

00524
178



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA
DE MEXICO**

FACULTAD DE QUIMICA

**DESARROLLO DE UNA FORMULACION EN CAPSULAS Y
TABLETAS PARA UN FARMACO CON ACCION
ANTIDEPRESIVA.**

T E S I S

**QUE PARA OBTENER EL TITULO DE:
QUIMICO FARMACEUTICO BIOLOGO
P R E S E N T A :
RICARDO SANCHEZ URIBE**



**EXAMENES PROFESIONALES
FACULTAD DE QUIMICA**

MEXICO, D. F.

2003





Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

Autorizo a la Dirección General de Bibliotecas de la UNAM a difundir en formato electrónico e impreso el contenido de mi trabajo recepcional.

NOMBRE: Ricardo Sánchez Uribe

FECHA: 22 - Mayo - 2003

FIRMA: [Firma manuscrita]

Jurado asignado:

- | | |
|--------------|--------------------------------------|
| Presidente | QFB. Samuel Enoch Estrada Soto. |
| Vocal | QFB. Ernestina Hernández García. |
| Secretario | QFB. María Esther Hernández Jiménez. |
| 1er suplente | QFB. Joaquín González Robledo. |
| 2do suplente | QFB. María Josefá Bernad Bernad. |

Sitio donde se desarrolló el tema:

PRODUCTOS MAVI, S.A. DE C.V.

Osa Menor No. 197 Colonia Prado Churubusco. C.P. 04230, México D.F.

Asesor: QFB. María Esther Hernández Jiménez.

Supervisor técnico: QFB. Rosalba Méndez Rangel.

Sustentante: Ricardo Sánchez Uribe.

[Firma manuscrita]
[Firma manuscrita]
[Firma manuscrita]

A Dios, por el don de la vida y por llenar mi camino de bendiciones.

Gracias por permitirme concluir con éxito una etapa más y el poder disfrutar con mis seres queridos éste, uno de mis más grandes sueños.

¡ Guíame siempre con tu luz !

A mis padres, por su amor, paciencia, comprensión y ejemplo.

Gracias por creer en mí, por su confianza, sus consejos y apoyo incondicional. Gracias por brindarme las armas necesarias para poder defender mis sueños e ideales.

Para ustedes, como reconocimiento a su misión como padres, los mejores que pude tener.

¡ Los amo !

Al mejor y más grande amigo y compañero que pudo mandarme Dios para compartir la vida, mi hermano. Arturo, gracias por tu amor, apoyo y comprensión en todo momento; sin ti, mi vida no sería tan especial como lo es a tu lado.

¡ Siempre juntos y adelante !

A ti, rayito de luz que iluminas mi vida con tu presencia.

Peque, gracias por tu amor, tu Fe, tu apoyo incondicional y tu compañía; gracias por todos y cada uno de los momentos que paso a tu lado y por los que vendrán.

¡ To you and for you, because everything I do, I do it for you !

A todos los miembros de mi familia: Abuelitos, tíos, primos y sobrinos.

**90 corazones, hasta el momento, que han hecho de mi vida una experiencia excepcional.
Gracias por su cariño, entrega y fraternidad; gracias por demostrarme que la unión y el amor
hacen a una familia fuerte y sólida.
¡ Ustedes son mi tesoro y mi vida !**

**A los luceros que en vida creyeron en mí y que, aún a distancia, sé que me siguen amando y
me cuidan desde su estrella, iluminando mi camino con su luz.**

**Abuelito Gabriel (†), Tía Vyr (†), Tío Héctor (†) y Tía Tomasa (†).
¡ Los llevo siempre en mi corazón !**

**A todas y cada una de las personas que comparten y compartieron conmigo risas, lágrimas,
juegos, preocupaciones, miedos, sueños, triunfos y aspiraciones.**

**Amigos: por permitirme entrar y formar parte de sus vidas; por aceptarme, quererme y
respetarme; por ver en mí a un ser humano que piensa, vive y siente la vida parecido a ustedes;
por su confianza y cariño, gracias.**

En las buenas y en las malas, ¡ Mis amigos están ahí !

**A todos los profesores que a lo largo de mi formación académica creyeron en mí y me lo
demostraron con su cariño, consejo y entrega. Como un tributo a su esfuerzo y a su gran labor.**

¡ Mil gracias por todo !

A mi Universidad, a la que con el tiempo aprendí a querer y respetar.

**Gracias por la oportunidad de poder caminar por el sendero de la sabiduría, donde no sólo me
formé profesionalmente sino que crecí como ser humano. Me llevo un corazón nuevo, teñido
de azul y oro, con la mirada hacia el futuro y con la frente en alto para decir con orgullo . . .**

¡ Soy Universitario !

Los ideales son como las estrellas: nunca las podemos tocar con las manos, pero al igual que los marineros en alta mar, las tenemos como nuestra guía, y, siguiéndolas llegamos a nuestro destino.

Carl Schurz.

La vida sólo puede ser comprendida mirando al pasado, y sin embargo, debe ser vivida caminando hacia delante.

Sören Kierkegaard.

Sé un hombre útil, más que un hombre hábil; honesto, aunque no te vean; sé alguien que viva como piensa.

Anónimo.

Si te atrae una lucecita, síguela. Si te conduce al pantano, ya saldrás de él. Pero si no la sigues, toda la vida te mortificarás pensando que acaso era tu estrella.

Séneca.

7

ESPERANZA.

En los momentos sombríos, Yo seré tu luz.

En los momentos de tristeza, Yo seré tu alegría.

En los momentos de lucha, Yo seré tu liberación.

En los momentos de debilidad, Yo te infundiré la fuerza.

En los momentos de incertidumbre, Yo seré tu explicación.

En momentos de duda, Yo seré Fe para ti.

Y algo más importante todavía: Yo soy amor para ti; te amo y te perdono.

No te desanimes, pues; no te descorazonos.

No mires atrás, no sientas remordimientos por errores o pecados cometidos.

Lo pasado ya pasó, he cubierto esos errores y pecados.

Lo que era como la grana será emblanquecido como la nieve.

Como esta lejos el oriente del occidente, hice alejar a ti