance, se deja abierta la posibilidad de desarrollar productos para exportar a mercados como el de Estados Unidos, considerando que en nuestro país existen laboratorios farmacéuticos con la capacidad para cumplir los requerimientos necesarios de calidad . Por otro lado hay que recordar que el medicamento, antes de ser objeto de comercio, es un agente de salud, por lo que requiere sea desarrollado con los estudios técnicos necesarios y con un control total de calidad, para alcanzar el objetivo primordial de todo fabricante de medicamentos de asegurar que cada unidad de dosificación elaborada cumpla con la características de calidad diseñadas. Dicho de otra manera , esto nos permite " Construir la Calidad " en lugar de " Tratar de Controlarla " (2).

Este trabajo presenta los estudios realizados en las etapas de Preformulación, Formulación, Robustez, Transferencia de Tecnología y Escalamiento para el desarrollo de comprimidos de Trimetoprim-Sulfametoxazol (TMP-SMX) 160/800 mg/comp e Hidroclorotiazida (HCTZ) 50 mg/comp, con el fin de conocer las variables críticas que pueden afectar al producto

al realizar el escalamiento en planta de producción, por otro lado estos estudios también permitiran adquirir los conocimientos y las herramientas necesarias para resolver, de la mejor manera y en menor tiempo cualquier problema que llegue a surgir en la etapa de transferencia de tecnología y escalamiento del producto a nivel industrial.

La parte experimental de este trabajo se integra en cuatro etapas fundamentales: Preformulación, Formulación, Robustez, Transferencia de Tecnología y Escalamiento.

La primera etapa experimental es integrada por estudios de confrontación Principio Activo-Excipientes, (evaluadas por Calorimetría Diferencial de Barrido, y condiciones ambientales extremas ) Caracterización de Principios Activos y Excipientes (Determinación de Tamaño de Partícula y Propiedades Reológicas en general).

La etapa de Formulación, incluye el desarrollo de las formulaciones primarias, Igualación del perfil de disolución de las formulaciones diseñadas comparadas con los perfiles del medicamento innovador, evaluación de la repetibilidad del proceso, evaluación de la etapa de robustez de la fórmula y del proceso donde se encontraron los límites a las variables críticas para poder controlar el proceso, evaluada únicamente para la formulación de HCTZ 50 mg/comp.

Las etapas de Transferencia de Tecnología y Escalamiento para la formulación de HCTZ 50 mg/comp, se realizó en las instalaciones de Planta de Producción, logrando reproducir la formulación diseñada a nivel piloto, controlando esta producción con las variables detectadas a lo largo del desarrollo de la formulación .

Los estudios realizados en las etapas generales para el desarrollo de comprimidos de TMP-SMX 160/800 mg/comp e HCTZ 50 mg/comp, permitieron resolver y librar obstáculos relacionados con las operaciones unitarias implicadas en el proceso de fabricación en planta Industrial, así como las variables críticas encontradas en la formulación tales como: Distribución del tamaño de partícula de los Principios Activos (En el caso de la formulación de TMP-SMX), tipo de agente aglutinante (en cuanto al Proceso de Fabricación de comprimidos), las etapas críticas encontradas durante el proceso de fabricación fueron, el proceso de humectación y dentro de éste se encontró el tiempo de amasado, cantidad de agente aglutinante, volumen de agua, número de malla al realizar la granulación antes y después de secar, y durante el proceso de compresión la variación de la dureza, todo lo anterior fué evaluado con perfiles de disolución comparados contra el medicamento de referencia (Innovador).



### **2.1. EL TRATADO DE LIBRE COMERCIO Y LA INDUSTRIA FARMACEUTICA.**

Actualmente, el tema de moda en todo el sector empresarial es el Tratado de Libre Comercio (TLC), el cual involucra entre otras cosas aranceles y restricciones para la exportación de productos, las empresas mexicanas esperan, con ello, poder incrementar sus exportaciones y lograr una mayor creación de empleos bien remunerados, innovando el surgimiento de un nuevo orden económico que cuente con nuevas generaciones dinámicas y entusiastas, dando como resultado un fortalecimiento de nuestro país.

Debemos tener claro cuales son los campos o cuales son los mercados a donde pueden llegar los productos que se fabriquen en México. El mercado más grande, más reconocido y al que gran parte de los países latinoamericanos, Europa y Asia quieren llegar es el de Estados Unidos. pero al que se ingresara sólo con argumentos sólidos es decir llevando a la práctica una nueva mentalidad y actitud; creando los criterios que contemplen una producción a mediano y largo plazo, una práctica diaria de control de calidad, confianza en nuestro país, en nuestros técnicos, en nuestra mano de obra, tener mayor acercamiento al cliente atendiendo las necesidades de conformar equipos profesionales en los órdenes Técnico, Legal, Administrativo y Económico.

### **2.2 DESARROLLO FARMACEUTICO.**

El desarrollo de medicamentos engloba todas las actividades necesarias para descubrir y perfeccionar un producto farmacéutico que brinde una innovación terapéutica. Cuando se hace referencia exclusivamente a desarrollo farmacéutico, decimos, que se trata de " Un conjunto de actividades que se realizan dentro del conocimiento de la ciencia, la tecnología, el arte y la ética farmacéutica, destinado a obtener el máximo aprovechamiento de un medicamento "(2).

Un grupo de investigación y desarrollo pretende , por lo general, efectuar descubrimientos de fármacos y desarrollarlos hasta su comercialización; sin embargo, también puede realizarse investigación farmacéutica en áreas que así lo ameriten, tales como excipientes, tecnología o sistemas terapéuticos novedosos, con frecuencia específicos para un fármaco descubierto, pero también para fármacos ya existentes. Dentro de estos grupos se realiza la importante función de desarrollo farmacéutico, que se encarga de diseñar el medicamento mas adecuado, partiendo de aquellas moléculas que han satisfecho los estudios de farmacología y toxicología preclínica, para darle una mejor y más amplia utilización.

Las funciones del departamento de desarrollo de formulaciones varían en gran medida dependiendo del tamaño de la empresa y de su situación en la organización, pero principalmente de la estrategia de crecimiento y plan seleccionado. El conocimiento profundo de las técnicas del medicamento y de la metodología necesaria para su desarrollo permitirán efectuar las adaptaciones necesarias con eficiencia, con mejor calidad que la competencia. Si la alternativa ha sido comprar tecnología, dependiendo del nivel de investigación en que se encuentre el fármaco en el momento de su adquisición, variará la profundidad del trabajo requerido por el departamento de desarrollo, sin embargo cual fuere la finalidad de éste, será indispensable finalmente su participación para llevar a buen término la realización del proyecto o la transferencia de su tecnología al sitio de fabricación.(3)

Para poder llevar a cabo su labor de manera adecuada, el departamento deberá desarrollar una infraestructura técnica, científica y administrativa, que incluya informes de tecnología, la creación y extensión continua de acervo de conocimientos tanto tecnológicos como de aspectos legales, que puedan funcionar como banco de datos y como fuente de educación y desarrollo para el personal del laboratorio y de la empresa en general. Para tener mayor cantidad de información sobre los avances y situación tecnológica del entorno que le rodea y, en especial, de los competidores, teniendo como objetivo final lograr la ansiada innovación, de acuerdo con las pretensiones de cada firma comercial.

### **2.2.1 FUNCIONES Y ACTIVIDADES.**

Las funciones y actividades de un departamento de desarrollo farmacéutico sobre las cuales se fundamenta su función para obtener la mayor cantidad de información posible, a través de la búsqueda de información bibliográfica especializada, caracterización y estudios de preformulación, informes de resultados permitirán encontrar las técnicas especializadas para el control del producto, formular con los excipientes y materiales de empaque más apropiados, seleccionar la tecnología idónea y desarrollar los procesos correspondientes, con vistas primero a realizar los estudios clínicos necesarios y después fabricar el producto en la escala que así se haya determinado.

Conforme se avanza hacia el conocimiento y la obtención del producto final, será necesario realizar algunas pruebas que, por un lado, aseguren que lo que se está desarrollando cumple con los atributos elegidos originalmente ( eficacia, seguridad, aceptación y estabilidad ) y, por el otro lado, que permitan conocer, con el mayor detalle posible, condiciones que afecten dichos atributos y la mejor forma de controlarlos por medio de especificaciones y límites adecuados. Con esto se manifiesta la necesidad de contar durante todo el trayecto con un apoyo analítico dedicado especialmente a la función y que abarque las actividades de desarrollo y validación de las técnicas analíticas, el diseño y la realización de pruebas necesarias para evaluar los ingredientes empleados en cada experimento que se efectúe, incluyendo los estudios de cinética de descomposición, la evaluación de la estabilidad del fármaco y del medicamento, el establecimiento de las condiciones de almacenaje y de uso, de la fecha de caducidad del producto y de las leyendas técnicas para los materiales de empaque primarios y secundarios.

Las actividades del departamento de desarrollo no terminan al transferir la tecnología del producto o proceso desarrollado; sus integrantes tendrán que colaborar de manera importante en la capacitación del personal técnico y de ventas, así como asistir en problemas, presentados durante la fabricación, control, venta o distribución de la línea de productos manejados por la compañía.

Durante la etapa de preformulación, el farmacéutico encargado deberá ser capaz de caracterizar y estandarizar química y físicamente al fármaco.

Las actividades de un formulador incluirán:

El establecimiento de atributos funcionales del ingrediente activo, de los excipientes y de la forma farmacéutica.

El desarrollo de la fórmula para el sistema de liberación y administración más adecuada; de los procesos y su transferencia a escala industrial.

La búsqueda de mejoras en la calidad y el costo de los productos que serán utilizados para investigación clínica bajo las más estrictas normas de las Buenas Prácticas de Manufactura.

El seguimiento de la evaluación de cada producto, incluyendo su estabilidad y la recomendación de la mejor forma de conservarlo hasta su administración.

La investigación de problemas y cualidades que presentan el equipo que se utilizará en la manufactura.

La selección de los recipientes y del material de empaque más apropiado para conservar el medicamento.

Por último, proveer los servicios de asistencia técnica para investigar y solucionar fallas durante la fabricación rutinaria de productos.(3)

### **2.3. COMPRIMIDOS.**

Las formas farmacéuticas sólidas son, incuestionablemente, el método preferido de administración, pues desde el punto de vista del paciente son económicas, compactas, manejables y fáciles de transportar.

### **2.3.1. CLASIFICACIONES Y VENTAJAS. (1-7)**

La mayor parte de los medicamentos son administrados por la ruta oral. Si bien algunos son disueltos en el interior de la cavidad bucal, la gran mayoría se ingieren para ejercer un efecto sistémico resultante de la absorción del fármaco a lo largo del tracto gastrointestinal.

Comparado con otras formas de entrada al organismo, esta vía es considerada como la más natural, sencilla, conveniente y segura para administrar medicamentos y, en consecuencia, la elección primaria. Sus desventajas incluyen la incertidumbre de mantener el régimen impuesto por el médico, la relativamente lenta respuesta que se obtiene cuando se compara con la administración parenteral, la posibilidad de absorción irregular que depende de factores como la constitución física, del individuo, la cantidad y tipo de alimentación presente y la destrucción de ciertos ingredientes activos por la acción del pH a lo largo del tracto gastrointestinal, de la flora intestinal, de los fluidos biliares y la presencia de enzimas digestivas o de otro tipo, aun a nivel de la membrana intestinal.(3)

Por otra parte, una vez absorbido el fármaco pasa desde la vena mesentérica hasta el sistema de la vena porta, que lo hace pasar por el hígado antes de alcanzar la circulación en zonas donde pueda ser muestreado; es decir, antes de ser distribuido a los sitios de acción específicos. De esta forma, si un fármaco es metabolizado o eliminado en la zona hepática, en lo que se conoce como efecto del primer paso, el resultado final puede ser una reducción de la acción terapéutica. En el caso teórico de que una determinada sustancia fuera absorbida por completo a partir del tracto gastrointestinal, sin degradarse en su paso por la membrana intestinal o por el hígado y que no estuviera sujeta a la eliminación biliar, se hablaría de total bioequivalencia con una inyección intravenosa (4).

Las formas farmacéuticas orales, a pesar de ser las más abundantes en el mercado y la mejor alternativa conocida para administrar medicamentos, aún están muy lejos de poder controlar la disposición efectiva del fármaco en el organismo, de tal forma que los niveles resultantes del fármaco en sangre son, por lo general, erráticos y variables.

Dentro de las formas farmacéuticas orales tenemos las de liberación sostenida, las que se disuelven en la cavidad bucal y las sublinguales entre otras.

La gran mayoría de medicamentos conocidos en la actualidad se administran en dosis tan pequeñas que debe excluirse cualquier posibilidad de que el consumidor sea capaz de dosificarse con seguridad la sustancia pura. La presentación final de un medicamento, además de permitir la liberación conveniente y dar seguridad de una dosis exacta del fármaco es necesaria para conseguir uno o varios de los siguientes objetivos:

- A. Proteger al ingrediente activo del efecto de la luz, el oxígeno o la humedad ambiental (i. e. tabletas recubiertas, ampollitas selladas en vidrio ámbar etc).
- B. Proteger al medicamento de una descomposición en el jugo gástrico, después de administrarse por vía oral ( i.e. grageas o tabletas con recubrimiento entérico ).
- C. Enmascarar un sabor o un olor desagradable de la sustancia activa (i.e. cápsulas, jarabes, tabletas recubiertas, suspensiones etc).
- D. Permitir la formación de preparaciones líquidas de sustancias que son inestables, insolubles (i.e. emulsiones, suspensiones, suspensiones de preparación extemporánea, etc) o solubles en un determinado vehículo ( i.e. soluciones, elixires ), o bien la preparación de formas sólidas de sustancias medicamentosas líquidas ( i.e. microcápsulas,cápsulas blandas ).
- E. Proporcionar el efecto terapéutico por un período de tiempo deseado ( formas de liberación controlada, suspensiones intramusculares, de liberación prolongada, etc).
- F. Conseguir una acción óptima del medicamento en el área de aplicación requerida ( i.e. tabletas, ungüentos, cremas, aerosoles, preparaciones oftálmicas, óticas, nasales ).
- G. Permitir la inducción de sustancias en orificios corporales ( i.e. supositorios, óvulos vaginales ).
- H. Permitir la acción directa del medicamento en la circulación sanguínea o en determinados tejidos ( i.e. inyectables, parches transdérmicos, implantes ).
- I. Facilitar la identificación del medicamento, de su modo de empleo o del fabricante ( color, forma, logotipos ).

La denominación que se da a una forma farmacéutica tiene por objetivo describir ya sean sus características físicas o aparentes, la presencia de ciertos excipientes o el método de preparación. En todos los casos el nombre debe ser lo suficientemente claro para indicar la forma del empleo y su vía de administración y en caso necesario pueden referirse también las propiedades de liberación del medicamento.

### **2.3.2. METODOS DE FABRICACION. ( 5-7)**

Existen tres métodos para la fabricación de comprimidos:

- 1) Granulación húmeda.
- 2) Doble compresión.
- 3) Compresión directa.

#### **2.3.2.1. GRANULACION HUMEDA.(5,7).**

Es un método ampliamente usado para la fabricación de comprimidos, debido a que la granulación generalmente facilita las características generales para la compresión, sus desventajas principales son la gran cantidad de pasos u operaciones involucradas.

Los pasos u operaciones involucradas en la granulación húmeda son:

- \* Pesado de materias primas.
- \* Mezclado del principio activo con diluyente y en ocasiones con parte del desintegrante.
- \* Humectación de la mezcla anterior con la solución aglutinante, hasta formar una pasta consistente, la formación de esta pasta se caracteriza por una serie de estados descritos a continuación:

- Estado pendular.
- Estado funicular.
- Estado capilar.
- Estado de formación de gota.

- Estado pendular: El líquido humectante se acumula sobre la superficie, generando así puntos de contacto y por tanto adhesión interpartículas.
- Estado funicular: Al incrementar el líquido humectante varios puntos de contacto empiezan a coalescer disminuyendo los espacios vacíos, originando un estado funicular, el cual aumenta la fuerza cohesiva del granulado húmedo.
- Estado capilar: Al seguir adicionando más líquido, los espacios vacíos casi son eliminados, es aquí donde la unión de los gránulos es efectuada por fuerzas interfaciales de la superficie granular y por la presión capilar en el interior del espacio llenado por el líquido. Este estado coincide con la fuerza máxima del granulado húmedo.
- Estado de formación de gota: Al seguir adicionando el líquido, las partículas están juntas debido a la tensión superficial, pero la falta de fuerzas intragranulares hace que la estructura sea débil.

#### **2.3.2.2. DOBLE COMPRESION.**

La precompresión o doble compresión se utiliza como método opcional en los casos en que la granulación húmeda no sea conveniente ya sea por que el principio activo sea sensible a humedad o a las temperaturas de secado; la preparación se debe realizar bajo condiciones secas, mezclando el principio activo con el aglutinante, desintegrante, lubricante y diluyente, se comprime en una máquina formando comprimidos de gran tamaño, éstos son molidos y pasados por un tamiz apropiado, finalmente se adiciona lubricante al granulado, se mezcla y se comprime.

#### **2.3.2.3. COMPRESION DIRECTA.**

Consiste en comprimir directamente, a partir de los polvos componentes de la formulación, siendo la estructura cristalina una de las propiedades más importante para poder ser comprimidas directamente.



El proceso de fabricación consiste en tamizar y mezclar todos los componentes para finalmente realizar la compresión.

### **2.3.3. OPERACIONES UNITARIAS.**

#### **2.3.3.1. MEZCLADO EN SECO.**

Los polvos destinados para ser encapsulados directamente, o para ser granulados antes de comprimirse o encapsular, deberán ser mezclados adecuadamente para asegurar una buena distribución. Un mezclado inadecuado podrá provocar una variación en la uniformidad de contenido, especialmente cuando el comprimido o cápsula es pequeña y la concentración del fármaco es relativamente baja en la mezcla seca. Por esta razón es recomendable que este mezclado se haga en el mismo recipiente o equipo en el cual se lleven a cabo los procesos subsecuentes de granulación.

Se deben tomar las precauciones necesarias para eliminar los aglomerados en las materias primas, ya que podrían causar problemas en los procesos de compresión y encapsulado, que se reflejarían en la falta de uniformidad de contenido del producto final.

#### **2.3.3.2. GRANULACION.**

Las razones más comunes para justificar el proceso de granulación son:

1. Impartir al material buenas propiedades de flujo que favorezcan que el proceso de compresión y encapsulación pueda proporcionar comprimidos y cápsulas uniformes y de peso constante.
2. Para aumentar la densidad aparente de los polvos.
3. Cambiar la distribución del tamaño de partícula para incrementar las propiedades de compactación.

Una cantidad pequeña de fármaco podrá ser fácilmente incorporada al granulado, si se disuelve en la solución granulante y se incorpora al lote durante el proceso de granulación.

Dentro de los equipos comunmente empleados para la granulación húmeda se encuentran el tipo planetario. Frecuentemente se empléan mezcladores equipados con cuchillas en forma de aspas que giran a alta velocidad. Este tipo de mezcladores son mas efectivos para incrementar la densidad de los polvos ligeros, pero requieren grandes cantidades de energía y tienen limitaciones en cuanto al tamaño del lote. Más recientemente se habla de una tendencia al uso de procesadores multifuncionales; estas unidades son capaces de realizar todas las funciones requeridas para la preparación de un granulado terminado, como son mezclados en seco, granulación húmeda, secado, molido y lubricación, en un proceso continuo y en un solo equipo.

Los aglutinantes se usan en formulación de tabletas, entre otras razones, para mejorar las características de compactabilidad algunas veces se adicionan en seco e imparten sus propiedades aglutinantes cuando se exponen a fluidos aglutinantes. Otros son disueltos en disolventes empleados para la aglutinación.

Es conveniente considerar la viscosidad del fluido aglutinante cuando ésta va a ser adicionada con bomba peristáltica. Si la viscosidad es muy alta , es recomendable disminuirla incluyendo, parte de aglutinante en seco a la mezcla para granular.

Si fuera necesario el uso de disolventes orgánicos, se recomienda tomar todas las precauciones necesarias para evitar un riesgo de incendio o explosión, teniendo las instalaciones adecuadas.

Algunas mezclas humectadas de polvos, cuando son preparados en equipo de producción, toman una consistencia de masa y deben ser tamizados para obtener un granulado y así facilitar su secado, esto se logra haciendo pasar la masa húmeda por través de un granulador oscilante con una malla gruesa o por un molino de martillos.(7).

#### **2.3.3.3. SECADO.**

El método convencional para el secado de granulados en un horno de aire circulante, calentando eléctricamente o con vapor. El granulado es extendido en charolas sobre papel

glassine. Los factores más importantes a considerar como parte del escalamiento de una operación de secado son: El flujo y la temperatura del aire, y el espesor de la capa de granulado en las charolas. Si la capa del granulado es muy profunda o muy densa, el proceso podría ser Ineficiente y si el granulado es coloreado, podría ocurrir migración del colorante a la superficie del granulado. Durante el escalamiento de esta operación en planta de producción será necesario determinar la curva de secado de cada proceso para establecer las condiciones de flujo de temperatura de aire y de tiempo de secado.

Los secadores de lecho fluido son una alternativa que nos permite reducir problemas inherentes al tamaño de partícula. Muchos productos pueden ser granulados, secados y mezclados en un solo proceso. El escalamiento de este proceso a nivel de producción es más complicado que el del horno de charolas.

Primero se deberá determinar la carga óptima y en seguida la velocidad y la temperatura del aire de entrada y así como la humedad, ya que todo esto afecta el tiempo de secado. los lotes piloto proporcionan datos que no es recomendable tratar de extrapolar a condiciones de proceso de lotes mas grandes.

Para obtener una granulación comparable a la obtenida en planta piloto es necesario hacer ajustes al proceso a base de lotes experimentales de mayor tamaño.

#### **2.3.3.4. REDUCCION DEL TAMAÑO DE PARTICULA.**

El tamaño de partícula de un granulado y su distribución, son parámetros importantes para conocer las características de compresión de los granulados. En el laboratorio, el tamizado manual o molienda, es el proceso de uso común para obtener el tamaño y la distribución de partículas deseadas para comprimir. Cuando este proceso es incrementado en velocidad y capacidad o se emplean sistemas de alimentación más elaborados, es importante que el equipo seleccionado cumpla con los requerimientos, de control del tamaño y la distribución de la partícula del granulado.

Los factores de compresión que pueden ser afectados por el tamaño de partícula son: el flujo, compactabilidad y compresibilidad del granulado, uniformidad de peso, uniformidad de contenido, dureza y uniformidad del color en las tabletas.

La reducción del tamaño de partícula se logra haciendo pasar el granulado seco a través de un granulador oscilante o un molino.

Los molinos de martillo son usados frecuentemente para moler granulados secos con distribución del tamaño de partícula previamente especificada.

El tamaño de partícula se controla variando el tamaño de la malla, la velocidad del molino, el tipo y número de cuchillas empleadas y la velocidad de alimentación del producto al molino.

Normalmente estos molinos son operados a velocidad media. Las mallas deberán ser examinadas cuidadosamente después de su uso para evitar la contaminación del material con partículas metálicas por una simple ruptura de la malla.

#### **2.3.3.5. COMPRESION.**

La última prueba de una fórmula para tabletas y para un proceso de granulación consiste en determinar si el granulado puede ser comprimido en una máquina tableteadora de alta velocidad.

Las etapas durante la compresión son:

1. Llenado de las cavidades de cada matriz, con el granulado.
2. Precompresion del granulado.
3. Compresion del granulado.
4. Expulsion del comprimido formado por la cavidad y su salida de la máquina tableteadora.

Las actividades por las cuales se rigen estas operaciones dependen del diseño de la tableteadora. Este diseño también determina el intervalo de presión y la velocidad de operación a las cuales la máquina puede trabajar.

No es siempre posible operar la máquina a la máxima velocidad y algunas veces es necesario disminuir la velocidad para permitir un llenado más constante del granulado en las matrices.

Con los avances en la tecnología de las máquinas tableteadoras, la cual proporciona un mejor control en los mecanismos de alimentación, precompresión y fuerza de compresión, es posible la superación de muchos problemas de granulación haciendo ajustes adecuados a la máquina.

El evento final de un proceso de compresión es la eyección, de la tableta comprimida, de la cavidad de la matriz. Esto indica la separación del punzón superior de la superficie superior de la tableta y su liberación de la cavidad de la matriz. El punzón inferior se desliza hacia arriba en la matriz, empujando la tableta fuera de la misma, donde es liberada de la tableteadora por un mecanismo integrado al equipo.

#### **2.3.4. EXCIPIENTES.**

Los excipientes son aquellas sustancias que actúan como vehículos, conservadores o modificadores de algunas características de una formulación para favorecer su eficacia y aceptabilidad. Para el caso de los comprimidos, estas sustancias cumplen con una o más de las siguientes funciones:

##### **2.3.4.1. DILUENTES.**

Son excipientes empleados principalmente para ajustar a un volumen determinado el comprimido, y que pueden impartir o modificar ciertas propiedades (dureza, desintegración) características del producto. Algunos ejemplos son: Lactosa, Celulosa, Manitol, Inositol, Celulosa microcristalina, Sulfato de calcio, etc.

#### **2.3.4.2. AGLUTINANTES.**

Son agentes que se utilizan para dar cohesividad al polvo, formando gránulos de dureza y tamaño considerable, con lo que mejoran también las cualidades de fluidez. Los aglutinantes tienen la posibilidad de ser adicionados de forma seca con el diluyente o en suspensión o solución en agua o en el disolvente para humectar, en esta forma de adición, el aglutinante en general tiene mayor poder cohesivo que si es adicionado en seco.

Comunmente los aglutinantes son utilizados en proporción del 2 al 15 %, ejemplos de ellos, son: Goma Acacia, Goma Tragacanto, Gelatina, Polivinilpirrolidona, Carboximetilcelulosa, Almidones, etc.

Algunos de los factores principales que pueden ser modificados por los aglutinantes son: Segregación, Flujo, Densidad aparente, Solubilidad, Fuerza de unión, Dureza, Friabilidad, Tamaño Forma y Distribución de tamaño de partícula.

#### **2.3.4.3. DESINTEGRANTES.**

Son aquellos excipientes que se añaden para facilitar la desintegración y disgregación de los comprimidos. Este componente suele mezclarse con los componentes activos y diluyentes antes de la granulación. En algunos casos puede ser conveniente mezclarlos en dos porciones. Puede ser que una parte se agregue antes de realizar la granulación y el resto se añada en el mezclado final antes de la compresión, de esta manera el desintegrante cumple con dos fines, primero la porción extragranular desintegra el comprimido rápidamente y en segundo lugar la parte intragranular disgrega los gránulos a partículas más pequeñas.

Los desintegrantes actúan principalmente por cuatro mecanismos: (5,7,8).

- a) Hinchamiento.
- b) Deformación.
- c) Capilaridad.
- d) Repulsión.

a) **Hinchamiento:** Se lleva a cabo por el contacto de las partículas del desintegrante con el medio de desintegración que lo rodea; al ocurrir este contacto, el desintegrante aumenta su volumen y rompe la matriz del comprimido.

b) **Deformación:** Durante la compresión el desintegrante sufre deformaciones plásticas, que se producen por la fuerza de compresión, al entrar en contacto con el medio de desintegración, las partículas de desintegrante regresan a su estado original, provocando la ruptura del comprimido.

c) **Capilaridad:** Es el mecanismo por el cual, el agua se introduce en los espacios intramoleculares, disminuyendo así la unión de la fuerza física entre partículas provocando la ruptura del comprimido.

d) **Repulsión:** Se efectúa cuando el fluido se introduce por los espacios intramoleculares debido a las características del desintegrante produciendo repulsión entre partículas dando como resultado el rompimiento del comprimido.

El mecanismo de desintegración depende definitivamente del tipo de desintegrante y del pH del medio.

Ejemplos de posibles desintegrantes son: Almidón de maíz, Glicolato sodico de almidón, Almidón pregelatinizado, Carboximetilcelulosa, Croscaramelosa sódica, Crospovidona. (5,7,25).

#### **2.3.4.4. LUBRICANTES.**

Son agentes que actúan sobre la superficie de las partículas, previniendo o reduciendo las fricciones, entre el punzón y la pared de la matriz; durante la compresión pueden mejorar la fluidez del granulado, facilitando la expulsión del comprimido.

Los lubricantes de uso común son: Talco, Estearato de magnesio, Estearato de calcio y Ácido esteárico entre otros. La cantidad de lubricante varía de 0.1 a 5 % dependiendo del tipo de lubricante.

El lubricante puede influir en algunas características de los comprimidos como son: Dureza, Tiempo de Desintegración, Friabilidad y Velocidad de disolución.(5,7).

#### **2.3.4.5. DESLIZANTES.**

Estos componentes mejoran las características de fluidez de una mezcla de polvos, estos materiales siempre se agregan en seco antes de la compresión.

El dióxido de silicio es un deslizador, común, por lo general se maneja en proporción de 1% o menos.(5).

#### **2.3.4.6. COLORANTES.**

Son adicionados en la formulación para mejorar el aspecto para mantener un control del producto durante su fabricación. El método más común para agregar el color es disolver o dispersar el colorante en el fluido aglutinante antes del proceso de granulación.

### **2.4 ASPECTOS GENERALES EN EL DESARROLLO.**

Una metodología práctica y eficiente para la formulación de cualquier medicamento debe integrar el conocimiento técnico y la insustituible experiencia acumulada con herramientas estadísticas que apoyen cada decisión, pero también requiere de la colaboración organizada constante entre profesionales y de una secuencia lógica del trabajo.

La metodología sistematizada propuesta a seguir para cada medicamento a desarrollar, consiste de los siguientes pasos generales.

1. Revisión bibliográfica.
2. Preformulación.
3. Selección de tecnología.
4. Experimentación con número de variables reducido.
5. Optimización de la fórmula.
6. Transferencia de tecnología.
7. Escalamiento y validación del proceso.



#### **2.4.1. REVISION BIBLIOGRAFICA.**

Antes de comenzar cualquier trabajo en el laboratorio debe realizarse una revisión exhaustiva de la literatura referente al ingrediente activo, al posible producto y proceso, a los métodos de evaluación al objetivo terapéutico y de mercado a conseguir. El hecho de analizar lo que otros han realizado antes y de ahondar más en el tema a abordar puede ahorrar un buen número de transomos y evitar pérdidas de tiempo y recursos valiosos.

El buen formulador sabe que la literatura está plagada de información útil, y que hoy en día, el acceso a bancos de datos por computadora facilita en gran parte la búsqueda. El principal problema, entonces, se reduce a saber que información solicitar y para eso sólo la experiencia y el acceso constante a la consulta pueden resolver la situación.

#### **2.4.2. PREFORMULACION.**

Uno de los objetivos del conocimiento farmacéutico más importante para conseguir la calidad durante el desarrollo de un medicamento, es el entendimiento profundo de las propiedades fisicoquímicas del ingrediente activo. Los estudios de preformulación son esenciales para este entendimiento pues, cuando se realizan en forma adecuada, colaboran para determinar el derivado o forma del fármaco y/o forma farmacéutica que debe ser seleccionada.

#### **2.4.3. SELECCION DE TECNOLOGIA.**

La selección de la forma farmacéutica y presentación definitiva del producto que se quiere conseguir, se debe basar en los resultados de preformulación preliminares, en el análisis de la capacidad tecnológica de la empresa y en la definición terapéutica y mercadotécnica del medicamento. La información conseguida permitirá elegir, con conocimiento de causa, entre un unguento, un gel, o una crema para la administración tópica, entre una cápsula o una tableta con recubrimiento o sin el.

La selección de la tecnología a emplear en la fabricación futura del producto, está íntimamente relacionada con la forma farmacéutica y por lo tanto, no debe basarse sólo en las necesidades del mercado, sino además en la identificación de los recursos operativos disponibles.

Los recursos fijos disponibles en la empresa quizás no sean los más deseables pero, en muchos casos, no es posible substituirlos o adaptarlos; se debe reconocer entonces, que la selección del método de manufactura repercutirá en requerimientos de inversión para equipo, sistemas auxiliares, espacio operativo o de almacenaje. El hecho por ejemplo de elegir una granulación húmeda o una doble compresión en lugar de una compresión directa para fabricar un comprimido puede ser, en muchos casos, la diferencia entre alcanzar el producto a tiempo al mercado o simplemente perder una oportunidad, o la posibilidad de cubrir en determinado momento una elevada demanda.

Los excipientes farmacéuticos solubilizan, suspenden, imparten viscosidad, diluyen, emulsifican, estabilizan, conservan, colorean, saborizan, endulzan una gran variedad de agentes medicinales, dentro de formas farmacéuticas y sistemas de liberación eficientes, seguros y elegantes. La selección general que de ellos haga el formulador debe ser también cuidadosa, de tal forma que considere para cada ingrediente su utilidad específica y la cantidad requerida para obtenerla, así como el empleo en diversas funciones, de manera que reduzca la cantidad total y el número requerido. Novedades en los excipientes aparecen continuamente en la literatura o son promovidas por agentes especializados. El formulador debe estar alerta sobre las ventajas ofrecidas, su valor en el mercado, disponibilidad actual en la empresa o por lo menos que sea producido por una firma que avale su calidad, de preferencia de cobertura local e internacional.

Una vez elegidos los candidatos preferenciales, cada excipiente debe caracterizarse, aunque hoy en día se cuenta con literatura que describe las características de los ingredientes más comunes, y algunos proveedores tienden a proporcionar información confiable. Sin embargo, la confirmación de la uniformidad de dichas propiedades sólo puede determinarse por la evaluación práctica comparativa entre diversas secciones, lotes y aún de proveedores

distintos. Cualquier desviación sobre la calidad anticipada del excipiente, debe asegurarse con el desarrollo adecuado de la calidad del fabricante.

Es preciso decir que el producto final, será el que reciba el paciente y para que ello suceda debe haberse llevado a cabo toda la tecnología de transformación del fármaco original, su acondicionamiento, almacenaje y distribución, y la responsabilidad de un formulador no se reduce al desarrollo del producto a granel; los materiales de empaque no sólo coadyuvan a la protección del medicamento, sino que también son un elemento importante en la adecuada utilización y aceptación que éste tenga por el consumidor. La selección general anticipada de los materiales primarios y secundarios de acabado debe realizarse tomando consideraciones:

- Estéticas y de estabilidad del producto:
- Ecológicas.
- Relativas a la protección de los individuos, particularmente de los niños, de un envenenamiento accidental.
- Sobre la capacidad existente en la compañía o la facilidad de acceso a la tecnología.

#### **2.4.4. EXPERIMENTACION CON NUMERO DE VARIABLES REDUCIDO.(37)**

En el desarrollo de medicamentos, se debe seguir una progresión de investigación científica estrictamente lógica, y no una serie de pasos guiados empíricamente por el formulador. El diseño y planes de trabajo, la reproducibilidad y el control estricto de cada experimento son fundamentales para desarrollar productos farmacéuticos de calidad.

En lo que se refiere al diseño la complejidad de un medicamento hace que todas las variables estén relacionadas íntimamente y que dependan unas de otras de manera distinta en cada caso.

El inicio de todo el trabajo experimental debe hacerse con la preparación de un prototipo del producto a desarrollar; dicho prototipo permitirá ver con más claridad la factibilidad de alcanzar los objetivos planteados.

Si bien la experiencia propia y la compartida ayudan en decisiones técnicas, es posible también encontrar publicaciones con guías adecuadas para el desarrollo de cada forma farmacéutica particular, basadas en la experiencia de reconocidos autores. Tanto en la fórmula mas sencilla como en la más complicada existen posibilidades de utilizar diferentes ingredientes y niveles de los mismos y de experimentar diferentes operaciones del proceso de transformación, de manera que, de no hacerlo con un proceso mental bien razonado, pueden conducirnos al extremo de dar vueltas insensatas alrededor del mismo problema sin resolverlo. Mientras más conozcamos el sistema que se está desarrollando, mejor lo entenderemos y más sencillo será controlarlo. La mejor forma de lograrlo es con el planteamiento de experimentos bien pensados y estrictamente controlados. El empleo de planes de trabajo generales y específicos para cada prueba, que permitan analizar su objetivo y llegar con mayor facilidad al resultado requerido.

La solución de problemas por medio del pensamiento lógico se refiere a la conjunción secuencial de las siguientes acciones:

- a . Reconocimiento del problema.
- b. Generación de ideas.
- c. Elección de solución.
- d. Demostración.
- e. Utilización y difusión.

El conocimiento práctico, teórico y la interacción profesional permite reconocer problemas y seleccionar alternativas, pero la generación de ideas que debe tener como principio, además de práctica persistente, creativa y fuera de lo normal, de manera que el mismo problema nos dirija hacia posibles innovaciones de alcance insospechados.

En lo referente al pensamiento práctico, el método científico consiste en:

- a) Observar y delimitar el problema.
- b) analizar los resultados y concluir.

Deben estar presentes también en la toma de decisión a realizar durante todo el desarrollo de la tecnología.

#### **2.4.5. ESCALAMIENTO Y CARACTERIZACION DEL PROCESO.( 2-8)**

El escalamiento se define como el proceso de incrementar el tamaño de un lote, esto implica circunstancias que involucran a equipo, personal, instalaciones, etc. La meta del escalamiento es realizar la fabricación de un producto a gran escala y que mantenga las características obtenidas en la fase de desarrollo. El alcanzar esta meta implica el superar algunas dificultades que están relacionadas con el o los principios activos y su interrelación con los excipientes.

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

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

Son diversas las condiciones de operación de equipos y las características del producto en proceso que pueden modificar las propiedades del medicamento, por ejemplo un determinado intervalo del pH de la solución aglutinante, puede desencadenar mecanismos que descompongan al ingrediente activo; ciertas presiones de compactación pueden modificar las características de disolución de un fármaco en comprimidos; determinados niveles de agitación y temperatura pueden definir la estabilidad o la ruptura de la emulsión o la viscosidad de un producto líquido.

El hecho de no evaluar cada una de las etapas del método de manufactura con el sentido crítico traerá dificultades para establecer condiciones óptimas de operación en la fabricación a escala Industrial.

El éxito del escalamiento depende en gran parte de la existencia de un programa en el departamento de desarrollo, para poder prever y dar soluciones cuando el escalamiento se lleve a cabo, para ello en el laboratorio de Investigación y desarrollo farmacéutico, se invierte una cantidad de tiempo considerable y esfuerzos para lograr formas farmacéuticas que reúnan una serie de especificaciones de tal exactitud y precisión que puedan garantizar la estabilidad física y química del producto en cuestión. Estos productos son diseñados de forma tal, que sean capaces de liberar el fármaco y entregarlo de acuerdo a un criterio específico previamente establecido. En esta etapa los productos únicamente han sido preparados a escala de laboratorio posiblemente uno o varios lotes de tamaño intermedio, con equipo de planta piloto. Este equipo es comunmente de tipo estandar y se halla en la mayoría de los laboratorios.

Además de los requerimientos obvios de seguridad y eficacia clínicas, es necesario considerar la capacidad que debe tener la formulación experimental de ser reproducible cuando se manufacture con equipo y en condiciones de grandes volúmenes, de manera más rápida, más eficiente y de bajo costo, lo que a menudo es un factor diferencial entre un producto de éxito y otro que es meramente una prueba de investigación. Para lograr el éxito deseado, un producto nuevo debiera de ser capaz de ser procesado y empacado en condiciones de gran escala, a menudo con equipo que muy remotamente es el usado en el laboratorio de desarrollo farmacéutico.

En la planta piloto una fórmula es transformada en un producto viable, por medio de un desarrollo de un procedimiento práctico de manufactura, el cual nos permitira ordenadamente la transición del proceso diseñado en el laboratorio a los procesos rutinarios en gran escala en las instalaciones de la planta de producción.

Los estudios de planta piloto deberán incluir un examen minucioso de la formulación para determinar su capacidad para soportar una modificación en el tamaño del lote y en el proceso.

También deberá incluirse una revisión del intervalo del equipo de uso relevante en el proceso con el fin de determinar cual es el más compatible con la formulación así como el más económico, simple y confiable en la manufactura del producto.

Durante esta etapa se deberá determinar la disponibilidad de las materias primas que cumplan consistentemente con las especificaciones requeridas para la manufactura del producto. Así mismo se deberá considerar la capacidad de producción en función de la demanda actual y futura del mercado.

Para poder fijar la eficiencia de la operación a corto y largo plazo, será necesario tomar en cuenta durante la fase de planta piloto el aspecto físico requerido así como la caracterización de las actividades relacionadas con la operación. Los requerimientos, los entrenamientos y las responsabilidades del personal, son factores que influyen determinadamente en el éxito de un programa de escalamiento.

Los controles de proceso, de producción serán evaluados en la planta piloto durante los trabajos de escalamiento, mismos que deberán ser validados simultáneamente.

Se deberán emitir reportes y llevar registros adecuados que cumplan con las condiciones de las Prácticas Adecuadas de Manufactura y que proporcionen información sobre el desarrollo histórico de la formulación y su proceso, producción, equipo y especificaciones. Frecuentemente se presenta la necesidad de diseñar procedimientos y técnicas de reprocesos de productos mismos que deberán ser validados a nivel planta piloto.

Todas las características críticas del proceso deberán ser identificadas hasta que el proceso se efectúe a escala mayor, lo cual deberá ser debidamente monitoreado para asegurar que el proceso se encuentra bajo control y que el producto fabricado a cada nivel de escalamiento, mantienen los atributos especificados y establecidos originalmente.

#### **2.4.5.1. ESTRUCTURA DE LA ORGANIZACION.**

Las funciones de la planta piloto podrían ser parte de un grupo de investigación y desarrollo. Este arreglo permite proporcionarle una cierta jerarquía de responsabilidad para el escalamiento de la fórmula que ha sido realizada por otro formulador en el área de investigación y desarrollo y al mismo tiempo les proporciona la oportunidad de hacer una crítica al proceso y a la fórmula.

Alternativamente el formulador que desarrolló el producto, deberá continuar con el seguimiento del producto en el área de producción y continuar prestando apoyo hasta después que se haya completado la Transferencia de Tecnología al nivel de Producción.

En el caso que la planta piloto sea responsabilidad del área de investigación, se presentan situaciones que dan gran importancia a experiencias obtenidas en la etapa de preformulación, durante el inicio del desarrollo de una nueva formulación.

Cualesquiera que sean los arreglos organizacionales de reporte, el objetivo de la planta piloto siempre será el facilitar la Transferencia de un producto de escala de laboratorio a escala de producción.

Es muy importante que exista una buena relación entre el grupo de planta piloto y los otros grupos interrelacionados como son: Investigación y Desarrollo, Procesos, Empaque, Ingeniería, Control de Calidad, Aseguramiento de Calidad, Registros, Mercado, etc.

##### **2.4.5.1.1 REQUERIMIENTOS DE PERSONAL .**

Las características requeridas para ocupar una posición en la organización en la planta piloto, comprenden una mezcla de buenos conocimientos teóricos en farmacia y una experiencia práctica en áreas de producción, además de habilidad para una buena comunicación.



La experiencia práctica en operaciones de planta piloto es invaluable. Es fundamental la experiencia que deberá cumplir el grupo, tanto por las áreas de formulación y proceso como la del conocimiento del equipo de uso actual y su proyección a futuro en operaciones de producción.

Por estas razones la organización en una planta piloto, frecuentemente incluyen técnicos y científicos con experiencia en ciertas áreas.

#### **2.4.5.1.2 REQUERIMIENTOS DE ESPACIO.**

La planta piloto requiere de diferentes tipos de espacio (5).

-De administración y procesamiento de Información. Tanto para fines administrativos como para cumplir requerimientos legales, la documentación es un aspecto de suma importancia, por lo cual será necesario de disponer de espacios adecuados tanto para los científicos como para los técnicos adyacentes al área de trabajo, para un buen desempeño en la actividad. Esta deberá contar con terminal de computadora para el manejo y almacenamiento de la información de las pruebas de estabilidad, protocolos, archivos históricos etc.

-Áreas para pruebas físicas. En la planta piloto es necesario contar con un espacio adecuado de trabajo donde las muestras puedan ser almacenadas y examinadas y se les pueda efectuar pruebas físicas, como son, viscosidad, dureza, velocidad de disolución etc.

-Almacenes. En una planta piloto, generalmente se procesan todas las formas farmacéuticas y dado a que no se cuentan con grandes espacios para tener áreas específicas para cada tipo de proceso, es necesario, la mayor parte de las veces, contar con una área dedicada al almacenaje del equipo necesario para el desempeño de actividades. Este equipo deberá estar disponible en las diferentes variedades de tamaños más comunes, de manera que puedan ser representativas de los tamaños usados en áreas de procesos en escala industrial. Esto nos permitan asegurar la calidad de la información obtenida en el proceso de Escalamiento y nos ayudará a manejar prudentemente aquellos materiales de costo elevado.

La utilización de ésta área será más eficiente cuando se divide en áreas específicas para cada tipo de proceso de acuerdo a la forma farmacéutica en cuestión; sólidos, semisólidos, líquidos, estériles, etc. Estos conceptos deberán siempre observar los requerimientos de las Buenas Prácticas de Manufactura.

#### **2.4.5.2 VARIABLES.**

Antes de realizar el escalamiento es necesario tener un conocimiento detallado de las principales variables que afectan al proceso, de manera que solamente el incremento del tamaño del lote y equipo sean los únicos factores desconocidos (5,6,7).

Las variables dependientes involucradas en el escalamiento se dividen en dos grandes grupos:

- Variables relativas a la formulación.
- Variables relativas al proceso.

##### **2.4.5.2.1 VARIABLES RELATIVAS A LA FORMULACION.**

La variación de las características de principios activos y excipientes son posiblemente los factores que propician mayor variación para la fabricación del producto, por lo regular las materias primas, principios activos pueden cambiar las características deseadas del producto.

Como por ejemplo cambios en la distribución del tamaño de partícula, cristalinidad, disolvente de cristalización, agua de hidratación, etc. Pueden afectar características como son:

- Variación de peso
- Modificación en las propiedades de flujo.
- Compactabilidad.
- Requerimientos de lubricación.
- Características de humectación.
- Cambios en la velocidad de disolución del comprimido.

Para evitar problemas de este tipo con excipientes o hasta con principios activos es necesario realizar una caracterización de los insumos a emplear en la formulación.(18).

Las pruebas que se realizan a excipientes se encuentran reportadas tanto en la Farmacopéa Nacional de los Estados Unidos Mexicanos, en el National Formulary y Farmacopéa de los Estados Unidos de Norteamérica (USP), donde señalan ensayos como: identificación, claridad, rotación específica, límites microbianos, acidez o alcalinidad, contenido de humedad, residuos por ignición, metales pesados, etc. Estos ensayos que podrían garantizar una calidad química de los excipientes, sin embargo no describen algunas propiedades que se deben evaluar para poder preservar una seguridad del producto que se fabricará.

La falta de una buena caracterización es un problema de gran envergadura, asociado inminentemente a la funcionalidad de los excipientes que forman parte de los insumos para elaborar un medicamento. Esta caracterización de los insumos utilizados puede ser a diferentes niveles: (18).

A nivel molecular, es decir rastrear propiedades asociadas a partículas individuales, caracterizadas empleando estudios para identificar la morfología de la partícula, distribución y determinación de tamaño de partícula, difracción de rayos X, o métodos actuales por calorimetría diferencial de barrido.

A nivel conjunto, es decir considerando a las partículas formando conjuntos de moléculas, son caracterizadas por estudios micrométricos, como es la determinación del área superficial, porosidad, densidad, o caracterizando al polvo determinándole a éste, velocidad de flujo, ángulo de reposo, índice de compactación, etc.

Para complementar una adecuada caracterización de los excipientes y principios activos es necesario crear un programa para evaluar como impactan al proceso de fabricación.(2,16).

1. De cada materia prima se deben probar diversos lotes, tres de cada proveedor primario, así como de proveedores alternativos. De éstos deberán seleccionarse intervalos para emitir especificaciones que se hallan evaluado como críticos para el proceso.

2. Dependiendo de la susceptibilidad dada de la materia prima se deben realizar pruebas de estabilidad microbiológica, química y física.

3. Se deben fabricar diversos lotes del producto, con los intervalos propuestos en las especificaciones, con materias primas que tengan propiedades extremas. Estas pruebas son útiles cuando un producto es excesivamente sensible a cambios en las características que le proporcionen los excipientes o ingredientes activos.

Una de las funciones de la planta piloto es la aprobación y la validación de los excipientes y de los ingredientes activos usados en los productos farmacéuticos. Esto es necesario, debido a que las materias primas usadas durante los ensayos de formulación en pequeña escala, podrían no ser representativas de los envíos de grandes volúmenes de las materias primas usadas en escala de producción. Asimismo, los lotes de ingredientes activos preparados a escala laboratorio, podrían variar sus características al prepararlos en lotes de escala industrial.

Aunque cumplan con las especificaciones analíticas, estos lotes grandes de ingredientes activos, podrían sufrir cambios en el tamaño de partícula, o en su forma o morfología, dando como resultado propiedades diferentes como diferencias en densidad aparente, cargas estáticas, velocidad de disolución color, etc. La calidad de los ingredientes activos necesita ser verificada, dada la necesidad de tener proveedores alternos. Por diversos motivos, no es conveniente depender de un sólo proveedor, ya que esta situación hace a la compañía más vulnerable con respecto al suministro y al precio de adquisición. La selección de los proveedores diferentes requiere de la fabricación de varios lotes con materiales alternos y la evaluación de los resultados acerca de su influencia en la formulación y en la estabilidad, comparándolo con los productos estándares originales.

#### **2.4.5.2.2 VARIABLES RELATIVAS AL PROCESO.**

Existen artículos que mencionan problemas comunes durante el escalamiento, éstos han podido ser solucionados, sin embargo se ha podido observar que dichos problemas son producto del proceso mismo.

Problemas como sobrelubricación, que pudieron haber sido provocados por tiempo excesivo de mezclado, carga y tipo de mezclador, traen como consecuencia, disminución de la dureza, desintegración y disolución.(19).

Algunos problemas que se han encontrado en el escalamiento son: el cambio en la proporción o dimensión de los equipos de pequeña y gran escala, propiciando diferencias en movimientos de partículas y en las fuerzas dinámicas involucradas en el proceso, estas diferencias por ejemplo pueden afectar al gránulo (en el caso de una vía de fabricación húmeda), y en sus mismas propiedades físicas.

En el caso de mezcladores planetarios se han encontrado que la cantidad de líquido requerido para granular es linealmente dependiente del tamaño del lote.

Para granulación en lecho fluidido es más complicado puesto que el contenido de humedad es el resultado de un balance entre la adición del líquido y la evaporación, el incremento en el volumen de aire de entrada no es proporcional al tamaño del lote. Un incremento proporcional en el flujo del líquido puede terminar en una sobrehumectación, el volumen de aire y la capacidad de secado del aire puede ser incrementado por aumento en la temperatura del aire. Un importante parámetro es el tamaño de la gota de la solución aglutinante, si bien no existe evidencia experimental, se asume que el tamaño de la gota se debe mantener constante al escalar.

En los escalamientos en mezcladores de alta velocidad, las variables tienen que ser escogidas de tal forma que el contenido de humedad y la porosidad intragranular sean constantes, por esta razón el escalamiento proporcional es imposible.(20).

Los problemas de compresión generada por la velocidad de rotación o fuerza de compresión. En este tipo de problemas durante el desarrollo, se debe retar el proceso, con el fin

de establecer que variables deben ser controladas, para asegurar una producción consistente del producto, generando datos para establecer intervalos numéricos y límites de especificación para cada uno de los parámetros de prueba del producto.(20).

Cuando se desarrollan formas de dosificación sólidas, hay numerosos factores que deben ser considerados. Con éste propósito existen publicaciones de guías generales para la evaluación de estos procesos.

Por ejemplo, según las guías de validación para procesos de formas farmacéuticas sólidas, (3) se sugiere realizar lo siguiente:

1. Evaluación del mezclado. Determinación del tiempo óptimo del mezclado basándose en pruebas de homogeneidad y/o segregación; probando diferentes cargas en el mezclador, evaluando en diferentes tiempos el mezclado, así como la evaluación de la velocidad misma del mezclado.

2. La evaluación del proceso de aglutinación en el caso de una granulación húmeda. Probando diferentes concentraciones de agente aglutinante, solubilidad del aglutinante en el fluido humectante, cantidad de solución aglutinante, tiempo y velocidad de mezclado, así como velocidad de adición del aglutinante y volumen de adición del aglutinante y efecto de sobrehumectación sobre las características físicas finales.

3. Evaluación del proceso de molienda. Probando diferentes tipos de molino, velocidad, carga y número de malla usada, la cual propicia el tamaño de partícula.

4. Evaluación de la compresión. Evaluando las características de flujo en la tolva, velocidad óptima de la tableteadora, así como el intervalo de fuerza de compresión.

El conocimiento de los factores que controlan las características fundamentales del producto son indispensables y necesarios para comenzar la experimentación, definiéndonos el camino para conocer el sistema y poder manipularlo.

Toda experimentación que se ejecute debe tener una secuencia controlada y documentada.; de preferencia se debe manipular una sola variable si se necesita observar un efecto singular en un experimento.

En la realidad el único camino para poder vencer los problemas que se encuentran involucrados en el escalamiento es el observarlos y enfrentarlos, evaluando todo con métodos de diagnóstico ofreciendo resultados satisfactorios, sin embargo en otros casos, solo los métodos de ensayo y error que aunque parezcan primitivos pueden resolver problemas.(20).

Una vez desarrollado el programa de escalamiento del producto, hasta el punto de que la proposición del proceso de manufactura y la selección, evaluación e instalación del equipo para producción, el siguiente paso consiste en evaluar al proceso críticamente para optimizar su funcionamiento, basados en dicha evaluación.

Los pasos a examinar incluyen lo siguiente:

- \* Orden de adición de los componentes, incluyendo los ajustes en las cantidades.
- \* Velocidad de mezclado.
- \* Tiempo de mezclado.
- \* Velocidad de adición de los agentes granulantes, disolventes, soluciones de los fármacos, jarabes, etc.
- \* Tiempos de calentamiento y enfriamiento.
- \* Tamaño de los filtros (líquidos).
- \* Tamaño de las mallas (sólidos).
- \* Temperatura de secado.
- \* Tiempo de secado.

El conocimiento del efecto de estos importantes parámetros en la calidad final del producto es la base para la optimización y la validación final del proceso.

El propósito de la validación del proceso es confirmar que los procedimientos de manufactura seleccionados aseguren la calidad del producto en los estados críticos de dicho proceso y en su forma final.

Las etapas del proceso, tales como molienda, enfriamiento, secado, esterilización, compactación y llenado que pueden causar algún cambio medible en el estado del material que ésta siendo procesado, necesitan ser evaluadas.

El personal responsable de los procesos deberá ser entrenado adecuadamente para ser capaz de entender las directrices del mismo y efectuar dicho proceso de acuerdo a como esta diseñado.

Toda la documentación generada durante los procesos de validación se podrá usar para reducir el tiempo requerido en la identificación de los factores del proceso que sufran desviaciones fuera de lo normal.

#### **2.4.6. TRANSFERENCIA DE TECNOLOGIA. ( 2-8).**

Si se ha concluido con éxito el trabajo de desarrollo y el producto obtenido ha mostrado cumplir con " los requisitos de calidad predeterminados ", debemos ser entonces capaces de transferir la tecnología a las áreas productivas y de control de calidad.

La transferencia de tecnología es básicamente un proceso de comunicación en el que existe un emisor ( el departamento de desarrollo ) y un receptor (el departamento de producción), cuyo éxito depende de lo bien estructurada que esté la transferencia que se realice.

Como en todo proceso de comunicación, la información que se transmita debe ser clara, concisa y suficiente para permitir el objetivo establecido. Datos excesivos confunden y datos escasos propician cambios imprevistos; cualquier cambio espontáneo no anticipado pone en serio peligro la transferencia de tecnología y, por ende, la calidad y reproducibilidad del producto desarrollado.

Por lo general el proceso de transferencia tiende a realizarse con cierto apresuramiento, ya sea por requerimientos regulatorios para registrar el producto en ciertos países, o por la urgencia de alcanzar el mercado en una fecha predeterminada. La necesidad de integración efectiva de esfuerzos en equipos de desarrollo, producción, trámites regulatorios y comercialización es más evidente aquí que en algún momento en la vida de la empresa.

Se deben llevar a cabo antes de realizar la fabricación y control industrial del producto, un documento de transferencia de tecnología y un plan detallado y claro, que organice los



recursos humanos y materiales requeridos; que describa su utilización en todas las etapas del proceso y que establezca con exactitud las fechas límite de realización de cada actividad.

Puede darse el caso, y se da con frecuencia, que el documento de transferencia halla sido elaborado por el grupo de desarrollo, independientemente de cuál sea el destino final, en especial cuando un solo laboratorio desarrolla productos aplicables a más de una planta productiva o cuando se trata de licencias adquiridas. En este caso, la primera responsabilidad del grupo receptor será traducir su contenido a la realidad de su empresa, incorporar documentos específicos a sus necesidades de prácticas adecuadas de manufactura o de otro tipo, y analizar cualquier duda sobre su contenido con el laboratorio emisor. Esta situación manifiesta la necesidad de redactar un documento que sea lo más realista, claro, conciso y completo posible.

Como siempre, el recurso humano es el más importante para lograr el objetivo final. El personal involucrado en el proceso debe ser informado, sin que dé lugar a dudas, en todo lo referente a lo que se espera en su participación, contribución y responsabilidad. Mientras mayor sea la novedad de la tecnología transferida, más grande será el cambio y adaptación requeridos y mayor la responsabilidad; también será más importante entonces la definición de métodos de motivación y recompensa, y de protocolos de entrenamiento y asimilación por parte de los operarios.

Ya cercana la fabricación de los lotes de escalamiento, deben asegurarse la disponibilidad de insumos, componentes del empaque y piezas del equipo que se requieran. Los métodos necesarios para analizar las especificaciones del producto y verificar su estabilidad deben haber sido revalidados por el laboratorio receptor, además de calificados por el emisor; por último, la documentación para fabricar el primer lote debe haber sido emitida y autorizada. En muchos casos es recomendable la fabricación de placebos que permitan calificar las condiciones del equipo y servicios auxiliares, establecer condiciones de operación ( velocidades, tiempos, temperaturas, etc. ) más cercanas a la realidad del equipo productivo que las

establecidas en la planta piloto, y que faciliten el entrenamiento necesario a los operarios antes de trabajar con el producto real.

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, en 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. El protocolo de trabajo es el alma de la validación, por lo que debe ser elaborado cuidadosamente y con la aceptación de todos los parámetros involucrados.(2,37)

Terminados los primeros lotes de prueba y validación, debe existir un reporte que resuma la experiencia y compare los resultados reales a los anticipados, con referencia a las características de calidad del producto y a la capacidad de la empresa de lograrlos de manera uniforme y reproducible. Dicho reporte puede también proponer los cambios necesarios en cualquiera de los recursos y condiciones que se empleen en lotes subsecuentes, de manera que mejoren la eficiencia del proceso de fabricación, los métodos de análisis, los rendimientos obtenidos o la calidad del producto.

Si todo lo anterior ha sido realizado con el detalle descrito, esta labor será más que sencilla y debe consistir en una corroboración de lo esperado y en el último ajuste mínimo a la tecnología. La validación prospectiva del proceso se convierte entonces en la comprobación práctica de una transferencia eficaz y de un desarrollo farmacéutico bien realizado.

#### **2.4.6.1. DESCRIPCIÓN DE ACTIVIDADES.(37).**

Debe insistirse en el hecho de que una de las obligaciones del departamento de desarrollo farmacéutico es la de mejorar el uso del factor tiempo, pues éste tiene gran influencia en los resultados de la empresa, en particular cuando se trata de aprovechar una oportunidad para un lanzamiento comercial.

La fase de desarrollo comprende, una serie de etapas que, con frecuencia, es necesario llevar en forma paralela, Estas actividades se encuentran en la figura No 1.

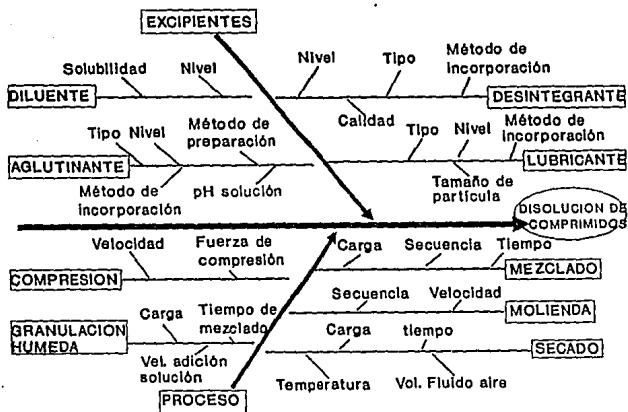


FIGURA 1. DIAGRAMA CAUSA-EFECTO PARA DISOLUCION DE COMPRIMIDOS

Una vez determinadas las actividades específicas y el número total de operaciones, es importante efectuar una planeación con el sistema más conveniente. Debe comenzarse por planear cada proyecto en forma individual, lo cual puede iniciarse con un diagrama general de etapas o un tipo " GANTT ", de acuerdo con la complejidad del proyecto. Sólo podrán iniciarse las actividades correspondientes hasta haber completado la fase de planeación en la que se haya estimado el tiempo y el costo y cada una de las operaciones que deben efectuarse para obtener un producto de calidad adecuada.

Para poder estimar el tiempo con la mayor precisión, no es necesario poseer una " bola de cristal"; sin embargo, si conviene que el responsable de la planeación cuente con la experiencia suficiente en casos similares, de manera que pronostique acciones y prevenga posibles contingencias.

## **2.5 DISOLUCION.**

El papel del proceso de disolución en la eficiencia de una forma farmacéutica sólida (comprimidos, cápsulas, etc.) ha prestado atención al problema de biodisponibilidad de los fármacos, ésta es usualmente determinada por la velocidad de liberación desde la forma farmacéutica. La liberación es gobernada por factores tales como la difusión y absorción del fármaco, la velocidad de disolución y otros factores.

### **2.5.1 DEFINICION.**

La velocidad de disolución puede ser definida como la velocidad con la cuál un soluto cambia de un estado que puede ser cristalino o amorfo a otro estado en forma de dispersión molecular en el disolvente (24).

La disolución se considera como un paso inverso a la cristalización, ambos son procesos de reacciones heterogéneas, que involucran una reacción de interfase (sólido-líquido) y una transferencia de masa. Desde el punto de vista macroscópico, la disolución de un sólido corresponde a la transferencia de masa de la superficie del sólido al cuerpo del medio disolvente que lo rodea, en otras palabras ocurre la desintegración de la estructura cristalina bajo la acción del disolvente que lo rodea. ( 39,40 ).

La disolución es el acto de disolver. La velocidad de disolución se ha definido como la velocidad a la que se disuelve el fármaco de la forma farmacéutica intacta o de fragmentos de la desintegración del medicamento. ( 9 ).

La prueba de disolución ha tenido un desarrollo progresivo y se han propuesto una gran cantidad de métodos de disolución que van desde el método de disolución en un matraz erlenmeyer con movimientos manuales ocasionales, hasta llegar a los métodos oficiales aceptados por varias farmacopeas.( 39 ). Recientemente se han propuesto otros métodos como el de flujo continuo y los propuestos para formas farmacéuticas semisólidas, suspensiones y sistemas de liberación transdérmica. ( 39 ). La prueba de disolución es un procedimiento regular de control de calidad en las buenas prácticas de manufactura.

Durante este proceso se lleva a cabo una reacción heterogénea que involucra la reacción en la superficie en la cual se rompen las fuerzas intermoleculares del soluto y el transporte de las moléculas de este soluto al seno del medio de disolución.

### **2.5.2 CONDICIONES OPERACIONALES.**

Es un ensayo físicoquímico que ha adquirido gran importancia en los últimos años sobre todo para formas farmacéuticas sólidas, consiste en colocar los comprimidos o capsulas bajo condiciones operacionales establecidas tales como:

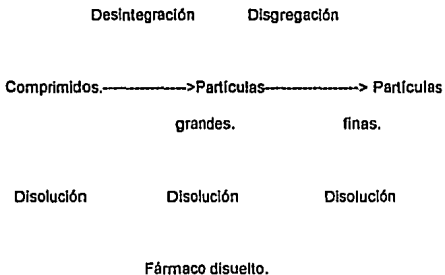
Temperatura: Aproximadamente de 37 °C +/- 0.5 °C.

Medio de disolución: Algunos medios de disolución mas comunmente empleados son soluciones reguladoras de acetatos, tartratos, fosfatos, soluciones de referencia de fluidos gástricos con o sin enzimas, agua desionizada, ácido clorhídrico 0.1N o 0.05N.

pH del medio: Teniendo que ajustar este +/- 0.05 unidades de pH especificadas en la monografía correspondiente al fármaco. así como el evitar la presencia de gases disueltos en el medio de disolución y para ello se emplea el ultrasonido, calentamiento y la deaeración a vacío. de tal manera que se cuantifique la cantidad de principio activo disuelto, determinando así el porcentaje de disolución de la forma farmacéutica alcanzado en un tiempo determinado.

El porcentaje de disolución es una prueba útil tanto en la evaluación de la biodisponibilidad como en los ensayos de preformulación, formulación y en el control de calidad de un producto farmacéutico.

Cuando un comprimido está en contacto con un medio de disolución ocurre una desintegración en la que la forma farmacéutica se fragmenta en partículas grandes, éstas a su vez se fragmentan en partículas finas por un proceso de disgregación. El proceso de disolución ocurre desde el momento que se encuentra en contacto el comprimido con el medio de disolución y continúa cuando se ha desintegrado en partículas grandes y disgregado en partículas finas. Este proceso se puede representar por el esquema siguiente.



La prueba de disolución se emplea como control de calidad para asegurar la homogeneidad de lote a lote.

Es importante que los resultados de pruebas sucesivas sobre la misma forma farmacéutica sean constantes dentro de un intervalo razonable, es decir, debe haber reproducibilidad aun cuando la prueba sea realizada con diferente personal o diferente laboratorio, lo cual implica que todas las variables que afecten a la prueba deben ser controladas llevando a cabo pruebas de verificación y calibración y siguiendo una misma metodología al desarrollar la prueba. La prueba de disolución no se aplica a cápsulas de gelatina blanda llenas con líquido, ni comprimidos masticables o efervescentes.

### **2.5.3 FACTORES QUE AFECTAN LA VELOCIDAD DE DISOLUCION.**

Los factores que afectan la velocidad de disolución se clasifican en tres categorías principales:(9,23,24)

1. Factores relacionados con las propiedades fisicoquímicas del fármaco.
2. Factores relacionados con la formulación.
3. Factores relacionados con el equipo de disolución así como parámetros de la prueba.

### **2.5.3.1 FACTORES RELACIONADOS CON LAS PROPIEDADES FISICOQUIMICAS DEL FARMACO.( 5,7,23,24 )**

#### **2.5.3.1.1 SOLUBILIDAD DEL FARMACO.**

La solubilidad del fármaco es un parámetro termodinámico que presenta un papel primordial en el control de la disolución de la forma farmacéutica. De acuerdo con la ecuación de Noyes-Whitney, la solubilidad del fármaco, representa el factor más importante en la velocidad de disolución. Los datos de solubilidad pueden ser usados como una ayuda para predecir la causa de un problema con la biodisponibilidad.

#### **2.5.3.1.2 TAMAÑO DE PARTICULA.**

Existe una relación directamente proporcional entre el área superficial del principio activo y su velocidad de disolución. Cuando el área de la superficie se incrementa debido a una disminución en el tamaño de partícula la velocidad de disolución de la partícula puede ser más rápida( 24).

Sin embargo, cuando se emplea esta técnica para aumentar la disolución es importante tomar en cuenta que el área superficial efectiva es la que hay que aumentar, siendo ésta la superficie expuesta al medio. Si el principio activo es hidrofóbico y el disolvente tiene propiedades de mojado, la reducción de tamaño de partícula puede proporcionar una superficie mas pequeña, reduciendo así la velocidad de disolución.

#### **2.5.3.1.3 ESTADO CRISTALINO DEL PRINCIPIO ACTIVO.**

Las características del principio activo, tales como estado: amorfo, de hidratación, solvatación, polimorfos, han demostrado que tiene una influencia significativa sobre la velocidad de disolución.

### **2.5.3.2 FACTORES RELACIONADOS CON EXCIPIENTES DE LA FORMULACION.(5,7,23,24).**

Se ha demostrado que productos con la misma formulación, manufacturados por diferentes empresas, presentan diferencias apreciables en la velocidad de disolución de sus ingredientes activos, estas diferencias pueden ser en parte por el tipo de excipientes usados en su formulación.

Los excipientes empleados en la preparación de formulaciones farmacéuticas sólidas, pueden ejercer diversos efectos sobre las características de disolución de los principios activos. De todas las formas farmacéuticas, los comprimidos son los que suelen presentar más a menudo problemas de disolución debido a su complejidad en cuanto a componentes y procesos a que debe recurrirse para obtener una forma farmacéutica aceptable.

#### **2.5.3.2.1. DILUENTES.**

Se ha estudiado el efecto del almidón que es uno de los diluentes usados comunmente, se ha encontrado que al aumentar la cantidad de almidón se incrementa la velocidad de disolución, esto es atribuible a las propiedades de desintegración del almidón.

#### **2.5.3.2.2 DESINTEGRANTES.**

Por lo general los desintegrantes favorecen la velocidad de disolución de los principios activos, debido a que el aumento de su volumen con el agua capta el líquido del medio que rodea al comprimido.

Los almidones poseen una excelente capacidad desintegrante, puesto que estos presentan una parte hidrofílica y otra hidrófoba las cuales propician que funcionen como buenos desintegrantes dentro de una formulación.



#### **2.5.3.2.3. AGLUTINANTES.**

De manera general, la adición de aglutinantes tendrá como resultado el aumento en el tiempo de desintegración y por tanto la disminución de la velocidad de disolución. Para la granulación húmeda, se ha demostrado una mejora en la velocidad de disolución de principios activos poco solubles por impartición de propiedades hidrofílicas a la superficie de los gránulos.

#### **2.5.3.2.4 LUBRICANTES.**

La adición de los lubricantes como Estearato de Mg y Talco, prolongan el tiempo de desintegración, esto se explica debido a la formación de una capa hidrófoba que impide que las partículas se humecten.

La cantidad y el método utilizado por el cual el lubricante es utilizado puede afectar las propiedades de humectación. Un prolongado mezclado con lubricante afecta significativamente la dureza, desintegración y disolución.

#### **2.5.3.2.5 COLORANTES.**

Se sabe que la presencia de los colorantes pueden disminuir la velocidad de disolución, debido a que el color es adsorbido por las partículas superficiales o en contacto con el medicamento.(6).

#### **2.5.3.3 FACTORES RELACIONADOS CON EL PROCESO DE FABRICACION.(5,7,23,24).**

La tecnología empleada en la obtención de comprimidos y las condiciones de trabajo pueden influir en la velocidad de liberación del principio activo.

#### **2.5.3.3.1 METODO DE GRANULACION.**

El proceso de granulación por lo general aumenta la velocidad de disolución de principios activos poco solubles. Los excipientes tienden a incrementar la hidrofiliidad de los principios activos. Si bien el método de granulación húmeda es empleado ampliamente, tiene grandes desventajas. El líquido presente puede causar puentes de cristal y disminuir la actividad del fármaco micronizado, también en el paso del mezclado, el uso de calor y aire pueden descomponer los fármacos termolábiles y afectar el contenido de uniformidad a través de la migración del soluto.

#### **2.5.3.3.2 EFECTO DE LA FUERZA DE COMPRESION.**

Existe una gran influencia de la fuerza de compresión sobre la densidad aparente, porosidad, dureza y tiempo de desintegración. Existe una relación de competencia entre el efecto de aumento debido al incremento de superficie por el efecto de la compresión y el efecto del aumento de la densidad y dureza por ello una disminución en la penetrabilidad del solvente.

#### **2.5.3.3.3 FACTORES RELACIONADOS CON EL EQUIPO Y PRUEBA.(9,23).**

##### **2.5.3.3.3.1 AGITACION.**

La relación entre la intensidad de la agitación y la velocidad de disolución varía considerablemente de acuerdo con el tipo de agitación que se utiliza, el tipo de flujo, laminar o turbulento que hay en el sistema, la forma y diseño del agitador y las propiedades fisicoquímicas del sólido. Se debe mantener un nivel relativamente bajo de la velocidad de agitación, o la velocidad de flujo, según el equipo que se emplee.

#### **2.5.3.3.3.2 TEMPERATURA Y VISCOSIDAD.**

La solubilidad del principio activo depende de la temperatura. el efecto de las variaciones de temperatura del medio de disolución depende principalmente de la curvas de solubilidad / temperatura del fármaco y los excipientes en la formulación.

En el caso de procesos de disolución controlados por difusión, se esperaría que la velocidad de disolución disminuyera con un aumento en la viscosidad del medio.

#### **2.5.3.3.3.3 pH DEL MEDIO DE DISOLUCION.**

La solubilidad de un electrolito debil varía normalmente en función del pH, por lo tanto, deben esperarse diferencias en la velocidad de disolución de un ácido o base débil cuando el pH del medio cambia.

### **2.6. CALORIMETRIA.(40).**

#### **2.6.1. DEFINICION.**

Por medio del análisis térmico se estudian los cambios físicos y químicos que sufre la materia al ser calentada, enfriada o bajo condiciones isotérmicas.

#### **2.6.2 TECNICAS DE ANALISIS TERMICO**

TERMOGRAVIMETRIA: Variación de peso.

DILATOMETRIA: Variación de volúmen.

ANALISIS TERMICO DIFERENCIAL: Variación de energía.

CALORIMETRIA DE EXPLORACION DIFERENCIAL: Variación de energía.

CALORIMETRO: Aparato usado para estudiar los cambios de alguna propiedad en la materia al ser sometida a enfriamiento, calentamiento o en condiciones isotérmicas.

TERMOGRAMA.- Gráfica obtenida con un calorímetro.

**EXOTERMA.**- Desplazamiento en la línea base que se presenta en forma de pico en un termograma que involucra un fenómeno de desprendimiento de calor por la muestra,

**ENDOTERMA.**- Desplazamiento en la línea base que se presenta en forma de pico en un termograma que involucra un fenómeno de ganancia de calor por la muestra.

### **2.6.3 ANALISIS TERMICO DIFERENCIAL ( DTA )**

Es una técnica termo analítica en la cual la temperatura de la muestra es comparada con la del material térmicamente inerte donde la diferencia de temperatura entre estos ( muestra y referencia ) es registrada contra la temperatura o tiempo, cuando la muestra es calentada o enfriada a una velocidad uniforme.

Cambios de temperatura en la muestra son debidos a cambios físicos ( fusión , sublimación, cambios en la forma cristalina ) o químicos ( oxidación, reducción ) y se manifiestan en formas de desplazamientos hacia arriba o hacia abajo, llamados exotermas y endotermas.

### **2.6.4 CALORIMETRIA DIFERENCIAL DE BARRIDO ( DSC )**

Es una técnica termoanalítica en la cual la temperatura de la muestra es comparada con la de un material térmicamente inerte, donde la cantidad de energía empleada a la muestra o referencia para compensar esta diferencia de temperatura es registrada contra la temperatura (o el tiempo en condiciones isotérmicas) cuando la muestra es calentada o enfriada a velocidad constante.

#### **2.6.4.1 FACTORES QUE AFECTAN LAS CURVAS DSC.**

RELACIONADOS CON EL CALORIMETRO.

Debido a que es una técnica de temperatura dinámica hay un gran número de factores los cuales pueden afectar los termogramas.

\* Atmósfera del horno.

- \* Tamaño y forma del homo.
- \* Material y forma de los porta-muestras.
- \* Posición, tamaño y material de los termopares.
- \* Velocidad de calentamiento. (Parámetro que se puede manipular)

#### RELACIONADOS CON LA MUESTRA.

- \* Tamaño de partícula.
- \* Conductividad térmica.
- \* Capacidad calorífica.
- \* Densidad.
- \* Grado de cristalinidad.
- \* Tamaño de muestra.

#### 2.6.5 APLICACIONES.

##### 2.6.5.1 PUNTO DE VISTA CUALITATIVO.

- \* Identidad.
- \* Solvatos.
- \* Impurezas.
- \* Isómeros.
- \* Polimorfos.
- \* Compatibilidades (estudios de preformulación)
- \* Polímeros.

##### 2.6.5.2 PUNTO DE VISTA CUANTITATIVO.

- \* Temperaturas de transición.
- \* Pureza absoluta.

- \* Diagrama de fases.
- \* Elaboración de estándares de temperaturas.
- \* Determinación de constantes de Arrhenius.
- \* Determinación de tiempo de vida media.

## 2.7 MONOGRAFÍAS DE LOS INGREDIENTES ACTIVOS.

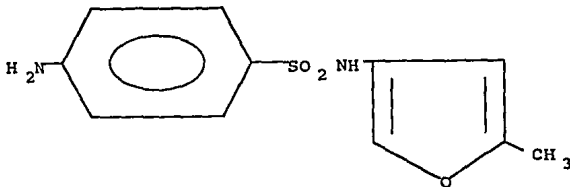
### 2.7.1 SULFAMETOXAZOL.

2.7.1.1 *Nombre genérico:* Sulfametoxazol. (14).

2.7.1.2 *Nombre químico:* N'-(5-metil-3-isoxazol) Sulfanil amida(1,4-amino-N-(5-metil-3-isoxazol)bencensulfanilamida-5-metilxazole; 3-(p-aminofenil sulfonamido-5-metil isoxazole).(13).

2.7.1.3 *Sinónimos de las marcas comerciales:* Sulfisomezole.; Sulfametillisoxazole; Sulfametoxizole; Gantanol; Bactrim; Chemotrim; Comox; Cotrimox; Eusaprim; Fectrim; Laratrim; Septra; SepTrim; Sulfatrim.(14).

2.7.1.4 *Fórmula:* C<sub>10</sub> H<sub>11</sub> N<sub>3</sub> O<sub>3</sub> S. (13).



**2.7.1.5 Apariencia:** Polvo cristalino blanco prácticamente inodoro.(14).

**2.7.1.6 Grupos funcionales:**

Amina Primaria:

Amina Secundaria:

Sulfa:

Aromático:

**2.7.1.7 Punto de fusión:** 170°C- 173°C .(13,14).

**2.7.1.8 Peso molecular:** 253.28

253.31 (13,14)

**2.7.1.9 pKa:** 5.60 a 25 °C..

**2.7.1.10 Solubilidad:**(13). Muy ligeramente soluble en agua, soluble 1 en 50 de etanol y 1 en 3 de Acetona , prácticamente insoluble en cloroformo y eter, soluble en soluciones de hidróxido alcalinas.

DISOLVENTE	SOLUBILIDAD (mg/ml)
ALCOHOL	30.6
BENCENO	0.5
CLOROFORMO	2.3
ETANOL 95%	37.8
ETER ETILICO	2.7
ISOPROPANOL	8.8
METANOL	90.3
ETER DE PETROLEO	0.2
0.1N NaOH	16.0
AGUA	0.5

**2.7.1.11 Almacenamiento:(15).** Conservese en contenedores bien cerrados protegidos de la luz .

**2.7.1.12 Estabilidad:(12).** Solución al 10% de sulfametoxazol en 0.4 N de NaOH y en agua fué estable, cuando se realizó un reflujo de una hora. no se observó descomposición monitoreada por CCF.

Con reflujo en HCl 0.4N se obtiene una descomposición dando Acido Sulfónico y 5-metil-3-amino- Isoxazole; cuando se prolonga el calentamiento en HCl se detectan tres productos diazotiazables detectados por CCF.

Sulfametoxazol puro es estable cuando se somete a temperatura de 110°C por 5 días.

**2.7.1.13 Incompatibilidades:(13).** Se presenta Interacción con trimetoprim. La Interacción se puede presentar en fase sólida entre TMP-SMZ en porciones 1:5 w/w En el proceso de manufactura la interacción puede ser inducida por calor y/o por humedad.

Celulosa y dióxido de silicio pueden actuar para prevenir los efectos de la interacción por humedad.

**2.7.1.14 Polimorfos:(8)** Se reportan 3 polimorfos.

**2.7.1.15 Propiedades biológicas:(13).** Tiempo de vida media.

El tiempo de vida media en plasma es de 9 a 12 horas.

**2.7.1.16 Farmacocinética:** Se absorbe rápidamente después de una administración oral. Se metaboliza por acetilación con la formación de N'-acetil y N4 - acetil derivados. Cerca del 15% de Sulfametoxazol en la sangre se presenta como metabolitos acetilados, concentraciones por arriba de 400 µg/ml puede ser asociado con efectos tóxicos. Se une a proteínas plasmáticas cerca de 60 a 70 %.(13).



**2.7.1.17 Síntesis orgánica:** Se prepara haciendo reaccionar 5-metil-3-aminolisoxal con N-acetil-p-amino-benceno sulfonil cloruro. El grupo acetilo se hidroliza dando por resultado sulfametoxazol.

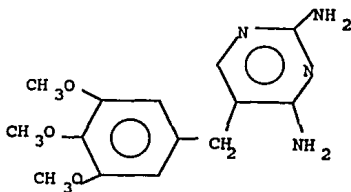
## 2.7.2 TRIMETOPRIM .

**2.7.2.1 Nombre Genérico:** Trimetoprim.(13,14,15).

**2.7.2.2 Nombre Químico:** 2,4-diamino-5-(3,4,5-trimetoxifenil)-pirimidina.(1);2,4-pirimidina.(4,1); 5-[(3,4,5-trimetoxifenil)methyl]-2,4-pirimidina.

**2.7.2.3. Sinónimos de productos comerciales con este activo:** Monotrim,Proloprim, Siraprim, Tiempe, Trimonil, Trimogal, Trimopan,Trimpex,Uretrim, Wellcoprim.(15).

**2.7.2.4 Fórmula:** C<sub>14</sub> H<sub>18</sub> N<sub>4</sub> O<sub>3</sub>.(13,14).



**2.7.2.5 Apariencia:** Blanco a Amarillo pálido, Inodoro, Polvo cristalino.

**2.7.2.6 Grupos funcionales:**

- Aromático.
- Amina primaria.
- Amina terciaria.

**2.7.2.7 Punto de fusión:** 199 °- 203°. (13,14).

**2.7.2.8 Peso Molecular:** 290.32.(13,14).

**2.7.2.9 Pka:** 6.6 en una mezcla de etanol-agua titulada con NaOH. (13,14).

**2.7.2.10 Solubilidad:** Datos de solubilidad de Trimetoprim a 25°C. (13).

DISOLVENTE.	SOLUBILIDAD (mg/100ml)
Agua	0.04
Etanol 95%	0.81
Metanol	1.21
Isopropanol	0.12
Cloroformo.	1.82
Eter Etilico.	0.003
Tetracloruro de Carbono.	0.002
Eter de Petroleo.	0.02
Benceno.	0.002
Acetona.	0.375
Alcohol Bencilico.	7.29
Dimetil Acetamida.	13.88
Propilenglicol.	2.57

**2.7.2.11 Almacenamiento:** Conservese en contenedores bien cerrados protegidos de la luz.(13).

**2.7.2.12 Estabilidad degradación y disolución:** Tabletas de Trimetoprim de 100mg, empacadas en frascos ambar y botellas de polietileno opaco de alta densidad, expuestas 38 días no se reportan cambios de apariencia física, no se detectan productos de degradación por cromatografía y espectrofotometría.(8).

La disolución se realizó con fluido gástrico simulado, las tabletas no deben presentar menos del 60% y se disuelven en 30 minutos.

La desintegración después de 58 días no presenta cambios.

**2.7.2.13 Polimorfos:(8):** Se reportan tres polimorfos y un hidrato.

**2.7.2.14 Síntesis orgánica:** Trimetoprim se obtiene por reacción de Scheme-Shown, en una mezcla de metanol, sodio, 3,4,5,Trimetoxibenzaldehído y B-metoxipropionitrilo en reflujo por muchas horas. Los productos colectados son el 3,4,5,Trimetoxi-2-metoximetilcianonitrilo, es reflujo una noche con metanol en presencia de sodio, el producto es extraído con Tolueno y cristalizado con dimetilacetato.

Trimetoprim es producido por reflujo de dimetilacetato con guanadina en solución de metanol, los cristales secos son extraídos con metanol, y son filtrados y secados después.

**2.7.2.15 Farmacocinética.(13):** El metabolismo de este fármaco es el siguiente: Presenta cinco diferentes metabolitos. 1. 2,4-diamino-5-(a-hidroxi-3-5-dimetoxibencil)-pirimidina. 2. 2,4-diamino-5-(a-hidroxi-3,4,5,trimetoxibencil)-pirimidina. 3. (a y b) a = 2,4-diamino-5-(3,4,5-trimetoxibencil)-pirimidina-1-óxido Y b = 2,4-diamino-5-(3,4,5-tribencil)-pirimidina-3-óxido. 4. 2,4-diamino-5-(3-hidroxi-4,5-dimetoxibencil)-pirimidina.

Estudios de Schwarts(1) Postulan cuatro metabolitos. El metabolito número 4 es excretado después que el metabolito 1, el metabolito N1 y N-3-óxido forman el metabolito 3 que es producido igualmente el metabolito ii y iii se encuentran conjugados en plasma y orina, por otra parte el metabolito 1 y 4 son conjugados y excretados en orina por glucuronidos.

### 3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.

El fin que se persigue en el presente trabajo es realizar las etapas generales del desarrollo de las formulaciones de los productos farmacéuticos, Trímeloprim - Sulfametoxazol e Hidroclorotiazida comprimidos, iniciando desde los estudios de preformulación hasta abordar la transferencia de tecnología a planta industrial así como evaluar la perspectiva del escalamiento.

Se pretende conocer y evaluar las variables del proceso y de fórmula que pudieran afectar las características del producto final, con miras a la Transferencia de Tecnología y Escalamiento a planta de Producción Industrial.

Para poder desarrollar una formulación y los procesos involucrados en la fabricación de comprimidos, es imprescindible el realizar estudios de Preformulación los cuales permiten caracterizar tanto de los principios activos como los excipientes. En esta etapa se evaluarán los siguientes puntos:

- Distribución de tamaño de partícula.
- Morfología de las partículas.
- Pruebas reológicas.
- Compatibilidades Principio activo - Excipientes.
- Humedad residual de materias primas.

Esta información se debe complementar con las propiedades fisicoquímicas, físicas, químicas y biológicas reportadas tanto de principio activo como de excipientes con lo cual se obtiene las bases del desarrollo.

Posteriormente, en los estudios de Formulación, se elijan los excipientes más idóneos de acuerdo a las compatibilidades y características propias de los excipientes, para que en la siguiente etapa, denominada Robustez se evalúen los intervalos de las variables consideradas críticas, con el fin de determinar cuáles deberán controlarse y bajo qué condiciones, tratando de asegurar una producción consistente.

Dentro de los estudios de Robustez se planteó evaluar las siguientes variables.

- Mezclado.
- Orden de adición de los excipientes.
- Velocidad de adición y cantidad agregada de agente aglutinante.
- Tamaño del gránulo.
- Humedad residual del gránulo.
- Friabilidad del gránulo.
- Tiempo de mezclado con el lubricante.
- Velocidad de compresión.
- Dureza del comprimido.

La fabricación de los comprimidos se realizará empleando los siguientes controles durante su fabricación:

- Distribución de tamaño del gránulo después de secar.
- Distribución del tamaño del gránulo después del proceso de molienda.
- Reología de la mezcla una vez lubricado el granulado.

Para los comprimidos las variables evaluadas son:

- Apariencia.
- Dimensiones.
- Desintegración.
- Dureza.
- Friabilidad.
- Variación de peso.
- Perfil de disolución.

Una vez concluidos los estudios de robustez se elaborará un programa de transferencia de tecnología del laboratorio de Desarrollo a la Planta Industrial, que considere los aspectos técnicos que deben controlarse así como algunos aspectos administrativos propios de la transferencia. En la producción a nivel industrial es necesario, conservar, las características

físicas de los comprimidos así como el perfil de disolución obtenido en las pruebas de laboratorio.

Por último se pretende sentar las bases para establecer los requerimientos necesarios para realizar el Escalamiento de los productos mencionados en planta industrial.

Es sabido que dentro de la Transferencia de Tecnología y Escalamiento existen dificultades debidas primordialmente a la falta de conocimiento, en algunos casos de la fórmula y/o, proceso y en otros casos al conjunto de variables que afectan directamente las características del medicamento en sus diferentes fases de fabricación.

## 4. OBJETIVOS.

### 4.1 OBJETIVO GENERAL.

Identificar y evaluar los parámetros críticos de formulación y proceso para los productos de Trimetoprim-Sulfametoxazol e Hidroclorotiazida comprimidos, en base a los estudios de Preformulación, Formulación y Robustez, que permitan llevar a cabo la Transferencia de Tecnología y Escalamiento a planta industrial con un mayor margen de seguridad.

### 4.2 OBJETIVOS PARTICULARES.

#### A. PREFORMULACION.

- Compatibilidad Principio Activo - Excipiente, evaluadas por Calorimetría Diferencial de Barrido (DSC) y condiciones de almacenaje extremas ( 37°C / 80% H.R.; 40°C / 75% H.R.; 45°C / 50% H.R. T. Ambiente.)

- Caracterización de Principio Activo - Excipiente.

Distribución de tamaño de partícula.

Reología.

Comportamiento térmico.

- Caracterización del producto innovador.

#### B. FORMULACION.

Elección de los excipientes adecuados.

Determinación de las condiciones de fabricación.

Obtención del producto con características físicas aceptables ( friabilidad, dureza, variación de peso, disolución y disgregación).

Propuesta de las variables críticas de la fórmula y del proceso.

Igualización del perfil de disolución.

### **C. ROBUSTEZ .**

**Evaluación de las variables críticas propuestas.**

**Los efectos del cambio de volumen de agente aglutinante.**

**Efecto de la dureza.**

**Efecto del tiempo de amasado.**

**Efecto de la concentración de aglutinante.**

**Efecto de la concentración de desintegrante.**

**Determinación de puntos críticos.**

**Establecimiento de límites de las variables críticas.**

**Establecimiento de las características del producto en proceso y terminado a nivel laboratorio.**

### **D. TRANSFERENCIA DE TECNOLOGIA.**

**Pruebas con lotes de tamaño industrial .**

**Programa de transferencia de tecnología.**

**Comparación de resultados a nivel laboratorio y nivel industrial.**

### **E. ESCALAMIENTO A NIVEL INDUSTRIAL.**

**Sentar las bases para realizar el escalamiento a nivel planta industrial.**



## 5. HIPOTESIS.

La realización y evaluación adecuada de los estudios de preformulación, las etapas del desarrollo de la formulación y robustez, nos permitirán contar con las herramientas necesarias para lograr aminorar los riesgos que se puedan sortear durante la Transferencia de Tecnología y el Escalamiento del laboratorio de desarrollo al terreno de producción Industrial, obteniendo así un producto que cumpla con los requerimientos de calidad bajo los cuales se diseñó.

## 6. MATERIAL Y EQUIPO.

<b>MATERIAL</b>	<b>DESCRIPCION.</b>
Juego de tamices.	Diferentes aberturas de malla.
Vasos de precipitado.	100,500 y 1000 ml.
Propelas.	Diversos tamaños.
Espátula metálica.	Diversos tamaños.
Termómetro.	-20 °c a 150 °c, -1°c a 50 °c.
Cronómetro.	Eschenbach.
Mallas.	Diversos Tamaños.
Matraces volumétricos.	Diversos volúmenes.
Jeringas desechables.	10 ml.
Pipetas volumétricas.	Diversos volúmenes.
Probetas graduadas.	50,100,500 y 1000 ml.
Matraz bola fondo plano.	6000 ml de capacidad.
Pipetas pasteur.	
Agitadores magnéticos.	Diversos tamaños.
Equipo de filtración.	Millipore
Pipetas automáticas.	Eppendorf
Embudos de filtración.	Talle corto.
<b>EQUIPO.</b>	<b>DESCRIPCION.</b>
Disolutor.	Hanson Research
Cromatógrafo de fotoarreglo de diodos.	Hewlett Packard.
Mezclador de alta velocidad tipo DIOSNA.	Carest. 3 L. Cap.
Secador de lecho fluido.	Uniglatt. 1.5 L.Cap.

Bomba peristáltica.	Glatt.
Granulador oscilatorio.	Erweka. Tipo FGS. 1Kg Cap.
Desecador de infrarrojo.	Mettler LP 16.
Mezclador de doble coraza.	Erweka. 3.5 L. Cap.
Balanza semi-analítica.	Mettler PM480 - PM200.
Balanza analítica.	Mettler mod. AE260-5.
Parillas de agitación.	Termolyne.
Tamizador vibratorio.	Erweka tipo UT.
Fragilizador.	E.S.M. S.A.
Vortex.	Termolyne.
Reostato.	Erweka tipo WII.
Desintegrador.	ELECSA MOD DED - 30.
Durómetro.	Schleuniger. E-2
Espectrofotómetro.	Beckman mod DU-37.
Microscopio óptico.	Nikon tipo 108.
Granuladora.	STOKES.
Agitador.	STIR-PAK.
Tableteadora.	MANESTY D3B.
Secador de lecho fluido GLATT.	211 litros de capacidad.
Granulador tipo DIOSNA.	240 litros de capacidad.
Granuladora MONTAÑO.	25 litros de capacidad.
Mezcladora de doble coraza.	540 litros de capacidad.

NOTA: El equipo que se empleó tanto en el desarrollo de la formulación como en la Transferencia de Tecnología y Escalamiento en las instalaciones de planta industrial se encuentra incluido dentro de un programa de calificación y mantenimiento, así como la existencia de certificados de calificación de los equipos existentes en planta industrial.

## **7. METODOS.**

### **7.1 FABRICACION DE COMPRIMIDOS.**

El método usado para la fabricación de comprimidos fué el método de granulación húmeda y consiste en los siguientes pasos.

Pesar y mezclar el o los principios activos , diluyente y desintegrante, humectar con la solución aglutinante controlando el flujo con ayuda de una bomba peristáltica. Granular manualmente la masa humedada, secar en horno de lecho fluido, moler el granulado, mezclar con lubricantes y comprimir.

### **7.2 DETERMINACION DEL TAMAÑO DE PARTICULA POR EL METODO DE MICROSCOPIO. ( 7,8 )**

Colocar una muestra en un portaobjetos limpio y observar al microscópio, se determina el tamaño de partícula midiendo dichas partículas al azar, sin discriminar ninguna y en una sola dirección hasta completar 30 partículas por campo, se deben leer 10 campos para contar 300 partículas totales.

### **7.3 DETERMINACION DE TAMAÑO DE PARTICULA POR EL METODO DE TAMICES ( GRANULOMETRIA ). ( 7,8 ).**

Someter una muestra de 100g al efecto de un tamizador vibratorio durante cinco minutos, pesando previamente los tamices, y encontrando la cantidad retenida por diferencia de peso de los tamices después de ser sometidos a dicha prueba, conociendo así el porcentaje retenido de la muestra a diferente número de malla.

#### **7.4 DISOLUCION. ( 9, 10 ).**

Esta prueba se realiza utilizando los métodos de disolución descritos en la USP XXII, empleando el aparato 1 o el aparato 2 según sea el caso, bajo las condiciones específicas para cada producto, usando el medio de disolución señalado para cada producto así como los tiempos de muestreo necesarios, como se indica a continuación.

##### **7.4.1 CONDICIONES PARA TMP-SMX.**

PARA:TMP / SMX

- Método: No 2 ( Paletas ).
- Medio de disolución: HCl 0.1 N previamente desgasificado.
- Volumen: 900 ml.
- Velocidad: 75 rpm.
- Volumen de muestreo: 8 ml.
- Tiempos de muestreo: 2.5, 5.0, 10.0, 15.0, 30.0, 45.0, 60.0.min
- Tiempo de duración de 1 Hora.

Nota : Filtrar las muestras por papel Whatman No 40.

##### **7.4.2 CONDICIONES PARA HIDROCLOROTIAZIDA.**

- Método: No 1 ( Canastillas ).
- Medio de disolución: HCl 0.1 N Previamente desgasificado.
- Volumen: 900 ml.
- Velocidad: 100 rpm.
- Volumen de muestreo: 5 ml.
- Tiempos de muestreo: 15.0, 30.0, 45.0, 60.min.

Nota: Filtrar las muestras por papel Whatman No 1.

#### **7.4.3 CUANTIFICACION DE TMP - SMX.**

La cuantificación de ambos activos se realiza por HPLC, utilizando un detector de U.V. a una longitud de onda de 270 nm. Según lo especificado en U.S.P. (1990) 22 th Rev.

#### **7.4.4 CUANTIFICACION DE HIDROCLOROTIAZIDA.**

La cuantificación de Hidroclorotiazida se realiza espectrofotométricamente, realizando las determinaciones a 272 nm. Según lo especificado en U.S.P. (1990) 22 th Rev.

#### **7.5 REOLOGIA DE POLVOS.**

##### **7.5.1 VELOCIDAD DE FLUJO.( 11 ).**

Esta prueba consiste en medir el tiempo que tarda en pasar una muestra previamente pesada a través de un embudo de 6.2 cm de diámetro superior, y 2.2 cm de diámetro inferior colocado a una altura de 10 cm. La velocidad se determina empleando la siguiente ecuación:

$$V = m / t$$

Donde:

V = Cantidad de muestra en gramos que fluye por unidad de tiempo.

m = Cantidad de muestra en gramos.

t = Tiempo en segundos que tarda en fluir la muestra.

##### **7.5.2. ANGULO DE REPOSO.( 11 ).**

Para realizar esta determinación se coloca la muestra en un cilindro de acero de 6.0 cm de diámetro, colocando sobre una hoja milimétrica, retirando el cilindro con un movimiento rápido y midiendo la altura y diámetro formado por la muestra ( Montículo ). El ángulo de reposo se determina usando la ecuación:

$$\hat{O} = \text{arc tan } h / r$$

Donde:

$\hat{O}$  = ángulo de reposo.

h = altura formada por el polvo en centímetros.

r = radio de la base en centímetros.

### **7.5.3 DENSIDAD APARENTE. ( 11 ).**

Se llena una probeta previamente tarada hasta la marca de 50 ml con la muestra el peso de la muestra se obtiene por diferencia del peso de la probeta con la muestra menos el peso de la probeta. La densidad aparente se calcula de la siguiente ecuación:

$$\hat{O}_a = m / v$$

Donde:

$\hat{O}_a$  = Densidad aparente en g / ml.

m = Peso de la muestra en gramos.

v = Volumen ocupado por la muestra en ml.

### **7.5.4 DENSIDAD COMPACTADA.( 11 ).**

Se llena una probeta previamente tarada hasta la marca de 50 ml con la muestra, el peso de la muestra se obtiene por diferencia del peso de la probeta con la muestra, menos el peso de la probeta se obtiene el peso de la muestra. Sobre una superficie lisa a una altura aproximada de 10 cm, hasta que el volumen ocupado no experimente cambios. La densidad compactada se calcula por medio de la siguiente ecuación:

$$\bar{\rho}_c = m / v_c$$

Donde:

$\bar{\rho}_c$  = Densidad compactada en g / ml.

m = Peso de la muestra en gramos.

v<sub>c</sub> = Volumen compactado ocupado por la muestra en ml.

### **7.6 FRAGILIDAD.( 5,7 ).**

Este método consiste en pesar el equivalente a 6 gramos de comprimidos, limpiarlos con una brocha suave y colocarlos en el fragilizador durante 5 minutos a 20 rpm. La friabilidad se determina mediante la ecuación:

$$\% \text{ de fragilidad} = ( (P_i - P_f) / P_i ) * 100$$

Donde:

P<sub>i</sub> = Peso Inicial de los comprimidos.

P<sub>f</sub> = Peso final de los comprimidos después de la prueba.

### **7.7 DESINTEGRACION.( 5, 7 ).**

La prueba se realiza en el desintegrador, utilizando como medio de desintegración agua purificada a 37 °c +/- 1 °c, se coloca un comprimido en cada tubo de la canastilla. Tomar el tiempo hasta que todos los comprimidos se hayan desintegrado completamente.



### **7.8 DUREZA (5,7).**

Dureza es un término empleado para describir la resistencia a la fractura que presentan los comprimidos, guardando este parámetro una estrecha relación con propiedades tales como Tiempo de desintegración, Velocidad de Disolución.

Se determina sometiendo 10 comprimidos por separado a la presión que ejerce un durómetro, tomando lecturas en Kp, obtener, media, desviación estándar, coeficiente de variación e intervalo.

### **7.9 ESTUDIO POR CALORIMETRIA DIFERENCIAL Y DE BARRIDO.**

Pesar de 2 a 3 mg de la muestra en crisol de aluminio, colocar la tapa respectiva y sellar, colocar el crisol obtenido en el calorímetro y correr el análisis bajo las siguientes condiciones; suministro de nitrógeno 30 ml/min, velocidad de calentamiento 5°C/min.

ESTUDIOS DE PREFORMULACION.

FORMULACIONES PRIMARIAS.

FORMULACION TENTATIVA.

ROBUSTEZ DE LA FORMULA Y DEL PROCESO.

TRANSFERENCIA DE TECNOLOGIA.

ESCALAMIENTO.

## 9. RESULTADOS.

De acuerdo a los estudios realizados sobre preformulación, se realizó la selección de los excipientes de acuerdo a la compatibilidad, manejo y funcionalidad, éstos estudios se presentan en las Tablas 1 y 1 CONT. Los excipientes elegidos fueron:

Celulosa microcristalina. ( diluyente )

Glicolato sódico de almidón. ( desintegrante )

Almidón pregelatinizado ( aglutinante )

Estearato de magnesio ( lubricante )

Para los resultados correspondientes a caracterización del principio activo y excipientes las pruebas realizadas fueron Distribución de tamaño de partícula (Tablas 4,5,7,8,9,10), Comportamiento Térmico (Figuras 2,3,4,5,6,7,8 y 9), Propiedades reológicas ( Angulo de reposo, Velocidad de flujo, Densidad aparente, densidad compactada, Índice de compresibilidad ) (Tablas 2,3,y 6).

Una vez llevada a cabo la caracterización de los excipientes y de los activos fué necesario buscar y encontrar una formulación que cumpliera con las características de calidad que satisficieran nuestras necesidades, características físicas, mecánicas y sobre todo que dicha formulación cumpliera con un perfil de disolución, los resultados obtenidos de estas pruebas se presentan en las tablas y en las gráficas.

Una vez que la formulación de los comprimidos de Trimeloprim -Sulfametoxazol ( TMP-SMX ) satisficó las características físicas deseadas así como las características de disolución comparadas contra un producto innovador a las dosis alta y baja, se procedió a realizar la repetibilidad del proceso (Tablas 14 a 23 y gráficas 9 a 18), esta se realizó fabricando tres lotes bajo las mismas condiciones de la fórmula o proceso, permitiendo observar la variabilidad inherente al proceso, de manera tal que al evaluar otras modificaciones de la fórmula o proceso se tenga la seguridad de que los resultados obtenidos sean debidos a los cambios y no al proceso mismo.

Debido a que este trabajo se realizó en las instalaciones de planta piloto de laboratorios C.A.F.E.T. S.A. y estos dependen de las disposiciones de la planta Industrial, fué necesario en este momento desviar la atención a éste proyecto, por lo que fué necesario tomar el proyecto de Hidroclorotiazida comprimidos que en esencia se conforma de los mismos estudios y que hasta este momento se encontraba en la misma etapa, sin embargo éste fué de mayor importancia por parte de los corporativos, por ello se reporta a partir de esta etapa lo realizado durante la etapa de transferencia de tecnología y escalamiento de esta formulación en planta Industrial, cumpliendo con ello con los objetivos propuestos para desarrollar este trabajo.

Para tener mas controladas las características de calidad con las que se diseño la fórmula, se realizó la caracterización del perfil de disolución del producto innovador o producto de referencia, ver Tabla 27 y Gráfica 22.

Se realizó la robustez de la fórmula; estas prueba nos permitieron tener un conocimiento profundo de la formulación indicando cuales son las variables críticas que deberán estar controladas durante el escalamiento en planta industrial con respecto a los componentes de la formulación, los resultados de la robustez de la fórmula se presentan en las tablas 24 a 29 y gráficas 19 a 24.

Se evaluaron diferentes lotes de:

- a) Principio activo ( Hidroclorotiazida ).
- b) Aglutinante ( Almidón pregelatinizado ).
- c) Se evaluaron diferentes lotes de lubricante ( Estearato de magnesio )

Se realizó también la transferencia de tecnología y el escalamiento a planta industrial de Laboratorios Aplicaciones Farmacéuticas S.A. de C.V., se realizó para ello el programa de transferencia de tecnología ( ver tablas 32 y 33 ) con el cuál se realizó el escalamiento en planta industrial( ver tablas 34 y 35 ).

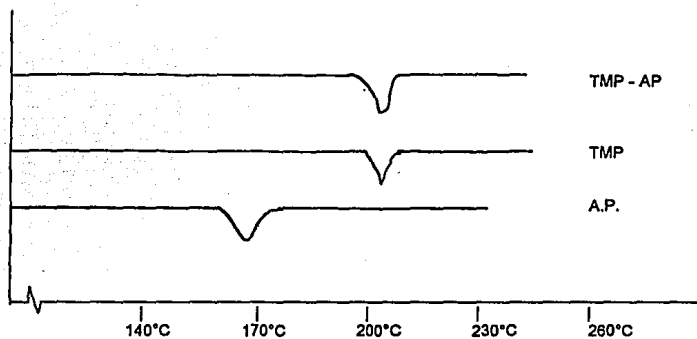


FIGURA 2. TERMOGRAMAS QUE MUESTRAN LAS ENDOTERMAS OBTENIDAS PARA TRIMETOPRIM (TMP) Y ALMIDON PREGELATINIZADO (A.P.), EVALUADAS POR DSC.

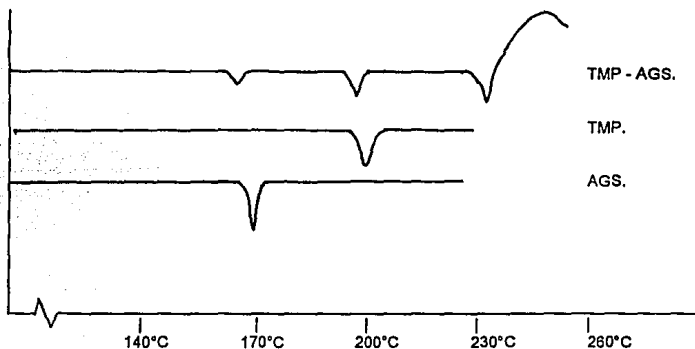


FIGURA 3. TERMOGRAMAS QUE MUESTRAN LAS ENDOTERMAS OBTENIDAS PARA TRIMETOPRIM (TMP) Y ALMIDON GLICOLATO DE SODIO (AGS), EVALUADAS POR DSC.

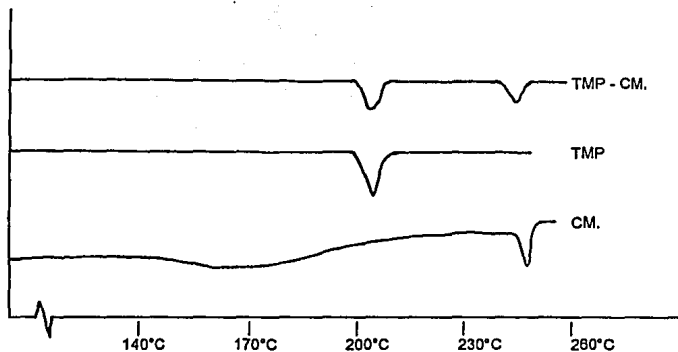


FIGURA 4. TERMOGRAMAS QUE MUESTRAN LAS ENDOTERMAS OBTENIDAS PARA TRIMETOPRIM (TMP) Y CELULOSA MICROCRISTALINA (CM.), EVALUADAS POR DSC.

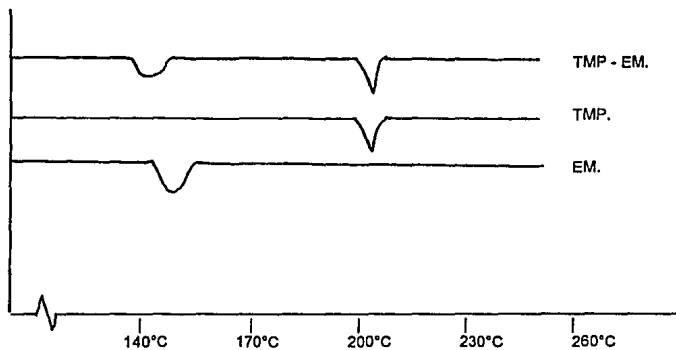


FIGURA 5. TERMOGRAMAS QUE MUESTRAN LAS ENDOTERMAS OBTENIDAS PARA TRIMETOPRIM (TMP) Y ESTEARATO DE MAGNESIO (EM.). EVALUADAS POR DSC.

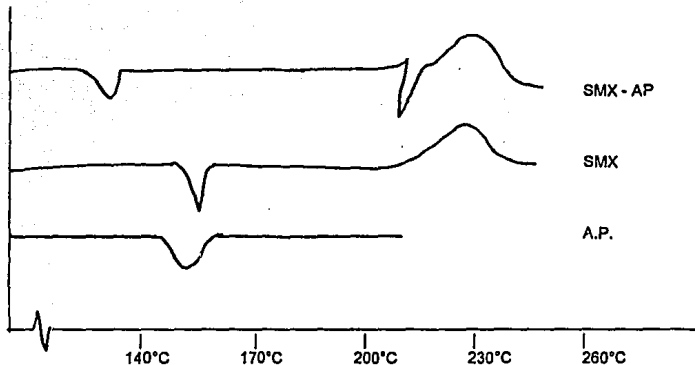


FIGURA 6. TERMOGRAMAS QUE MUESTRAN LAS ENDOTERMAS OBTENIDAS PARA SULFAMETOXAZOL (SMX) Y ALMIDON PREGELATINIZADO (AP.), EVALUADAS POR DSC.

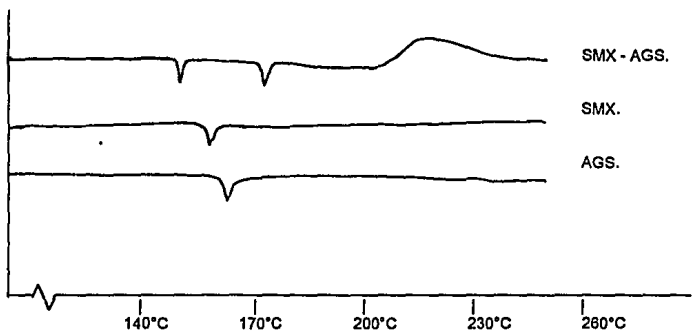


FIGURA 7. TERMOGRAMAS QUE MUESTRAN LAS ENDOTERMAS OBTENIDAS PARA SULFAMETOXAZOL (SMX) Y ALMIDON GLICOLATO DE SODIO (AGS). EVALUADAS POR DSC.

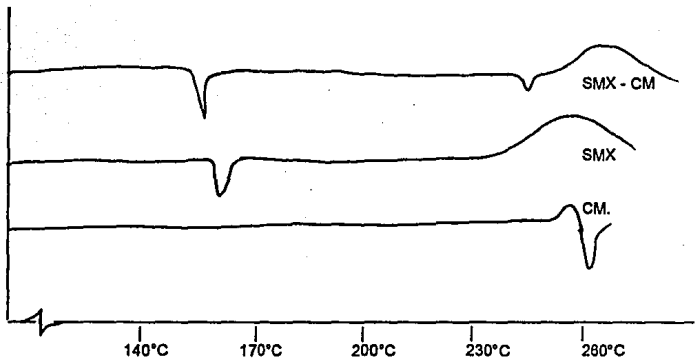


FIGURA 8. TERMOGRAMAS QUE MUESTRAN LAS ENDOTERMAS OBTENIDAS PARA SULFAMETOXAZOL (SMX) Y CELULOSA MICROCRISTALINA (CM.), EVALUADAS PORDSC.

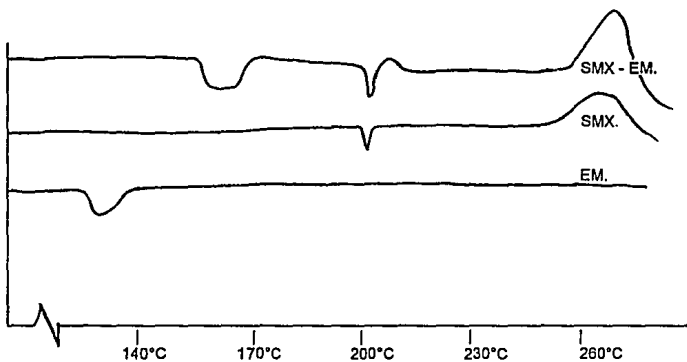


FIGURA 9. TERMOGRAMAS QUE MUESTRAN LAS ENDOTERMAS OBTENIDAS PARA SULFAMETOXAZOL (SMX) Y ESTEARATO DE MAGNESIO (EM.). EVALUADAS POR DSC.



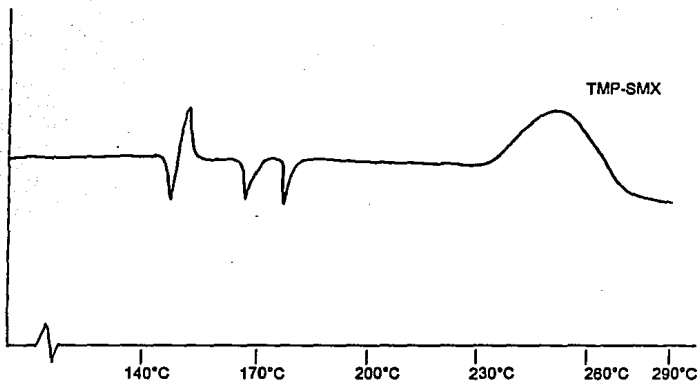


FIGURA 10. TERMOGRAMA QUE MUESTRA EL COMPORTAMIENTO DE LA MEZCLA ENTRE TRIMETOPRIM (TMP) Y SULFAMETOXAZOL (SMX) EVALUADAS POR DSC.

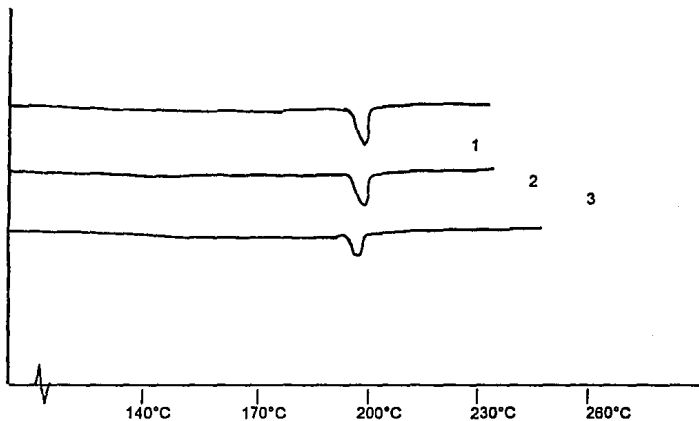


FIGURA 11. TERMOGRAMAS QUE MUESTRAN LAS ENDOTERMAS OBTENIDAS PARA TRES LOTES DIFERENTES DE TRIMETOPRIM, EVALUADAS POR DSC.

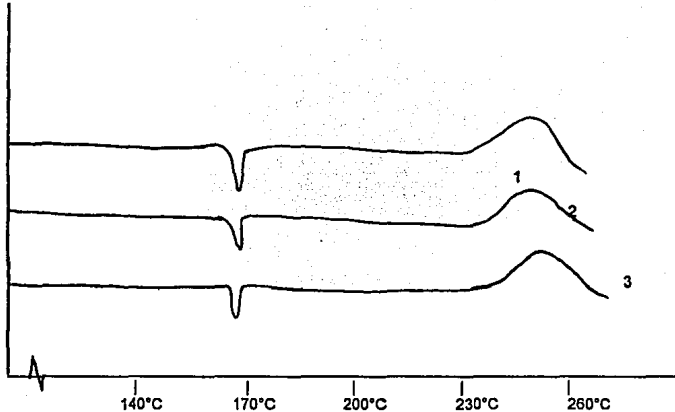


FIGURA 12. TERMOGRAMAS QUE MUESTRAN LAS ENDOTERMAS OBTENIDAS PARA TRES LOTES DIFERENTES DE SULFAMETOXAZOL, EVALUADAS POR DSC.

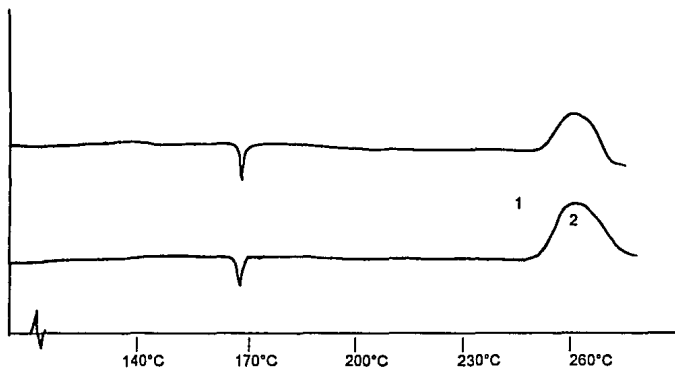


FIGURA 13. TERMOGRAMAS QUE MUESTRAN EL COMPORTAMIENTO DE DOS MUESTRAS DE ALMIDON GLICOLATO DE SODIO ( PRIMOJEL ) DE DOS DIFERENTES LOTES Y DOS DIFERENTES PROVEEDORES, EVALUADAS POR DSC.

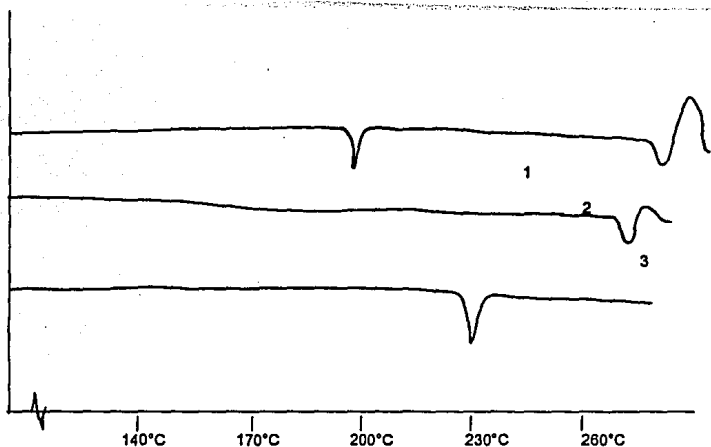


FIGURA 14. TERMOGRAMAS QUE MUESTRAN EL COMPORTAMIENTO DE TRES MUESTRAS DE CELULOSA MICROCRISTALINA (AVICEL PH 101) DE DIFERENTE LOTE Y DIFERENTE PROVEEDOR, EVALUADAS POR DSC.

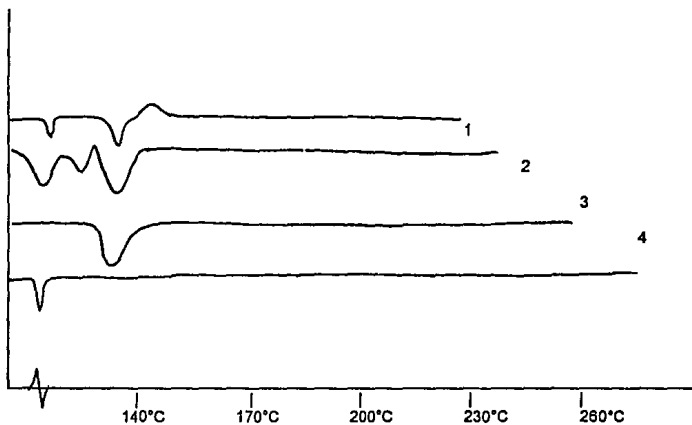


FIGURA 15. TERMOGRAMAS QUE MUESTRAN EL COMPORTAMIENTO DE CUATRO DIFERENTES MUESTRAS DE ESTEARATO DE MAGNESIO, DE DIFERENTES LOTES Y DIFERENTE PROVEEDOR EVALUADOS POR DSC.

ESTA TESIS NO DEBE  
SALIR DE LA BIBLIOTECA

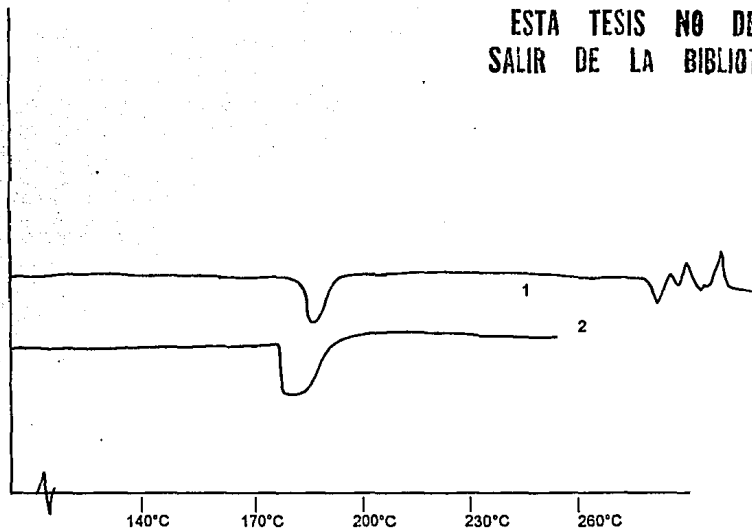


FIGURA 16. TERMOGRAMAS QUE MUESTRAN EL COMPORTAMIENTO DE DOS MUESTRAS DE ALMIDON PREGELATINIZADO ( STARCH 1500 ), DE DIFERENTES LOTES Y PROVEEDORES, EVALUADAS POR DSC.

**TABLA 1 ESTUDIO DE CONFRONTACION EMPLEANDO CAMARAS DE ESTABILIDAD DURANTE TRES MESES, EVALUANDO VISUALMENTE Y COMPARANDO CON MUESTRAS INICIALES.**

C O M P U E S T O	C O N D I C I O N E S			
	T. AMBIENTE	37.C/80%HR	40.C/75%HR	45.C/50%HR
TMP	-	-	-	-
SMX	-	-	-	-
TMP - SMX	-	-	-	-
EST DE Mg	-	-	-	-
EST DE Ca	-	-	-	-
TALCO	-	-	-	-
PRIMOJEL	-	-	-	-
AC-DI-SOL	-	-	-	-
CROSPIVODONA	-	-	-	-
AVICEL PH 101	-	-	-	-
LACTOSA	-	-	-	-
FOSF DE Ca	-	-	-	-
STARCH 1500	-	-	-	-
PVP	-	-	-	-
HPMC E50P	-	-	-	-
TMP + EST DE Mg	-	-	-	-
TMP + EST DE Ca	-	-	-	-
TMP + TALCO	-	-	-	-
TMP + PRIMOJEL	-	-	-	-
TMP + AC-DI-SOL	-	-	-	-
TMP + CROSPVIDONA	-	-	-	-
TMP + AVICEL PH 101	-	-	-	-
TMP + LACTOSA	-	-	-	-
TMP + FOSFATO DE Ca	-	-	-	-
TMP + STARCH 1500	-	-	-	-
TMP + PVP	-	-	-	-

**TABLA 1 ESTUDIO DE CONFRONTACION EMPLEANDO CAMARAS DE ESTABILIDAD (CONT) DURANTE TRES MESES, EVALUANDO VISUALMENTE Y COMPARANDO CON MUESTRAS INICIALES.**

C O M P U E S T O	C O N D I C I O N E S			
	T. AMBIENTE	37.C/80%HR	40.C/75%HR	45.C/50%HR
TMP + HPMC E50P	-	-	-	-
SMX + EST DE Mg	-	-	-	-
SMX + EST DE Ca	-	-	-	-
SMX + TALCO	-	-	-	-
SMX + PRIMOJEL	-	-	-	-
SMX + AC-DI-SOL	-	-	-	-
SMX + CROSPVIDONA	-	-	-	-
SMX + AVICEL PH 101	-	-	-	-
SMX + LACTOSA	-	-	-	-
SMX + FOSFATO DE Ca	-	-	-	-
SMX + STARCH 1500	-	-	-	-
SMX + PVP	-	-	-	-
SMX + HPMC E50P	-	-	-	-

DONDE:

( - ) = NO EXISTE NINGUN CAMBIO FISICO OBSERVABLE.

TMP = TRIMETOPRIM.

SMX = SULFAMETOXAZOL.

EST DE Mg = ESTEARATO DE MAGNESIO.

EST DE Ca = ESTERATO DE CALCIO.

PRIMOJEL = ALMIDON GLICOLATO DE SODIO.

AC-DI-SOL = CROSCARAMELOSA SODICA.

AVICEL PH 101 = CELULOSA MICROCRISTALINA.

FOSFATO DE Ca = FOSFATO DE CALCIO ANHIDRO.

STARCH 1500 = ALMIDON PREGELATINIZADO.

PVP = POLIVINILPIRROLIDONA

HPMC E50P = HIDROXIPROPILMETIL CELULOSA E50 PREMIUM.

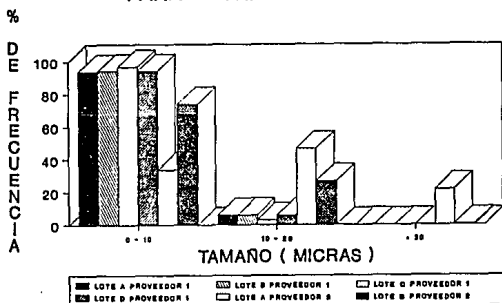
**TABLA 2 RESULTADOS DE LA CARACTERIZACION DE TRIMETOPRIM MATERIA PRIMA EVALUANDO DOS DIFERENTES PROVEEDORES.**

CARACTERISTICAS	PROVEEDOR 1				PROVEEDOR 2	
	LOTES				LOTES	
	A	B	C	D	A	B
HUMEDAD RESIDUAL ( % )	0.193	0.530	0.360	0.330	0.490	0.120
ANGULO DE REPOSO ( . )	50.57	48.19	48.33	48.13	53.98	49.11
VELOCIDAD DE FLUJO (g/seg)	NO FLUYE	NO FLUYE	NO FLUYE	NO FLUYE	NO FLUYE	NO FLUYE
DENSIDAD APARENTE (g/ml)	0.177	0.169	0.154	0.163	0.511	0.265
DENSIDAD COMPACTADA (g/ml)	0.308	0.330	0.283	0.316	0.676	0.463
FACTOR DE CONSOLIDACION (%)	42.53	48.79	45.58	48.42	24.40	42.76

**TABLA 3 RESULTADOS DE LA CARACTERIZACION DE SULFAMETOXAZOL MATERIA PRIMA EVALUANDO DOS DIFERENTES PROVEEDORES.**

CARACTERISTICAS	PROVEEDOR 1				PROVEEDOR 2
	LOTES				LOTE
	A	B	C	D	A
HUMEDAD RESIDUAL ( % )	0.256	0.310	0.460	0.470	0.160
ANGULO DE REPOSO ( . )	51.03	49.52	50.96	48.78	55.49
VELOCIDAD DE FLUJO (g/seg)	NO FLUYE	NO FLUYE	NO FLUYE	NO FLUYE	NO FLUYE
DENSIDAD APARENTE (g/ml)	0.219	0.213	0.213	0.213	0.326
DENSIDAD COMPACTADA (g/ml)	0.361	0.432	0.437	0.431	0.679
FACTOR DE CONSOLIDACION (%)	39.33	50.69	51.26	50.28	51.98

**GRAFICA 1:**  
DISTRUBUCION DE TAMAÑO DE PARTICULA  
PARA \* TRIMETOPRIM USP \*



REALIZADA POR METODO DE MICROSCOPIO.

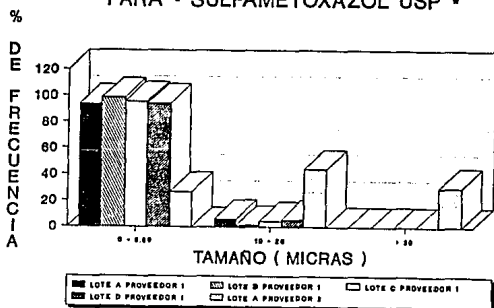
· TABLA 4 RESULTADOS DE LA DISTRIBUCION DE TAMAÑO DE PARTICULA REALIZADA EN MICROSCOPIO NIKON A 20x, PARA LA MATERIA PRIMA TRIMETOPRIM DE DOS DIFERENTES PROVEEDORES.

INTERVALO	PROVEEDOR 1				PROVEEDOR 2	
	LOTES				LOTES	
	A	B	C	D	A	B
0 - 10 .	93.99	94.32	96.99	94.33	33.66	73.99
10 - 20 .	6.00	6.0	3.00	5.66	46.65	26.66
> 120 .	0.00	0.00	0.00	0.00	21.53	0.33

DONDE: LOS VALORES DE LA TABLA ANTERIOR REPRESENTAN EL PORCENTAJE DE PARTICULAS EN EL INTERVALO DETERMINADO.



**GRAFICA 2:**  
**DISTRIBUCION DE TAMAÑO DE PARTICULA**  
**PARA \* SULFAMETOXAZOL USP \***



REALIZADA POR METODO DE MICROSCOPIO.

**TABLA 5** RESULTADOS DE LA DETERMINACION DE TAMAÑO DE PARTICULA REALIZADA EN MICROSCOPIO NIKON 20x, PARA SULFAMETOXAZOL MATERIA PRIMA DE DOS DIFERENTES PROVEEDORES.

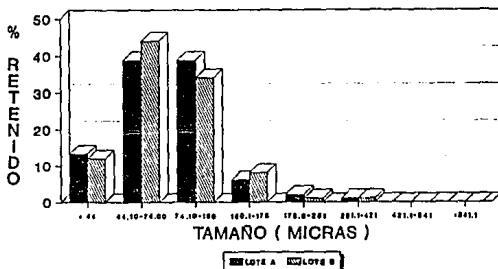
INTERVALO	PROVEEDOR 1				PROVEEDOR 2
	LOTES				LOTE
	A	B	C	D	A
0 - 9.9 .	93.66	98.62	95.65	94.30	26.66
10 - 20.0 .	6.00	1.33	4.33	5.66	43.99
> 20 .	0.00	0.00	0.00	0.00	30.00

DONDE: CADA VALOR DE LA TABLA ANTERIOR REPRESENTA EL PORCENTAJE DE PARTICULAS PARA CADA DETERMINADO INTERVALO.

**TABLA 6 RESULTADOS DE LA CARACTERIZACION DE LAS PROPIEDADES REOLOGICAS A LOS EXCIPIENTES ELEGIDOS PARA LA FORMULACION A DESARROLLAR.**

CARACTERISTICA	STARCH 1500	PRIMOJEL	AVICEL PH101	ESTEARATO DE MAGNESIO
HUMEDAD RESIDUAL (%)	3.51	2.16	4.2	5.1
ANGULO DE REPOSO (.)	55.30	46.78	56.48	43.33
VELOCIDAD DE FLUJO (g/seg)	0.90	0.85	NO FLUYE	NO FLUYE
DENSIDAD APARENTE (g/ ml)	0.830	0.834	0.296	0.296
DENSIDAD COMPACTADA (g/ml)	0.960	0.981	0.411	0.169
INDICE DE CONSOLIDACION (%)	18.50	14.99	27.90	19.52

**GRAFICA 3:  
DISTRIBUCION DE TAMAÑO DE PARTICULA  
PARA • ALMIDON PREGELATINIZADO •**



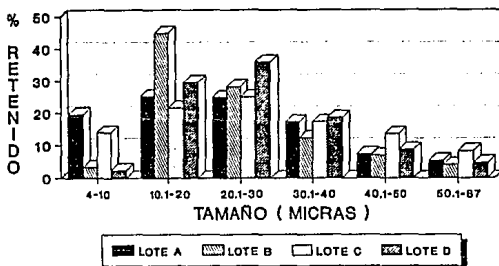
REALIZADA POR EL METODO DE TAMICES.

**TABLA 7 RESULTADOS DE LA DETERMINACION DE TAMAÑO DE PARTICULA  
REALIZADA PARA ALMIDON PREGELAT. POR EL METODO DE TAMICES.**

MALLA	LOTES DE ALMIDON PREGELATINIZADO	
	LOTE A	LOTE B
20	13.30	12.00
40	38.80	44.00
60	38.80	34.00
80	6.10	8.00
100	2.00	1.00
200	1.00	1.00
325	0.00	0.00
BASE	0.00	0.00

DONDE: CADA VALOR DE LA TABLA ANTERIOR REPRESENTA EL PORCENTAJE DE PARTICULAS PARA DETERMINADO NUMERO DE MALLA.

**GRAFICA 4:**  
**DISTRIBUCION DE TAMAÑO DE PARTICULA**  
**PARA \* ALMIDON GLICOLATO DE SODIO \***



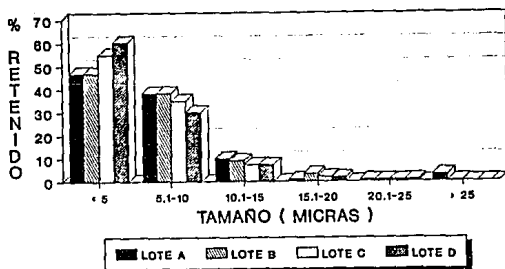
REALIZADA EN MICROSCOPIO NIKON A 20x

**TABLA 8 RESULTADOS DE LAS DETERMINACIONES DE TAMAÑO DE PARTICULA PARA ALMIDON GLICOLATO DE SODIO POR EL METODO DE MICROSCOPIO.**

INTERVALO	NUMERO DE LOTES DE ALMIDON GLICOLATO.			
	A	B	C	D
4 - 10 .	19.66	3.33	14.00	2.33
10.1 - 20 .	25.33	45.00	21.66	29.66
20.1 - 30 .	25.00	28.33	25.10	36.00
30.1 - 40 .	17.33	12.33	17.33	18.66
40.1 - 50 .	7.33	7.00	13.60	8.66
50.1 - 87 .	5.33	4.00	8.33	4.66

DONDE: LOS VALORES DE LA TABLA ANTERIOR REPRESENTAN EL PORCENTAJE DE PARTICULAS PARA CADA DETERMINADO INTERVALO.

**GRAFICA 5:  
DISTRIBUCION DE TAMAÑO DE PARTICULA  
PARA • ESTEARATO DE MAGNESIO •**



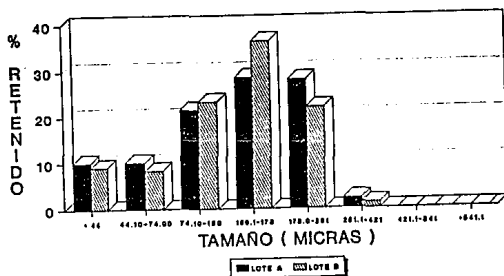
REALIZADA EN MICROSCOPIO NIKON A 20x

TABLA 9 DETERMINACION DE TAMAÑO DE PARTICULA PARA ESTEARATO DE MAGNESIO EMPLEANDO MICROSCOPIO OPTICO NIKON A 20 x.

INTERVALO	LOTES DE ESTEARATO DE MAGNESIO.			
	A	B	C	D
< 5 .	47.00	47.00	55.00	60.33
5.1 - 10 .	38.33	38.33	35.00	30.00
10.1 - 15 .	10.00	9.00	7.33	7.33
15.1 - 20 .	1.00	3.33	2.00	1.67
20.1 - 25 .	0.67	0.67	0.67	0.67
> 25 .	3.00	0.33	0.00	0.00

DONDE: LOS VALORES DE LA TABLA ANTERIOR REPRESENTAN EL PORCENTAJE DE PARTICULAS EN UN DETERMINADO INTERVALO.

**GRAFICA 6:**  
**DISTRIBUCION DE TAMAÑO DE PARTICULA**  
**PARA \* CELULOSA MICROCRISTALINA \***



REALIZADA POR EL METODO DE TAMICES.

**TABLA 10 DETERMINACION DE TAMAÑO DE PARTICULA PARA CELULOSA MICROCRISTALINA EMPLEANDO EL METODO DE TAMICES.**

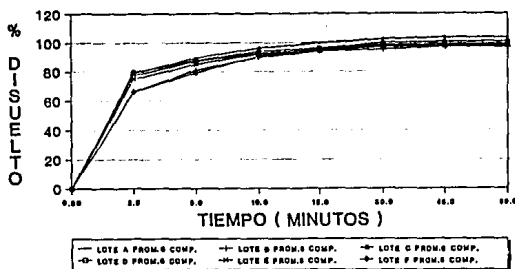
INTERVALO	LOTES DE CELULOSA MICROCRIST.	
	A	B
< 840 .	0.00	0.00
839 - 420 .	0.00	0.00
419 - 250 .	2.00	1.15
249 - 177 .	28.00	22.01
176 - 149 .	28.50	36.36
148 - 74 .	21.50	23.24
73 - 44 .	10.00	8.24
> 44 .	10.00	9.00

DONDE: LOS VALORES DE LA TABLA ANTERIOR REPRESENTAN EL PORCENTAJE DE PARTICULAS EN UN DETERMINADO INTERVALO.

TABLA 11 RESULTADOS DE LA CARACTERIZACION DEL PRODUCTO INNOVADOR DE TMP/SMX EVALUANDO LAS DOS DOSIS EXISTENTES.

CARACTERISTICA DEL PRODUCTO.	PRODUCTO INNOVADOR.	
	DOSIS BAJA.	DOSIS ALTA.
DOSIS. (mg)	80 / 400	160 / 800
PESO PROMEDIO (mg)	$\bar{X} = 536.90$	$\bar{X} = 1066.90$
DUREZA PROMEDIO (Kp)	$\bar{X} = 12.02$	$\bar{X} = 14.00$
FRIABILIDAD (%)	$\bar{X} = 0.186$	$\bar{X} = 0.311$
DESINTEGRACION (seg, APROX)	$\bar{X} = 27.00$	$\bar{X} = 28.00$

**GRAFICA 7:**  
**PERFIL DE DISOLUCION DEL MEDICAMENTO**  
**INNOVADOR DOSIS 160/800 mg/comp**



**TRIMETOPRIM**

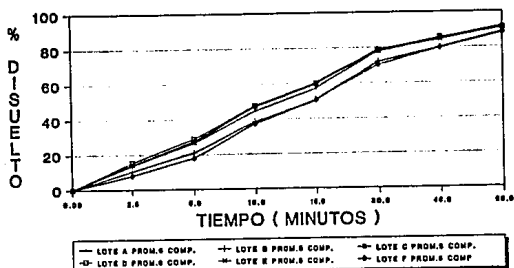
**TABLA 12** RESULTADOS DE LA EVALUACION DEL PERFIL DE DISOLUCION DEL MEDICAMENTO INNOVADOR DOSIS 160/800 mg/comp REALIZADO A SEIS DIFERENTES LOTES, PARA TRIMETOPRIM.

LOTE.	TIEMPOS DE MUESTREO. ( min )						
	2.5	5.0	10	15	30	45	60
A $\bar{X}$ =	78.83	89.41	96.08	99.67	102.42	103.40	103.48
B $\bar{X}$ =	66.15	81.17	89.65	94.06	95.24	97.17	97.10
C $\bar{X}$ =	79.63	87.64	93.78	96.08	98.56	99.02	99.13
D $\bar{X}$ =	77.28	87.08	92.47	94.53	96.93	97.37	97.69
E $\bar{X}$ =	74.82	85.25	91.88	95.23	97.70	98.05	98.85
F $\bar{X}$ =	66.13	79.32	90.57	95.57	99.93	100.67	100.82

DONDE: CADA VALOR DE LA TABLA ANTERIOR REPRESENTA EL PROMEDIO DEL PORCENTAJE DISUELTOS PARA 6 COMPRIMIDOS.



**GRAFICA 8:  
PERFIL DE DISOLUCION DEL MEDICAMENTO  
INNOVADOR DOSIS 160/800 mg/comp.**



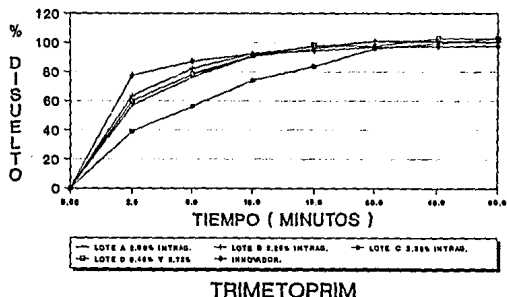
**SULFAMETOXAZOL**

**TABLA 13 RESULTADOS DE LA EVALUACION DEL PERFIL DE DISOLUCION DEL MEDICAMENTO INNOVADOR DOSIS 160/800 mg/comp. REALIZADO A SEIS DIFERENTES LOTES, PARA SULFAMETOXAZOL.**

LOTE.	TIEMPOS DE MUESTREO. ( min )						
	2.5	5.0	10	15	30	45	60
A $\bar{X} =$	13.83	26.53	44.57	57.08	77.87	84.96	91.78
B $\bar{X} =$	10.37	20.92	38.40	50.19	71.81	79.72	88.52
C $\bar{X} =$	13.92	27.51	47.08	59.54	78.84	84.81	90.92
D $\bar{X} =$	15.36	28.72	47.45	59.60	77.99	85.46	90.62
E $\bar{X} =$	13.97	26.70	47.61	60.14	78.21	84.34	91.23
F $\bar{X} =$	8.06	18.01	37.39	50.74	70.17	79.65	87.82

DONDE: CADA VALOR DE LA TABLA ANTERIOR REPRESENTA EL PROMEDIO DEL PORCENTAJE DISUELTTO PARA 6 COMPRIMIDOS.

**GRAFICA 9:**  
**EFFECTO DE LA PROPORCION DE AGLUTINANTE**  
**INTRA Y EXTRAGANULAR EN LA FORMULACION**

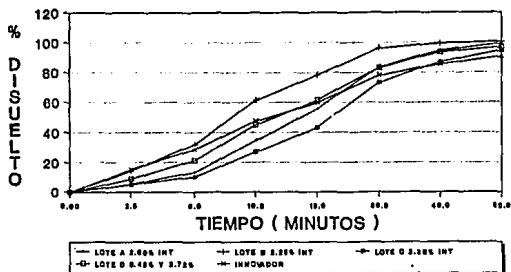


**TABLA 14 PERFILES DE DISOLUCION DE TRIMETOPRIM EN DIFERENTES FORMULACIONES OBSERVANDO EL EFECTO DE LA PROPORCION INTRA Y EXTRAGANULAR DE DESINTEGRANTE.**

LOTE.	TIEMPOS DE MUESTREO. ( min )						
	2.5	5.0	10	15	30	45	60
A 2.00% INT $\bar{X}$ =	56.64	76.25	90.69	95.77	101.14	101.06	100.08
B 2.25% INT $\bar{X}$ =	63.46	82.23	92.52	97.10	100.88	100.64	100.70
C 2.36% INT $\bar{X}$ =	39.09	56.05	74.17	83.62	95.83	99.28	103.08
D 2.72% EXT 0.45% INT $\bar{X}$ =	59.60	78.21	91.06	98.07	97.64	102.83	102.71

DONDE: CADA VALOR DE LA TABLA ANTERIOR REPRESENTA EL PROMEDIO DEL PORCENTAJE DISUELTTO PARA 6 COMPRIMIDOS.  
 EXT= EXTRAGANULAR. INT= INTRAGANULAR.

**GRAFICA 10:**  
**EFFECTO DE LA PROPORCION DE AGLUTINANTE**  
**INTRA Y EXTRAGRANULAR EN LA FORMULACION**



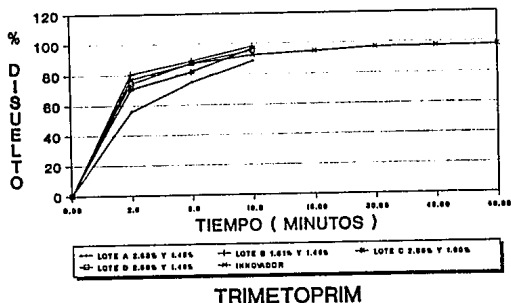
**SULFAMETOXAZOL**

**TABLA 15 PERFILES DE DISOLUCION DE SULFAMETOXAZOL EN DIFERENTES FORMULACIONES OBSERVANDO EL EFECTO DE LA PROPORCION INTRA Y EXTRA GRANULAR DE DESINTEGRANTE.**

LOTE.	TIEMPOS DE MUESTREO. ( min )						
	2.5	5.0	10	15	30	45	60
A 2.00% INT $\bar{X}$ =	5.34	13.31	34.76	55.85	83.45	94.58	99.41
B 2.25% INT $\bar{X}$ =	14.26	32.13	61.45	78.13	96.03	99.39	100.64
C 2.36% INT $\bar{X}$ =	4.91	10.14	27.04	43.45	73.07	86.99	94.64
D 2.72% EXT 0.45% INT $\bar{X}$ =	8.74	21.26	45.09	61.38	83.04	93.54	97.01

DONDE: CADA VALOR DE LA TABLA ANTERIOR REPRESENTA EL PROMEDIO DEL PORCENTAJE DISUELTTO PARA 6 COMPRIMIDOS.  
 EXT= EXTRAGRANULAR. INT= INTRAGRANULAR.

**GRAFICA 11**  
**EFFECTO DE LA PROPORCION DE DESINTEGRANTE**  
**Y LUBRICANTE EN LA FORMULACION.**



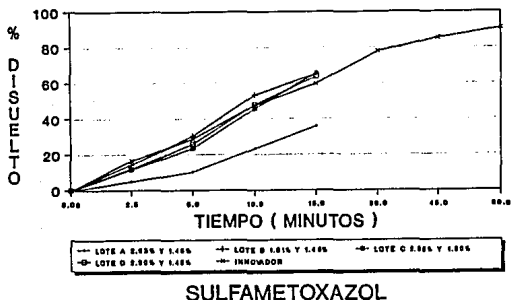
**TRIMETOPRIM**

**TABLA 16** EVALUACION DEL PERFIL DE DISOLUCION DE TRIMETOPRIM PARA LAS FORMULACIONES FABRICADAS VARIANDO LA CANTIDAD DE DESINTEGRANTE Y DE LUBRICANTE, PARA TMP/SMX 160/800 mg/comp

LOTE.	TIEMPOS DE MUESTREO. (min)		
	2.5	5.0	10
A 2.63% DES 1.45% LUB $\bar{X}$ =	55.79	75.13	88.46
B 1.81% DES 1.45% LUB $\bar{X}$ =	80.55	88.91	98.29
C 2.65% DES 1.60% LUB $\bar{X}$ =	70.76	81.79	96.81
D 2.90% DES 1.45% LUB $\bar{X}$ =	74.39	87.67	95.50

DONDE: CADA VALOR DE LA TABLA ANTERIOR REPRESENTA EL PROMEDIO DEL PORCENTAJE DISUELTTO PARA 6 COMPRIMIDOS.

**GRAFICA 12:**  
**EFFECTO DE LA PROPORCION DE DESINTEGRANTE**  
**Y LUBRICANTE EN LA FORMULACION.**

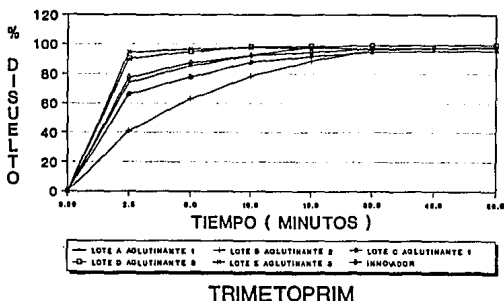


**TABLA 17** EVALUACION DEL PERFIL DE DISOLUCION DE SULFAMETOXAZOL PARA LAS FORMULACIONES FABRICADAS VARIANDO LA CANTIDAD DE DESINTEGRANTE Y DE LUBRICANTE, PARA TMP/SMX 160/800 mg/comp

LOTE.	TIEMPOS DE MUESTREO. (min)			
	2.5	5.0	10	15
A 2.63% DES 1.45% LUB $\bar{X}$ =	4.84	10.06	23.30	35.73
B 1.81% DES 1.45% LUB $\bar{X}$ =	14.17	30.39	53.20	65.02
C 2.63% DES 1.60% LUB $\bar{X}$ =	11.50	23.44	45.73	65.31
D 2.90% DES 1.45% LUB $\bar{X}$ =	11.87	25.84	47.85	63.48

DONDE: CADA VALOR DE LA TABLA ANTERIOR REPRESENTA EL PROMEDIO DEL PORCENTAJE DISUELTO PARA 6 COMPRIMIDOS.

**GRAFICA 13:**  
**EFFECTO DEL EMPLEO DE DIFERENTES AGENTES**  
**AGLUTINANTES EN LA FORMULACION.**

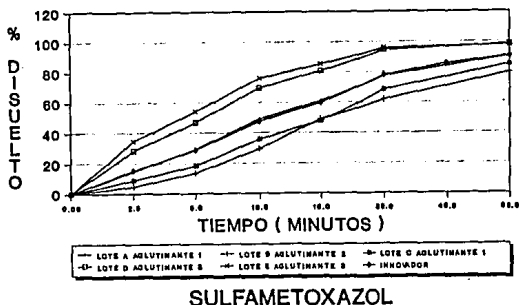


**TABLA 18 PERFILES DE DISOLUCION DE TRIMETOPRIM PARA LAS FORMULACIONES ELABORADAS EMPLEANDO DIFERENTES AGENTES AGLUTINANTES.**

LOTE.	TIEMPOS DE MUESTREO. ( min )						
	2.5	5.0	10	15	30	45	60
A AGLUTIN. 1 $\bar{X}$ =	74.12	85.13	92.43	98.37	96.55		97.65
B AGLUTIN. 2 $\bar{X}$ =	41.07	63.01	78.52	88.78	96.13		98.57
C AGLUTIN. 1 $\bar{X}$ =	66.08	77.72	87.80	91.66	94.78		95.74
D AGLUTIN. 3 $\bar{X}$ =	90.17	94.81	98.27	98.72	98.90		99.49
E AGLUTIN. 3 $\bar{X}$ =	94.46	96.55	97.55	97.36	97.08		97.87

DONDE: CADA VALOR DE LA TABLA ANTERIOR REPRESENTA EL PROMEDIO DEL PORCENTAJE DISUELTTO PARA 6 COMPRIMIDOS.

**GRAFICA 14:**  
**EFFECTO DEL EMPLEO DE DIFERENTES**  
**AGLUTINANTES EN LA FORMULACION.**

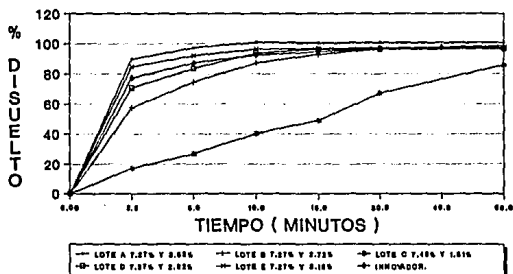


**TABLA 19** PERFILES DE DISOLUCION DE SULFAMETOXAZOL PARA LAS FORMULACIONES EMPLEANDO DIFERENTES AGENTES AGLUTINANTES

LOTE.	TIEMPOS DE MUESTREO. ( min )						
	2.5	5.0	10	15	30	45	60
A AGLUTIN. 1 $\bar{X}$ =	14.53	29.20	49.07	60.75	77.46		90.44
B AGLUTIN. 2 $\bar{X}$ =	4.50	13.49	29.49	48.76	61.76		79.62
C AGLUTIN. 1 $\bar{X}$ =	8.62	18.21	35.74	47.74	68.14		84.94
D AGLUTIN. 3 $\bar{X}$ =	28.26	46.81	69.55	80.63	94.57		98.24
E AGLUTIN. 3 $\bar{X}$ =	34.57	54.01	75.76	85.30	95.82		97.91

DONDE: CADA VALOR DE LA TABLA ANTERIOR REPRESENTA EL PROMEDIO DEL PORCENTAJE DISUELTTO PARA 6 COMPRIMIDOS.

**GRAFICA 15:**  
**EFFECTO DE LA PROPORCION DE AGLUTINANTE**  
**Y DESINTEGRANTE EN LA FORMULACION.**



**TRIMETOPRIM**

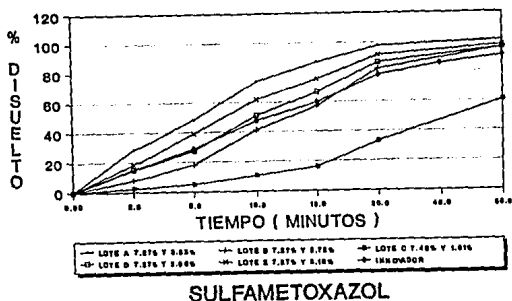
**TABLA 20** PERFILES DE DISOLUCION PARA TRIMETOPRIM EVALUANDO LA PROPORCION DE AGLUTINANTE Y DESINTEGRANTE PARA LA FORMULACION DE TMP/SMX 160/800 mg/comp.

LOTE.	TIEMPOS DE MUESTREO. ( min )						
	2.5	5.0	10	15	30	45	60
A 7.27% AGL 3.63% DES $\bar{X}$ =	89.83	97.11	101.18	100.64	100.94		100.99
B 7.27% AGL 2.72% DES $\bar{X}$ =	57.57	74.56	87.18	92.94	96.44		98.60
C 7.45% AGL 1.81% DES $\bar{X}$ =	17.30	26.69	40.20	48.92	67.13		85.85
D 7.27% AGL 2.92% DES $\bar{X}$ =	70.88	83.41	93.67	96.26	96.42		96.59
E 7.27% AGL 3.18% DES $\bar{X}$ =	84.73	92.01	96.40	96.81	97.36		97.32

DONDE: CADA VALOR DE LA TABLA ANTERIOR REPRESENTA EL PROMEDIO DEL PORCENTAJE DISUELTTO PARA 6 COMPRIMIDOS.



**GRAFICA 16:**  
**EFFECTO DE LA PROPORCION DE AGLUTINANTE Y DESINTEGRANTE EN LA FORMULACION.**

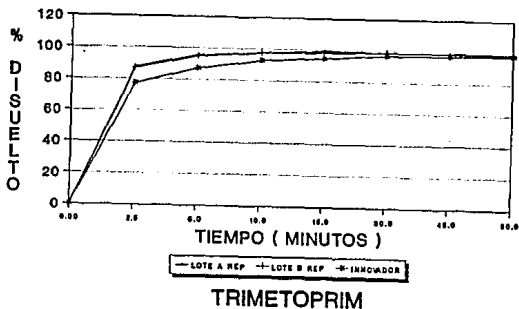


**TABLA 21** PERFILES DE DISOLUCION PARA SULFAMETOXAZOL EVALUANDO LA PROPORCION DE AGLUTINANTE Y DESINTEGRANTE PARA LA FORMULACION DE TMP/SMX 160/800 mg/comp.

LOTE.	TIEMPOS DE MUESTREO. ( min )						
	2.5	5.0	10	15	30	45	60
A 7.27% AGL 3.63% DES $\bar{X}$ =	28.28	48.44	73.72	86.80	97.64		101.43
B 7.27% AGL 2.72% DES $\bar{X}$ =	7.88	18.18	41.19	57.05	81.85		96.13
C 7.45% AGL 1.81% DES $\bar{X}$ =	2.33	5.03	10.49	16.22	33.19		60.54
D 7.27% AGL 2.95% DES $\bar{X}$ =	14.88	27.43	51.07	66.37	86.21		96.05
E 7.27% AGL 3.18% DES $\bar{X}$ =	18.30	38.98	61.70	75.20	91.36		97.87

DONDE: CADA VALOR DE LA TABLA ANTERIOR REPRESENTA EL PROMEDIO DEL PORCENTAJE DISUELTTO PARA 6 COMPRIMIDOS.

**GRAFICA 17:**  
**EVALUACION DE LA REPETIBILIDAD DE LA**  
**FORMULACION TMP/SMX 160/800 mg/comp.**

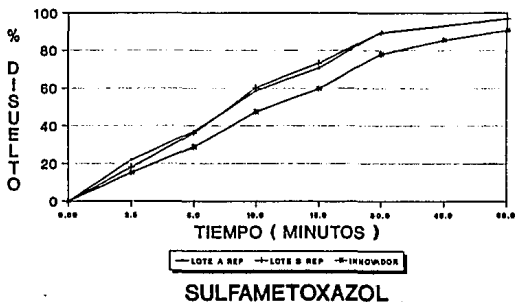


**TABLA 22 PERFILES DE DISOLUCION PARA TRIMETOPRIM EVALUANDO LA**  
**REPETIBILIDAD DE LA FORMULACION DE TMP/SMX 160/800 mg/comp**

LOTE.	TIEMPOS DE MUESTREO. ( min )						
	2.5	5.0	10	15	30	45	60
A REP $\bar{X}$	87.66	95.38	97.39	99.16	98.65		98.96
B REP $\bar{X}$	86.85	94.69	97.25	98.08	98.80		98.54

DONDE: CADA VALOR DE LA TABLA ANTERIOR REPRESENTA EL PROMEDIO DEL PORCENTAJE DISUELTTO PARA 6 COMPRIMIDOS.

**GRAFICA 18:**  
**EVALUACION DE LA REPETIBILIDAD DE LA**  
**FORMULACION TMP/SMX 160/800 mg/comp.**

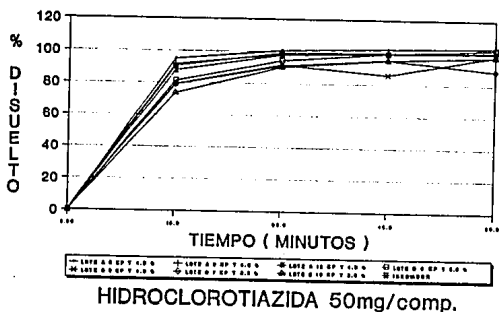


**TABLA 23 PERFILES DE DISOLUCION PARA SULFAMETOXAZOL EVALUANDO LA**  
**REPETIBILIDAD DE LA FORMULACION DE TMP/SMX 160/800 mg/comp.**

LOTE.	TIEMPOS DE MUESTREO. ( min )						
	2.5	5.0	10	15	30	45	60
A REP $\bar{X}$ =	21.96	36.92	58.48	70.68	89.65		96.98
B REP $\bar{X}$ =	18.07	36.10	60.05	73.29	89.21		96.96

DONDE: CADA VALOR DE LA TABLA ANTERIOR REPRESENTA EL PROMEDIO DEL PORCENTAJE DISUELTTO PARA 6 COMPRIMIDOS.

**GRAFICA 19:**  
**EFFECTO DE LA DUREZA Y PROPORCION DE**  
**AGLUTINANTE EN LA FORMULACION DE HCTZ.**

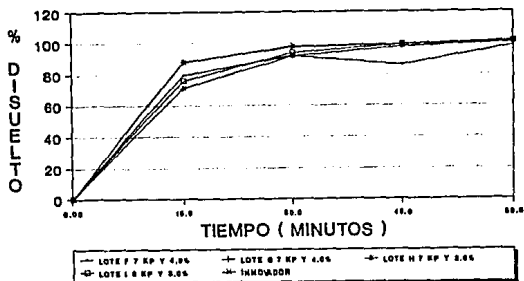


**TABLA 24 PERFILES DE DISOLUCION DE HIDROCLOROTIAZIDA EVALUANDO LA DUREZA Y ALGUNAS PROPORCIONES DE STARCH 1500 PARA LA FORMULACION DE HIDROCLOROTIAZIDA COMPRIMIDOS 50 mg.**

LOTE	TIEMPO DE MUESTREO. ( min )			
	15	30	45	60
A 6KP - 4%	94.81	100.68	102.03	103.11
A 9KP - 4%	91.57	98.34	99.62	100.59
A 12KP-4%	90.45	99.07	99.47	100.00
B 6KP - 4%	81.07	94.38	99.31	102.06
C 9KP - 4%	79.09	93.89	99.15	101.29
D 7KP-3.5%	78.89	91.18	95.32	88.80
E 10KP-3%	73.57	90.31	95.04	97.40

DONDE: CADA VALOR DE LA TABLA ANTERIOR REPRESENTA EL PROMEDIO DEL PORCENTAJE DISUELTOS PARA 6 COMPRIMIDOS.

**GRAFICA 20:**  
**EFFECTO DE LA PROPORCION DE DESINTEGRANTE**  
**Y DUREZA EN LA FORMULACION.**



**HIDROCLOROTIAZIDA 50 mg/comp.**

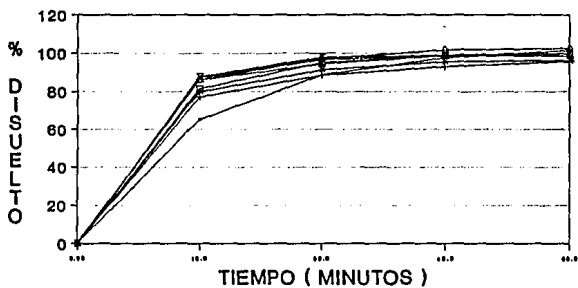
**TABLA 25 PERFILES DE DISOLUCION DE HIDROCLOROTIAZIDA EVALUANDO LA DUREZA Y PROPORCIONES DE PRIMOJEL PARA LA FORMULACION DE HIDROCLOROTIAZIDA COMPRIMIDOS DE 50 mg.**

LOTE	TIEMPO DE MUESTREO. ( min )			
	15	30	45	60
F 7KP - 4%	79.60	91.79	85.90	98.10
G 7KP - 4%	87.99	97.26	98.87	101.29
H 7KP - 3%	71.19	91.55	97.64	100.17
I 8KP - 3%	75.98	93.72	98.92	100.79

DONDE: CADA VALOR DE LA TABLA ANTERIOR REPRESENTA EL PROMEDIO DEL PORCENTAJE DISUELTTO PARA 6 COMPRIMIDOS.



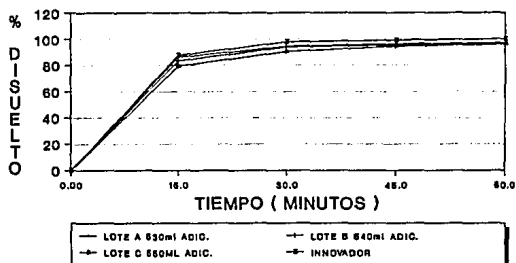
**GRAFICA 21:**  
**EFFECTO DE LA PROPORCION DE DESINTEGRANTE**  
**Y AGLUTINANTE EN LA FORMULACION.**



— LOTE A 0.01% Y 0.00%	+ LOTE B 0.02% Y 0.00%	* LOTE C 0.03% Y 0.00%	□ LOTE D 0.04% Y 0.00%
× LOTE E 0.05% Y 0.00%	◇ LOTE F 0.06% Y 0.00%	○ LOTE G 0.07% Y 0.00%	◇ INDEFINIDA

**HIDROCLOROTIAZIDA 50 mg/comp.**

**GRAFICA 22:**  
**EFFECTO DEL VOLUMEN DE AGUA PARA LA**  
**ROBUSTEZ DE LA FORMULACION.**



**HIDROCLOROTIAZIDA 50 mg/comp.**

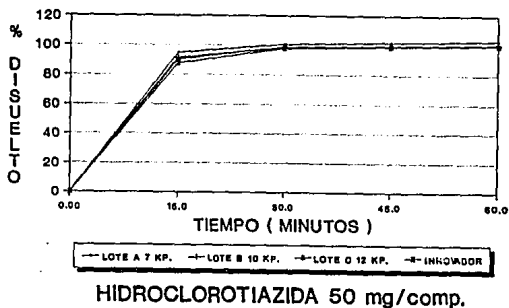
**TABLA 27** PERFILES DE DISOLUCION DE HIDROCLOROTIAZIDA 50 mg/comp.  
 EVALUANDO EL EFECTO DEL VOLUMEN DE AGUA SOBRE LA ROBUSTEZ  
 DE LA FORMULACION.

LOTE	TIEMPO DE MUESTREO. ( min )			
	15	30	45	60
LOTE A 530 ml	86.32	94.42	96.35	97.04
LOTE B 540 ml	83.51	93.88	95.40	96.28
LOTE C 550 ml	79.42	90.41	94.43	96.07

DONDE: CADA VALOR DE LA TABLA ANTERIOR REPRESENTA EL PROMEDIO  
 DEL PORCENTAJE DISUELTTO PARA SEIS COMPRIMIDOS.



**GRAFICA 23:**  
**EFFECTO DE LA DUREZA PARA LA ROBUSTEZ**  
**DE LA FORMULACION.**

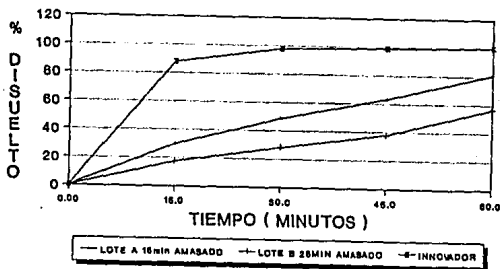


**TABLA 28** PERFILES DE DISOLUCION DE HIDROCLOROTIAZIDA 50 mg/comp. EVALUANDO EL EFECTO DE LA DUREZA SOBRE LA ROBUSTEZ DE LA FORMULACION.

LOTE	TIEMPO DE MUESTREO. ( min )			
	15	30	45	60
LOTE A 7.0 KP	94.81	100.68	102.03	103.11
LOTE B 10.0 KP	91.57	98.34	99.62	100.59
LOTE C 12.0 KP	90.45	99.02	99.47	100.00

DONDE: CADA VALOR DE LA TABLA ANTERIOR REPRESENTA EL PROMEDIO DEL PORCENTAJE DISUELTOS PARA SEIS COMPRIMIDOS.

**GRAFICA 24:**  
**EVALUACION DEL EFECTO DEL TIEMPO DE**  
**AMASADO EN LA FORMULACION.**



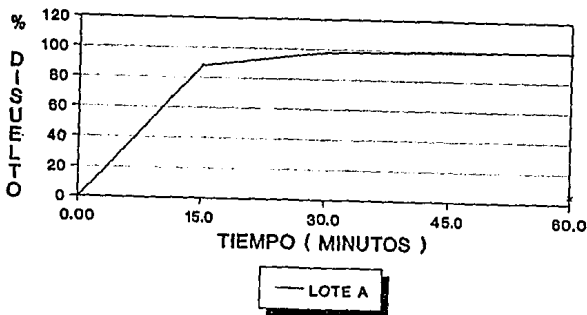
**HIDROCLOROTIAZIDA 50 mg/comp.**

**TABLA 29** PERFILES DE DISOLUCION DE HIDROCLOROTIAZIDA 50 mg/comp.  
 EVALUANDO EL EFECTO DEL TIEMPO DE AMASADO SOBRE LA ROBUSTEZ  
 DE LA FORMULACION.

LOTE	TIEMPO DE MUESTREO. ( min )			
	15	30	45	60
LOTE A 15 min.	29.90	48.08	63.50	81.00
LOTE B 28 min	17.50	28.30	38.10	57.00

DONDE: CADA VALOR DE LA TABLA ANTERIOR REPRESENTA EL PROMEDIO  
 DEL PORCENTAJE DISUELTOS PARA SEIS COMPRIMIDOS.

**GRAFICA 25:**  
**PERFIL DE DISOLUCION DEL MEDICAMENTO**  
**INNOVADOR: HIDROCLOROTIAZIDA COMPS 50mg**



**TABLA 30** PERFIL DE DISOLUCION DEL MEDICAMENTO  
 INNOVADOR DE HIDROCLOROTIAZIDA 50 mg

LOTE	TIEMPOS DE MUESTREO ( min )			
	15	30	45	60
A $\bar{X} =$	87.78	97.85	99.09	100.07

DONDE: CADA VALOR DE LA TABLA ANTERIOR REPRESENTA EL PROMEDIO DEL PORCENTAJE DISUELTOS PARA 6 COMPRIMIDOS.

TABLA 31 RESULTADOS DE LA CARACTERIZACION DE LAS PRUEBAS FISICAS REALIZADAS AL PRODUCTO INNOVADOR DE HIDROCLOROTIAZIDA 50 mg.

CARACTERISTICA	NUMERO DE LOTE.		
	HCT 50 mg A	HCT 25 mg B	HCT 100 mg C
PESO PROMEDIO ( mg ) $\bar{X} =$	218.70	108.10	437.50
DUREZA PROMEDIO (Kp) $\bar{X} =$	6.60	6.40	7.40
FRIABILIDAD (%) $\bar{X} =$	0.15	0.14	0.38
DESINTEGRACION ( seg aprox ) $\bar{X} =$	32 - 42	11.0	24 - 30

**TABLA 32 ACTIVIDADES PARA DESARROLLAR LA TRANSFERENCIA DE TECNOLOGIA Y ESCALAMIENTO EN PLANTA DE PRODUCCION PARA HIDROCLOROTIAZIDA COMPRIMIDOS 50 mg.**

A C T I V I D A D	SE REALIZO	
	SI	NO
* ENVIO DEL PROCEDIMIENTO DE FABRICACION INDUSTRIAL A PLANTA DE PRODUCCION.	*	
* DISCUSION DEL PROCEDIMIENTO DE FABRICACION INDUSTRIAL EN PLANTA DE PRODUCCION.	*	
* CORRECCION DEL PROCEDIMIENTO DE FABRICACION INDUSTRIAL EN PLANTA DE PRODUCCION.	*	
* AJUSTE A LA ORDEN DE FABRICACION.	*	
* APROBACION DE LA ORDEN DE FABRICACION.	*	
* PROTOCOLO DE VALIDACION.	*	
* CALIFICACION DE LOS EQUIPOS INVOLUCRADOS.	*	
* VERIFICACION DE LA DISPONIBILIDAD DEL EQUIPO.	*	
* ENTRENAMIENTO A OPERARIOS EN PLANTA PILOTO.	*	
* PLAN DE ESCALAMIENTO.	*	
* REQUERIMIENTO DE MATERIALES DE EMPAQUE ( SELLOS, INSERTOS, MOLDES, ETIQUETAS ETC. )	*	
* REALIZAR EL 1er LOTE DE TRANSFERENCIA DE TECNOLOGIA.	*	
* INFORME DEL 1er LOTE DE TRANSFERENCIA DE TECNOLOGIA.	*	
* AJUSTE A LA ORDEN DE FABRICACION.	*	
* REALIZAR EL 2o LOTE DE TRANSFERENCIA DE TECNOLOGIA.	*	
* AJUSTE A LA ORDEN DE FABRICACION.	*	

**TABLA 33 PROGRAMA DE ACTIVIDADES PLANTEADAS PARA DESARROLLAR LA TRANSFERENCIA DE TECNOLOGIA Y ESCALAMIENTO EN PLANTA DE PRODUCCION PARA LA FABRICACION DE HIDROCLOROTIAZIDA COMPRIMIDOS DE 50 mg.**

A C T I V I D A D	SE REALIZO	
	SI	NO
* INFORME DEL 2o LOTE DE TRANSFERENCIA DE TECNOLOGIA.	*	
* REALIZAR EL 3er LOTE DE TRANSFERENCIA DE TECNOLOGIA. ( PRODUCCION DEL BIOLOTE 50 mg comp )		*
* ACONDICIONAMIENTO Y ENVIO DEL BIOLOTE PARA REALIZAR PRUEBAS DE BIOEQUIVALENCIA.		*
* INFORME FINAL DE TRANSFERENCIA DE TECNOLOGIA.		*

TABLA 34 RESULTADOS DE LOS CONTROLES REALIZADOS AL PRIMER LOTE DE TRANSFERENCIA DE HIDROCLOROTIAZIDA 50 mg EN PLANTA DE PRODUCCION.

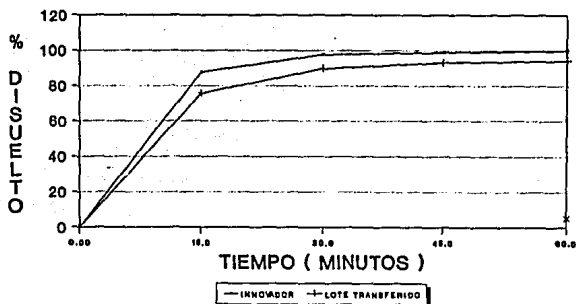
CONTROLES REALIZADOS DURANTE EL PROCESO	LOTE E S C A L A D O .
CANTIDAD DE AGUA EMPLEADA AL HUMECTAR (ml/g)	24.00
TEMPERATURA DE SECADO. (.)	44 - 53
HUMEDAD RESIDUAL PROM DEL GRANULADO SECO(%)	1.31
GRANULOMETRIA DEL GRANULADO SIN MOLER	( % RETENIDO )
MALLA No 20	65.00
MALLA No 40	18.00
MALLA No 60	11.00
MALLA No 80	1.00
MALLA No 100	2.00
MALLA No 200	2.00
MALLA No 325	0.00
BASE	0.00
GRANULOMETRIA DEL GRANULADO MOLIDO	( % RETENIDO )
MALLA No 20	3.00
MALLA No 40	45.00
MALLA No 60	20.00
MALLA No 80	4.00
MALLA No 100	5.00
MALLA No 200	8.00
MALLA No 325	5.00
BASE	8.00

**TABLA 35 RESULTADOS DE LOS CONTROLES REALIZADOS AL PRIMER LOTE DE TRANSFERENCIA DE HIDROCLOROTIAZIDA 50 mg EN PLANTA DE PRODUCCION.**

CONTROLES REALIZADOS DURANTE EL PROCESO	L O T E T R A N S F E R I D O
PROPIEDADES REOLOGICAS DEL GRANULADO.	X=
ANGULO DE REPOSO (.)	17.10
VELOCIDAD DE FLUJO (g/seg)	28.60
DENSIDAD APARENTE (g/ml)	0.76
DENSIDAD COMPACTADA (g/ml)	0.87
INDICE DE CONSOLIDACION (%)	11.6
PRUEBAS FISICAS A COMPRIMIDOS	X=
PESO PROMEDIO (mg)	195.10
DUREZA PROMEDIO (Kp)	8.12
FRIABILIDAD (%)	0.14
DESINTEGRACION (seg aprox)	27.00



**GRAFICA 26:**  
**PERFIL DE DISOLUCION HCT 50 mg PARA EL**  
**PRIMER LOTE TRANSFERIDO A PLANTA IND.**



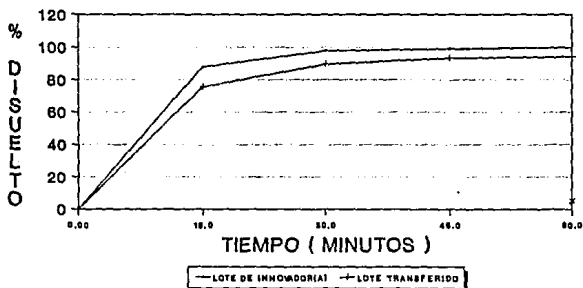
**COMPARACION:TRANSFERIDO VS INNOVADOR**

**TABLA 36** PERFIL DE DISOLUCION PARA EL PRIMER LOTE TRANSFERIDO DE HIDROCLOROTIAZIDA 50 mg EN PLANTA DE PRODUCCION.

T I E M P O (min)	PRIMER LOTE ESCALADO
	% DISUELTTO
15.0	75.65
30.0	89.77
45.0	93.25
60.0	94.32

DONDE: CADA VALOR DE LA TABLA ANTERIOR REPRESENTA EL PROMEDIO DEL PORCENTAJE DISUELTTO PARA 6 COMP.

**GRAFICA 27:**  
**PERFIL DE DISOLUCION DEL INNOVADOR VS**  
**PRIMER LOTE TRANSFERIDO A PLANTA IND.**



**COMPARACION ENTRE INNOV.(A) Y TRANSF.**  
CADA PUNTO EN LA GRAFICA REPRESENTA EL  
PROMEDIO DEL % DISUELTO PARA 6 COMP.

CUADRO 1 INTERVALOS ENCONTRADOS A NIVEL LABORATORIO PARA EL LOTE DE TRANSFERENCIA DE TECNOLOGIA EN PLANTA INDUSTRIAL DE COMPRIMIDOS DE HIDROCLOROTIAZIDA.

CONTROLES REALIZADOS DURANTE EL PROCESO	I N T E R V A L O	
	MINIMO	MAXIMO
CANTIDAD DE AGUA EMPLEADA AL HUMECTAR(ml/g)	530	550
TEMPERATURA DE SECADO. (.C )	44	55
HUMEDAD RESIDUAL DEL GRANULADO SECO. (%)	1	2
GRANULOMETRIA DEL GRANULADO SIN MOLER	( % RETENIDO )	
MALLA No 20	32	45
MALLA No 40	23	26
MALLA No 60	15	19
MALLA No 80	3	3
MALLA No 100	2	5
MALLA No 200	3	10
MALLA No 325	2	5
BASE	1	2
GRANULOMETRIA DEL GRANULADO MOLIDO	( % RETENIDO )	
MALLA No 20	0	2
MALLA No 40	43	49
MALLA No 60	20	26
MALLA No 80	4	5
MALLA No 100	5	7
MALLA No 200	2	10
MALLA No 325	3	11
BASE	2	7

**CUADRO 2 INTERVALOS ENCONTRADOS A NIVEL LABORATORIO PARA EL LOTE DE TRANSFERENCIA DE TECNOLOGIA EN PLANTA INDUSTRIAL DE COMPRIMIDOS DE HIDROCLOROTIAZIDA.**

CONTROLES REALIZADOS DURANTE EL PROCESO	I N T E R V A L O	
	MINIMO	MAXIMO
PROPIEDADES REOLOGICAS DEL GRANULADO.		
ANGULO DE REPOSO (.)	37.00	40.00
VELOCIDAD DE FLUJO (g/seg)	25.00	29.00
DENSIDAD APARENTE (g/ml)	0.73	0.76
DENSIDAD COMPACTADA (g/ml)	0.90	0.84
INDICE DE CONSOLIDACION (%)	14.00	16.00
PRUEBAS FISICAS A COMPRIMIDOS		
VARIACION DE PESO (mg)	190.00	210.00
DUREZA PROMEDIO (Kp)	6.00	9.00
FRIABILIDAD (%)	0.25	0.50
DESINTEGRACION (seg aprox)	18.00	45.00

**CUADRO 3 INTERVALOS DE PORCENTAJE DE DISOLUCION PLANTEADOS PARA EVALUAR LA CARACTERISTICAS DE DISOLUCION DEL LOTE DE TRANSFERENCIA DE TECNOLOGIA EN PLANTA INDUSTRIAL PARA UN LOTE DE 250,000 COMPRIMIDOS.**

T I E M P O (min)	I N T E R V A L O	
	% DISUELTO	
	MINIMO	MAXIMO
15.0	84.00	87.00
30.0	93.00	96.00
45.0	94.00	97.00
60.0	98.00	100.00

## 10. DISCUSION DE RESULTADOS.

### **PREFORMULACION.**

Los estudios de preformulación se dividieron en tres fases:

- 1) Estudios de compatibilidad Principio activo-Excipientes.
- 2) Caracterización de Principio activo-Excipientes.
- 3) Caracterización de producto de referencia (Medicamento innovador).

Dentro de la primera etapa se realizó la evaluación de la compatibilidad Principio activo-Excipientes, la evaluación por calorimetría diferencial de barrido y por estudios realizados en cámaras de estabilidad a las siguientes condiciones: 37°C/80% H.R., 40°C/75% H.R. y 45°C/50% H.R.

Con respecto a los resultados que se obtuvieron en el estudio que se realizó en condiciones ambientales extremas como se observa en la tabla número 1 y 1 continuación muestra, que no sufren cambios las mezclas evaluadas, tal como un cambio de color, cambio en las consistencia o formación de grumos, en este estudio también se evaluaron a los excipientes y a los principios activos solos, con la finalidad de no obtener resultados erróneos ya que si se presentara un cambio en una mezcla éste pudiera deberse a un efecto de las condiciones ambientales sobre las materias primas, más que a una incompatibilidad.

Los estudios de DSC muestran que las mezclas de TMP con Celulosa Microcristalina y Estearato de Magnesio así como las mezclas de SMX con Almidón Glicolato de Sodio, Celulosa Microcristalina y Estearato de Magnesio, que mantienen el comportamiento térmico individual cuando se encuentran mezclados por lo que existe una alta probabilidad de que sean compatibles, en contraste tenemos que las mezclas de TMP con Almidón Glicolato de Sodio y con Almidón Pregelatinizado, así como la mezcla de SMX con Almidón Pregelatinizado presentan probablemente la característica de ser incompatibles puesto que los termogramas en las figuras 2 a 10 muestran en algunos casos la aparición de picos, como se aprecia en el

termograma correspondiente a la mezcla de TMP con Almidón Pregelatinizado figura 2 donde se observa que desaparece principalmente la endoterma de fusión del Almidón Pregelatinizado apareciendo una nueva endoterma alrededor de 210°C, para poder concluir que estas mezclas son realmente incompatibles es necesario realizar estudios de Cromatografía en capa fina o algún estudio analítico semejante.

La mezcla TMP con SMX figura 10 muestra un termograma con aparición de varias endotermas y exotermas, esta interacción que presentan ambos activos está reportada y no se considera una incompatibilidad (11)

Se observa según los termogramas correspondientes a los principios activos y excipientes solos que no existe interacción alguna entre ellos mismos de acuerdo a las características observadas en los Excipientes y Activos, no presentan indicios de alguna posible presencia de impurezas, los termogramas de Trimetoprim-Sulfametoxazol que fueron evaluados, no obstante que los resultados de los termogramas que se corrieron fueron de diferente lote, no presentaron cambios en el caso de la endoterma de fusión que identifica tanto al Trimetoprim (figura 11) como al Sulfametoxazol (figura 12), estos termogramas son reproducibles, su comportamiento es similar, con respecto a la relación que presentaron los dos juntos (figura 10) y con los excipientes mismos no se presenta alguna posible interacción, en todos los casos se realizó la determinación en condiciones controladas que se mantuvieron consistentes en todas las determinaciones. En los termogramas presentados para Glicolato sódico de almidón (figura 13) Almidón pregelatinizado (figura 14), muestran endotermas similares entre lotes, esto indica que la composición y pureza entre ellos no muestran diferencias detectables por este medio. Por otra parte los tres termogramas obtenidos para los diferentes lotes de estearato de magnesio (figura 15) muestra en sus endotermas respectivas ciertas diferencias, estos resultados pueden ser atribuidos a cambios en cuanto a su composición de ácidos grasos, este (excipiente es una mezcla de estearatos y palmitatos de magnesio principalmente), esta variación posiblemente podría generar cambios en cuanto a sus propiedades de lubricación.

## 2) Caracterización de Principios activos y Excipientes.

### Trimetoprim.

En lo que respecta a la granulometría de TMP se observó ( Gráfica 1) que existe una variación importante de proveedor a proveedor; de hecho las necesidades de la granulometría que se tiene de este activo así como el de SMX es de tenerlo micronizado ya que son activos poco solubles en agua, por lo que en este caso el proveedor No 2 queda descartado automáticamente por su tamaño de partícula. El proveedor No 1 muestra una alta consistencia de la granulometría de lote a lote, en el caso de Sulfametoxazol ocurre algo similar como se muestra en la Gráfica 2.

Como una medida de control cada vez se va haciendo patente la necesidad de solicitar a los proveedores el cumplimiento de una granulometría determinada, especialmente en los principios activos, para nuestro caso se tomó la determinación de emitir la siguiente especificación para el tamaño de partícula de ambos activos: Al menos tener 90% de partículas entre 0 y  $9.99 \mu$  y no tener más del 3% de partículas mayores de  $20 \mu$ . Con esta especificación se pretende lograr un control mayor que permita obtener resultados reproducibles de lote a lote para especialmente mantener el perfil de disolución.

La reología de ambos activos Tablas 2 y 3 se muestra que no se tienen buenas propiedades de flujo por lo que esta característica proporciona información para pensar que no sería una buena opción el realizar el proceso de compresión por una vía directa, debemos observar que para los 4 lotes del proveedor 1 de TMP se comportan de una manera consistente es decir que los lotes son reproducibles y en el caso del proveedor 2 TMP observamos que existen diferencias considerables entre lote y lote por lo cuál el proveedor 1 fué el seleccionado. En el caso de Sulfametoxazol ocurrió algo similar para los 4 lotes evaluados del proveedor 1 y el lote evaluado del proveedor 2.; Según Wells, los ángulos de reposo que se identificaron para los activos indican que no tiene buen flujo, lo cual posiblemente puede dar problemas de flujo desde la tolva de la tableteadora y en el distribuidor mismo, esto se corrobora en los resultados que también se presentan en las mismas tablas debido a que en la caracterización de la

velocidad de flujo estos no fluyen, las densidades para todos los casos son muy altas y por tanto los índices de consolidación son altos debido a que la relación que se presenta entre las densidades de los activos nos lleva a pensar en que posiblemente no se puedan comprimir por vía directa.

En la tabla 7 se muestra la comparación de distribución de tamaño de partícula para dos lotes de agente aglutinante almidón pregelatinizado (Starch 1500), en esta tabla y en la gráfica 3 se observa que los dos lotes evaluados se comportan en los aspectos evaluados de una manera similar, lo cual permite pensar que estas características no serán un parámetro crítico en la formulación.

En la tabla 8 y gráfica 4 se presenta la comparación de la determinación de tamaño de partícula para cuatro lotes de desintegrante ( Glicolato sódico de almidón ), y se observa que en los lotes 2 y 4, presentan un tamaño de partícula similar, para diferentes lotes 1 y 3, que a su vez son homogéneos entre ellos, en estos últimos se observa que tienen partículas más grandes en general. A pesar de esta diferencia no se pueden detectar cambios apreciables en la funcionalidad de dicho excipiente.

En la tabla 9 y la gráfica 5, se presenta una comparación de distribución de tamaño de partícula para 4 lotes de Lubricante ( Estearato de Magnesio ), aquí puede observarse que los lotes 1 y 2 presentan un tamaño de partícula relativamente menor con respecto a los lotes restantes, esta característica puede modificar la dureza, tiempo de desintegración y/o disolución del comprimido, ya que la formación de una película lubricante se verá modificada y por lo tanto la formación de enlaces durante la compactación final varía ya que cubriría una mayor o menor superficie dependiendo del lote que se trate.

En la tabla 10 y gráfica 6, se presenta una comparación de distribución de tamaño de partícula para dos lotes de Diluyente (Celulosa microcristalina), aquí se observa que ambos presentan características similares de tamaño de partícula. Esta característica concuerda con el comportamiento de este excipiente que se deberá regular lote a lote, a través del panel de regulación de excipientes que está integrado por una comunidad tripartita (C.E., USA, JAPON)



funge como comité regulatorio, sin embargo se ha venido observando que hasta este momento existen diferentes proveedores de estos excipientes y el problema que se presenta es que cada fabricante ofrece sus productos con diferentes características y éstas no guardan una relación de funcionalidad con los excipientes suministrados por otros proveedores, llegando al punto en que no hay consistencia en lo que un mismo proveedor nos ofrece, por esta razón fué necesario para nuestros fines de investigación realizar la caracterización de los excipientes que empleamos para la formulación en la tabla 6, se presentan las características de los lotes que se emplearon para realizar la formulación.

#### ***ELECCION DE EXCIPIENTES.***

Debemos tener presente que los estudios de preformulación sirven para sentar las bases, que se utilizan durante la fase de desarrollo de un producto, son de gran ayuda y nos permiten tener mayor certidumbre sobre los resultados que esperamos, además que nos permite realizar un trabajo con bases científicas.

La elección de excipientes se basó en tres criterios primordiales:

El primer criterio fué que no presentaran interacciones con el o los Principio(s) activo(s).

El segundo criterio fué las características que ofrece cada uno de ellos. Como se observó en la tabla 1 y 1 CONT los desintegrantes P.V.P. con enlazamiento transversal y Almidón Glicolato de Sodio son compatibles con los principios activos, pero si analizamos las características de cada uno observamos que la P.V.P. se considera un desintegrante normal, mientras que el almidón glicolato de sodio es considerado como un superdesintegrante, se les da esta denominación debida al poder de hinchamiento que tiene (se reporta que se incrementa hasta 300 veces su volumen), por lo que si se opta por utilizarlo permitiría una desintegración y una disgregación más rápida, y como en este caso se utilizaron principios activos poco solubles, convendría más utilizar almidón glicolato de sodio que croscaramelosa, este criterio se utilizó de manera general para la elección de los restantes excipientes.

El tercer criterio de elección de excipientes consistió en la reproducibilidad que se ofrecía al evaluar varios lotes, de esta manera se prefirió utilizar almidón pregelatinizado del proveedor del lote 1 (ver tabla 7, grafica 3) que el almidón pregelatinizado del proveedor del lote 2, debido a que en el primer producto se observó consistencia en sus características mientras que en el segundo había inconsistencia como se mencionó anteriormente.

Después de aplicar los criterios anteriormente mencionados se seleccionaron los siguientes excipientes con altas posibilidades de utilizarse para obtener productos compatibles con características físicas adecuadas.

Almidón pregelatinizado lote 1.

Almidón glicolato de sodio lote 2.

Estearato de magnesio lote 4.

Celulosa microcristalina lote 2.

#### ***PROPUESTA DE METODOS DE FABRICACION.***

Basandonos en los estudios de preformulación se observa claramente que los métodos de fabricación mas idónea para fabricar comprimidos de Trimetoprim-Sulfametoxazol es la vía húmeda y de acuerdo a las características reológicas de los activos y a la dosis que se necesita de cada activo (800 mg de sulfametoxazol y 160 mg de Trimetoprim), de esta forma los primeros estudios que se realizaron se encaminaron hacia establecer el tamaño del lote e ir definiendo los parámetros del proceso.

El tamaño del lote se obtuvo en base a la densidad de la mezcla y a costos de los excipientes que se manejarán en cada equipo, así tenemos que para el primer mezclado se eligió un mezclador de alta velocidad, del cual se estimó de acuerdo a su capacidad el tamaño del lote, también para los equipos involucrados en el proceso de fabricación y considerando costos se decidió fabricar lotes de 800g; una vez obtenido este tamaño del lote se planteó el establecimiento de los parámetros del proceso como lo es la malla utilizada al tamizar los excipientes, volumen de agua adicionado, malla utilizada al granular, temperatura de secado en

el secador de lecho fluidizado, etc. En el caso del volumen de agua se adicionó la necesaria para obtener una masa húmeda de consistencia adecuada para formar aglomerados y posteriormente granular en una malla que nos permita evitar en lo posible la formación de finos.

3) No formando propiamente parte de un estudio de preformulación, se realizó la caracterización del producto innovador puesto que para nuestros fines es necesario el conocer tanto las características físicas de los comprimidos como su perfil de disolución, este último por ser uno de los parámetros más sensibles que existe para poder conocer las características de disolución de una formulación, sin lugar a duda es también uno de los parámetros legales con los cuales una formulación puede ser autorizada para su venta y distribución tanto a nivel nacional como internacional.

Como se explicó en los resultados se realizó la caracterización del producto innovador (ver tabla 11), evaluando tanto la dosis baja, como dosis alta para Trimetoprim-Sulfametoxazol y para el producto Hidroclorotiazida la dosis de 50 mg (ver tabla 27 y 28), en el caso de Trimetoprim-Sulfametoxazol, se toma como referencia para poder tratar de semejar la formulación desarrollada con la del innovador.

#### ***FORMULACIONES PRIMARIAS.***

Las primeras formulaciones que se plantearon, daban por resultado comprimidos muy porosos, que incluso se pegaban a los punzones, por lo que hubo la necesidad de incrementar la cantidad de lubricante y la dureza de los comprimidos. El resultado que se obtuvo, fueron comprimidos con un mejor aspecto físico que incluso brillaban y que con ello se eliminó el problema de la adhesión a punzones, otro punto que se tuvo que superar fue la cantidad de finos que se producía en las primeras formulaciones, la solución que se planteó fue incrementar la cantidad de aglutinante para poder dar más consistencia al granulado y así disminuir la cantidad de finos, este problema se disminuyó en gran parte aunque no pudo ser eliminado por completo debido a las características propias de los principios activos, que al parecer forman gránulos blandos, lo cual se estableció al intentar comprimir cada uno de los Principios Activos

sin éxito, sin perder de vista claro está el alto porcentaje en el que están en la formulación pues del peso del comprimido (1100mg) los activos ocupan un 98% del total del peso.

Después de realizar los primeros estudios, se logró obtener un producto con los requisitos de calidad propuestos: de apariencia aceptable, blancos, no porosos, comprimidos de Dureza, desintegración, friabilidad, variación de peso, aceptable, sin embargo con respecto a la Disolución de los comprimidos se presentaron una serie de problemas relacionados propiamente a la velocidad de disolución de los dos Principios Activos, los cuales se comportaron de forma tal que cuando se realizaba el cambio en las proporciones tanto de agente aglutinante como de desintegrante los perfiles fueron considerablemente diferentes al compararlos con el medicamento innovador, otra observación en particular es el problema que surgió al no poder igualar los dos perfiles de los activos de la formulación pues en el caso en el que se tenía igualado uno el otro era o más rápido o por el contrario podría ser más lento, esto consumió bastante tiempo, sin embargo se logró ajustar los dos perfiles y con ello se alcanzó el objetivo de igualar el perfil de disolución del producto innovador.

Con respecto al proceso se lograron identificar los puntos críticos que afectan directamente al producto final, tales como, cambio de fabricante de los activos y de los excipientes y grado de humectación. Este punto resalta como el más crítico, pues en él se involucran otras variables tales como, velocidad de humectación, tiempo de humectación, tiempo de amasado. El control de estas variables nos llevó a lograr hacer repetible y controlado el proceso de humectación; por otro lado se detectó que el mecanismo por el cual se granule (manualmente o en granulador oscilatorio), afecta las características finales del granulado seco ya que esta disminución del tamaño de partícula que en esencia incrementa la cantidad de finos, pudiéndose presentar en la formulación problemas durante la compresión como son: variación de peso, atascamiento del punzón, laminación. Se detectó también que la momento de realizar el secado en el horno de lecho fluido las entradas bruscas de aire permitan la generación de finos, por ello se optó por evaluar el tamaño del granulado después de secarlo. Posteriormente, se procedió a romper el granulado encontrando que la velocidad a la cuál se rompa y la carga a

la cuál se maneje el equipo es una variable que afecta sobre todo en la generación de finos. De acuerdo a lo discutido anteriormente no se excluyen las variaciones que se realizaron en las proporciones de los excipientes, la finalidad y la funcionalidad con la cual estos excipientes fueron seleccionados (ver tabla 14 y 15 y gráficas 9 y 10 donde se evalúan los efectos del cambio de proporción de desintegrante Intra-extra granular), encontrando que la velocidad de liberación de los activos no es factible mejorarla al agregar diferentes proporciones de desintegrante; se evaluó también la cantidad de desintegrante y lubricante encontrando que por parte del desintegrante los comprimidos no presentaron problemas en sus características físicas evaluando apariencia variación de peso y friabilidad, sin embargo con respecto al lubricante se observó que una baja cantidad propiciaba problemas de adhesión del granulado a los punzones y alta porosidad de los comprimidos (ver tabla 16 y 17 y gráficas 11 y 12); adicionalmente el haber detectado que uno de los puntos críticos más importante era al momento de aglutinar se realizó una evaluación empleando diferentes agentes aglutinantes tales como HPMC E5P, PVP y Almidón pregelatinizado, con la finalidad de disminuir la cantidad de finos (ver tabla 18 y 19 y gráficas 13 y 14). De acuerdo a los resultados encontrados se eligió el Almidón pregelatinizado, recordando que en la formulación el agente aglutinante se agrega en forma de dispersión con agua. Una vez que se evaluó el agente aglutinante fué necesario el encontrar la cantidad óptima del mismo. (ver tablas 20 y 21 y gráficas 15 y 16)

#### **REPETIBILIDAD.**

En las tablas 22 y 23, gráficas 17 y 18, se observan los resultados de los perfiles de disolución evaluando la repetibilidad de la formulación evaluada para dos lotes fabricados bajo las mismas condiciones, se observa una variación de menos del 5% por formulación, se observa que los perfiles siguen en general la misma velocidad de disolución, el comportamiento inicial podría ser atribuible a las variaciones en los intervalos de tiempo de desintegración, posteriormente las características de los gránulos y por último las propiedades intrínsecas del fármaco donde se observa que la variabilidad disminuye considerablemente.

### **ROBUSTEZ PARA LA FORMULACION DE HIDROCLOROTIAZIDA COMPRIMIDOS.**

Para obtener un perfil de disolución semejante al del producto innovador se realizaron los ajustes finales previos a la robustez de la fórmula de Hidroclorotiazida variando principalmente las proporciones de agente aglutinante y desintegrante, para observar el comportamiento de este efecto sobre el perfil de disolución (Ver tablas 24 25, y gráficas 19, y 20) manejando así también variaciones en las durezas de los comprimidos, para lograr conocer también algún posible efecto que existiera debido a la fuerza con la cual se comprime el granulado, se consideraron durezas altas entre 12 y 9, media entre 8 y 6 y baja entre 4 y 6. Como se puede observar en las tablas mencionadas una misma formulación lote A, donde la cantidad de aglutinante se varió incrementando el 5% de la formulación original con respecto al peso total de la tableta, este lote se comprimió a diferentes durezas (antes mencionadas), se observa que a una dureza baja el perfil incrementa su velocidad de disolución, teniendo a los 30 minutos prácticamente el 100% disuelto de activo, en el caso de la fracción comprimida a una dureza alta, el perfil de disolución es más lento con lo cuál comparando con el perfil del producto de referencia se observa que se comporta de una manera similar, por otro lado la fracción que se comprimió a una dureza media incrementa su velocidad de disolución con respecto a la fracción que se comprimió a dureza alta y es mas lento que el que se comprimió a una dureza baja, este efecto puede ser justificado debido a que el activo es muy soluble y también debido a que según las teorías de la compresión a nivel molecular una compactación baja no produce un ordenamiento y una consolidación de los gránulos (7) de manera que lleguen a formar enlaces a nivel molecular debidos a deformaciones plásticas, además de que a una compactación baja existe mayor cantidad de espacios libres entre las moléculas lo cuál incrementa la posibilidad de que el agua o liquido donde se realizó la liberación penetre con mayor facilidad y por lo tanto la liberación del Activo sea más rápida. En el lote B, se varió disminuyendo 2% menos la cantidad de agente aglutinante propuesta originalmente en las formulaciones primarias, recordando que este lote también se fraccionó y se comprimió a las tres diferentes durezas que se comentaron anteriormente, observado un efecto similar al del lote

A, sin embargo debido a la disminución en el agente aglutinante el perfil de disolución disminuyó importantemente lo cual se puede observar en la gráfica número 19 donde se realiza la comparación para los lotes evaluados. Con respecto a los resultados que se obtuvieron al evaluar diferentes proporciones de desintegrante empleando durezas bajas se observa que para el lote A, B, C y D, se provó el desintegrante variándolo en una proporción entre +/- 3% del que contenía la formulación, si comparamos los resultados de esta tabla con los datos de la tabla 30 correspondientes al perfil del medicamento innovador nos daremos cuenta de que el perfil del lote B el cuál se fabricó con una cantidad de 2% de desintegrante intragranular, el perfil es muy parecido para los cuatro tiempos evaluados por lo cuál se optó por escoger esta formulación para realizar los estudios de robustez de la fórmula además de que en este caso los comprimidos reunían excelentes características de apariencia física, y sobre todo que el factor dureza se podía manipular para poder incrementar o disminuir también la velocidad de liberación de dicha formulación.

En la tabla 26 los lotes que se reportan fueron caracterizados con respecto a sus perfiles de disolución observando que fueran similares al perfil del medicamento innovador (Ver tabla 30 y gráfica 25). Para obtener perfiles poco sensibles a la dureza fue necesario obtener granulosos blandos, éstos, según los resultados analizados, pueden obtenerse empleando volúmenes de agua menores a 550 ml y cantidades de aglutinantes entre el 4 y 5 %. El lote E se fabricó empleando condiciones de proceso controladas, (humectación y secado propiamente), en este caso se emplearon velocidades de adición entre 60 y 99 ml/min y tiempos de adición de acuerdo a la velocidad de adición con bomba peristáltica, encontrándose que el perfil de disolución del innovador puede obtenerse por manejo de la dureza de los comprimidos, posteriormente se fabricó al lote F el cuál se le dió un minuto más de amasado, dando un perfil alto (Ver Gráfica 21), para tratar de dar una mejor explicación a este fenómeno se fabricó el lote G en el cuál se repitió la formulación del lote E variando el tiempo de amasado esperando encontrar una independencia del perfil de disolución con respecto a la dureza del comprimido y tratar de proporcionarle dependencia propiamente al granulado.

Por otra parte se fabricaron lotes evaluando la cantidad de desintegrante entre el 3 y 4 % , sin embargo los gránulos fueron demasiado duros debido a que se emplearon cantidades de agua altas durante la humectación, por tal motivo al ser el granulado muy duro este no comprime aún a durezas intermedias. Previendo que en las pruebas de los lotes E al G se obtendrían perfiles altos, se realizaron las pruebas del lote H con proporciones de desintegrante a 2%, 3% y 4% empleando cantidades necesarias de agua para obtener perfiles lentos.(Ver Tabla 26 y Grafica 21).

A lo largo de estos estudios se logró conocer las variables y sus efectos que se presentaron al momento de manipularlas, se establecieron los tiempos adecuados de adición del fluido aglutinante, además se confirmó que cuando se aumenta el tiempo de adición de la solución aglutinante se aprecia una disminución en la velocidad de disolución, en la literatura hay reportes que (25) atribuyen el hecho de aumentar el tiempo en contacto del fluido aglutinante y las partículas provoca una mayor cohesión entre las partículas lo cuál aumenta la fuerza cohesiva del granulado, dando como consecuencia un granulado menos poroso y más consistente.

Esta diferencia en las características de disolución al variar el tiempo de adición de la solución aglutinante nos indica que esta variable es crítica y por tanto hay que tenerla en consideración al momento de realizar el escalamiento en planta industrial.

Con respecto al tiempo de amasado(tabla 28 y gráfica 24), en los lotes fabricados fué posible observar que a mayor tiempo de amasado existe una disminución en la velocidad de disolución del fármaco, Existen referencias (25) donde se explica que esta tendencia se puede atribuir a que si en el amasado se da una mayor velocidad de rotación a las espas, existe una mayor consolidación del granulado por el tiempo de contacto entre el fluido aglutinante y las partículas, aunado a esto, la intensidad y el tiempo de agitación contribuye a la diseminación del fluido, lo que genera una consolidación y un aumento de tamaño de los gránulos los resultados obtenidos para la evaluación de estos efectos indican que en conjunto con el tiempo de amasado y el tiempo de adición del fluido aglutinante hacen del proceso de humectación un



paso crítico y debe llevarse bajo una observación especial al momento de realizar el escalamiento en planta industrial. Al evaluar el efecto del volumen de fluido aglutinante (tabla 27 y gráfica 22), se detectó que al aumentar la cantidad del fluido aglutinante, existe una tendencia a reducir la velocidad de liberación del ingrediente activo, se reporta (25) que los requerimientos de fluido al realizar la humectación, se encuentran dentro de un intervalo estrecho, especialmente cuando la granulación se realiza en mezcladores de alta efectividad. La cantidad de fluido necesaria depende de un gran número de factores entre los que se incluyen, propiedades del material, distribución de tamaño de partícula, forma de la partícula y área superficial, solubilidad, capacidad de absorción, características del fluido aglutinante tales como viscosidad, tensión superficial y factores debidos principalmente al mecanismo de acción del equipo empleado en el proceso de fabricación.

Los resultados del efecto de la humedad residual muestran que es conveniente manejar los granulados entre una humedad de 1 y 2%, ya que en general, la presencia de humedad tiende a disminuir el flujo de los polvos. La adsorción de humedad promueve una densidad uniforme del granulado dentro de las matrices y disminuye la adhesión de los comprimidos a las paredes de éstas. Adicionalmente existe un efecto plastificante de la humedad sobre las materiales amorfos o poliméricos y un efecto de recristalización con algunos materiales cristalinos que contribuyen a la formación de enlaces fuertes. Inversamente una excesiva humedad disminuye la fuerza de los comprimidos por decaimiento de la fuerza de tensión, por incremento de la resistencia elástica e hidrodinámica, así mismo puede producir adhesión del granulado a las paredes de las matrices y un flujo deficiente de éste. (34).

Al evaluar el efecto de la dureza de los comprimidos (tabla 28 y grafica 23) sobre la velocidad de disolución se encontró que cuando la dureza se incrementa el perfil de disolución en general disminuye en su velocidad de liberación del activo y si ésta disminuye las características físicas del comprimido se ven afectadas y la liberación también, ya que esta incrementa su velocidad; existen reportes donde relacionan el efecto de la fuerza de compresión con la velocidad de disolución (4). Esta relación no es fácil de predecir, sin embargo este efecto

es claramente dependiente de la fuerza de compresión y de las propiedades de los componentes de la fórmula. Si la fragmentación de los gránulos ocurren durante la compresión, la disolución es más rápida conforme la fuerza de compresión se incrementa, ya que la fragmentación incrementa el área de superficie específica. Por el contrario, si las uniones de partículas son el fenómeno predominante en el proceso de compresión, el incremento de la fuerza causa un decremento en la disolución, por lo que al existir más uniones de partículas hay una disminución en la porosidad del comprimido, impidiendo que el medio de disolución penetre fácilmente al interior del comprimido.

#### ***TRANSFERENCIA DE TECNOLOGIA Y ESCALAMIENTO A PLANTA INDUSTRIAL.***

De acuerdo a los aspectos que deben de cuidarse en la transferencia de tecnología se deben considerar aspectos de producción como lo es la capacitación a operarios, el equipo, las instalaciones, materias primas y materiales, fundamentos de la formulación y proceso, documentación y propiamente la transferencia de tecnología; en cuanto a aspectos analíticos se debe considerar la capacitación a analistas, equipo e instalaciones, sustancias de referencia, documentación, transferencia de métodos analíticos.

Debido a las necesidades de Planta Industrial la Transferencia de Tecnología se realizó cumpliendo con los requerimientos necesarios para llevar a cabo dicho proceso, en las tablas número 32 y 33 se marcan parte de las actividades que se desarrollaron en el plan de Transferencia realizadas para Hidroclorotiazida comprimidos 100, 50 y 25 mg/comprimido, en esta lista de actividades se muestran los principales tópicos a desarrollar para este proceso. Cabe hacer notar que con respecto al punto de la realización del protocolo de validación, esta actividad no fué realizada, debido a que la validación se realizará a partir del segundo lote de Escalamiento.

En lo que se refiere a los resultados del lote Transferido de Hidroclorotiazida a Planta Industrial, Tabla 34, se presentan los resultados de los controles realizados al lote de Transferencia de Laboratorio de Desarrollo a Planta Industrial, observando que con respecto a

los intervalos especificados en el estudio de robustez de la fórmula éstos se encuentran dentro del intervalo de especificaciones , (con respecto a las granulometrías del granulado seco sin moler y molido), en este punto se debe considerar que existió un contra tiempo con el equipo de granulación pues al momento de granular la masa húmeda ésta no paso a través del tamíz propuesto por lo cuál fué necesario emplear una malla y pasarlo manualmente, esto se concidera uno de los problemas que inherentes a la Transferencia, puesto que son tópicos fuera del alcance de nuestras posibilidades, se continuó el proceso, durante la etapa de secado se tomaron muestras a diferentes tiempos las cuales están registradas en el reporte que se anexa a esta discusión, también se considera que las propiedades reológicas de los polvos se encuentran dentro de las especificaciones propuestas así como las características físicas de los comprimidos (Ver Tabla 35), durante la etapa de compresión el proceso se desarrollo dentro de especificaciones. El perfil de disolución que presentó este primer lote de Transferencia de Tecnología, se encontró en un 10% por debajo del perfil de disolución con respecto al innovador (Ver Tabla 36 Y Graficas 26 y 27), este efecto es debido principalmente a la Transferencia misma, se considera que no es un problema grave, pues posiblemente la cantidad de agua empleada para realizar la humectación no fué la adecuada, por lo que esta se disminuíra en un 5% en el siguiente lote de fabricación industrial.

## 11. CONCLUSION.

En base a los estudios realizados se concluye que :

Los objetivos planteados al inicio de este trabajo fueron cumplidos con respecto a los estudios de preformulación para la formulación de TMP/SMX, sin embargo por necesidades de Planta Industrial, este producto no fué posible Escalarlo en el tiempo estimado, pero en su lugar se llevó a cabo la Transferencia de Tecnología y el Escalamiento de Hidroclorotiazida comprimidos de 50 mg.

La hipótesis planteada al inicio de este trabajo fué cumplida, pués se realizaron todos los estudios para el desarrollo de la formulación de TMP/SMX y la realización de la Transferencia de Tecnología y el Escalamiento en las Instalaciones de Planta Industrial de Hidroclorotiazida

Se considera que la caracterización de los excipientes es uno de los puntos más importantes para que una formulación guarde consistencia lote a lote.

La distribución del tamaño de partícula de los principios activos es una de las especificaciones de mayor importancia ya que la velocidad de disolución es altamente dependiente de este parámetro.

Se deberá poner especial atención durante el proceso de humectación; referido especialmente al tiempo de amasado y al volúmen de fluido aglutinante empleado para realizar la humectación de la mezcla de polvos.

La abertura de la malla durante la granulaci3n h3meda es una variable cr3tica, debido a que si 3sta no es la adecuada el granulado se puede amasar en exceso en este paso y afectar el perfil de disoluci3n de manera importante.

Durante el proceso de compresi3n se debe cumplir la especificaci3n de dureza, puesto que variaciones de 3sta fuera de los l3mites establecidos, modifican importantemente las caracter3sticas de velocidad de disoluci3n del principio activo.

## 12. BIBLIOGRAFIA.

1. PLACENCIA ,M.; " TRATADO DE LIBRE COMERCIO "; REV. MEX. DE CIENC. FARM.; 22; (2); 57; 1991.
2. ROMAN ,F.D.; " VALIDACION DE PROCESOS PARA PRODUCTOS FARMACEUTICOS NO ESTERILES ( REVISION Y GUIA GENERAL ) "; REV. MEX. DE CIENC. FARM. 8 (3); 2 - 12 ; 1987.
3. AMERICAN PHARMACEUTICAL ASSOCIATION " HANDBOOK OF PHARMACEUTICAL EXCIPIENT "; USA; 1987.
4. LIEBERMAN A; LACHMAN L.; " PHARMACEUTICAL DOSAGE FORMS" TABLETS; VOL 2; MARCEL DEKKER, INC; NEW YORK; 1991.
5. POOT, F.L.; " PLANTA PILOTO TECNICAS DE ESCALAMIENTO "; PHARM. NEWS.; 4; (4); Y 4; (3); 1992.
6. LIEBERMAN A; LACHMAN L.; " PHARMACEUTICAL DOSAGE FORMS " TABLETS; VOL 3; MERCEL DEKKER, INC; NEW YORK; 1982.
7. SHIU SHIANG YUNG; J. PHARM SCI; " SHAPE OF TRIMETOPRIM "; 117; 590-604; 1978.
8. HANSON, W.A.; " HANDBOOK OF DISSOLUTION TESTING "; ASTER PUBLISHING CORPORATION; EUGENE OREGON; USA; 1990.
9. UNITED STATES PHARMACOPOEIA ; EDICION XXII; PAGINA 1294; 1990 USA.
10. WELLS, J.L.; " PHARMACEUTICAL PREFORMULATION "; ELLIS HORDWOOD; ENGLAND; 1993
11. BETTINETTI, G.P.; GIORDANO; " IL FARMACO"; " SULFAMETOXAZOLE"; 38; (7); 260-262; 1983.
12. FLOREY, K.; " ANALITICAL PROFILES OF DRUG SUSTANCES "; VOL 7; ACADEMIC PRESS, INC; NEW YORK; 1976.
13. " THE MERCK INDEX "; 10 TH; MERCK AND CO, INC; RAHNWAY, N.J. USA.; 1983.
14. MARTINDALE " THE EXTRA PHARMACOPOEIA "; 26 EDITION; NORMAN W. BLACON; LONDON; 1972.
15. RUDOLPH, J.S.; " VALIDATION OF SOLID DOSAGE FORMS "; PHARMACEUTICAL PROCESS VALIDATION; LOFTOS, B.T., NASH, R.A.; MARCEL DEKKER, INC; NEW YORK; 99- 123; 1984.
16. NYQUIST, H.; " INFLUENCE OF SUBSTANCE PROPERTIES IN SCALING-UP OF TABLET FORMULATIONS "; DRUG DEV. IND. PHARM.; 15; (6-7); 957-964; 1989.

17. BRITTAI, H.; " PHYSICAL CHARACTERIZATION OF PHARMACEUTICALS EXCIPIENTS "; PRACTICAL EXAMPLES; PHARM. TECH.; 10; 38-52; 1991.
18. JOHANSON, M.E.; " THE EFFECT OF SCALING-UP OF MIXING PROCESS ON THE LUBRICATING EFFECT OF POWDERED AND GRANULAR MAGNESIUM STEARATE "; ACTA PHARM. TECH.; 32; 39-42; 1986.
19. CHOWHAN, Z.T.; " ASPECTS OF GRANULATION SCALE-UP IN HIGH-SHEAR MIXERS"; PHARM. TECH.; 12; (2); 26-44; 1988.
20. LACHMAN, A.; LIEBERMAN, H.A.; KANING, J.L.; " THE THEORY AND PRACTICE OF INDUSTRIAL PHARMACY "; 3 EDITION; LEA AND FEBIGEN; PHILADELPHIA; 1984.
21. CHAO, A.Y.; " PROSPECTIVE PROCESS VALIDATION "; IN PHARMACEUTICAL PROCESS VALIDATION; LOFTUS, B.T. NASH, P.A.; MARCEL DEKKER, INC; NEW YORK; 125-148; 1984.
22. ADBOU, H.M.; " DISSOLUTION, BIOAVAILABILITY AND BIOEQUIVALENCE "; MARCK PUBLISHING COMPANY; EASTON, PENNSYLVANIA; 1989.
23. CARCAMO, E.C.; " CINETICA DE DISOLUCION DE MEDICAMENTOS "; SECRETARIA GENERAL DE LA ORGANIZACION DE LOS ESTADOS AMERICANOS; WASHINGTON D.C.; 1981.
24. MEHTA, A.M. "SCALE UP CONSIDERATIONS IN THE FLUID BED PROCESS FOR CONTROLLED-RELEASE PRODUCTS"; PHARM. TECH.; 2; 46-52; 1989.
25. KRISTENSEN, H.G.; " GRANULATION: A REVIEW ON PHARMACEUTICAL WET-GRANULATION "; DRUG DEV. IND. PHARM.; 13; (4-5); 803-872; 1987.
26. GORE, A.Y.; " FLUID - BED GRANULATION; FACTORS AFFECTING THE PROCESS IN LABORATORY DEVELOPMENT AND PRODUCTION SCALE - UP "; PHARM. TECH.; 9; 114-122; 1989.
27. AURAWAL, Y.K.; PRAKASAM, K.; " EFFECT OF BINDERS ON SULFAMETHOXAZOLE TABLETS "; J. PHARM. SCI.; 77; (10); 885-888; 1988.
28. BAYKARAT, T.; ACARUK, F.; " THE EFFECT OF THE BINDING AGENTS ON THE FRIABILITY AND COMPRESSIBILITY OF GRANULES "; DRUG DEV. AND IND. PHARM.; 15; (9); 134-135; 1989.
29. HOLMAN, L.E.; LEVENBERGER, H.; " EFFECT OF COMPRESSION SPEED ON THE RELATIONSHIP BETWEEN NORMALISED SOLID AN MECHANICAL PROPERTIES OF COMPACTS "; PHARM. TECH.; 57; 1989.
30. BRITTAI, H.G.; " FUNCTIONALITY TESTING OF EXCIPIENT MATERIALS "; PHARM. TECH.; 10; 38-52; 1993.
31. BAICHWAL, A.R.; ALLEN, J.; " INTERCHANGEABILITY OF PHARMACEUTICAL EXCIPIENTS"; PHARMACEUTICAL MANUFACTURING INTERNATIONAL 1988, " THE INTERNATIONAL REVIEW OF PHARMACEUTICAL TECHNOLOGY RESEARCH AND DEVELOPMENT". 1988. U.S.A.

32. CHAMBILIS, W.; " THE CHARACTERIZATION OF RAW MATERIALS "; PHARM.TECH.; 6; 83-85; 1984.
33. SVONARBRICK, J.; "DO PROCESSING AND SCALE - UP FACTORS REALLY AFFECT BIOAVAILABILITY - A SUGGESTION FOR ANSWERING THE QUESTION"; PHARM.TECH.; 55-60; 15 TH ANIVERSARY.
34. ROWLEG, F.; " SCALE - UP FACTORS IN ADAPTING A CONVENTIONAL GRANULATION PROCESS TO A FLUID BED GRANULATOR "; PHARM.TECH.; SEPT; 38-45; 1987.
35. AVALLONE, H. " CGMP INSPECTION OF NEW DRUG PRODUCTS"; PHARM.TECH.; OCT; 58-63; 1989.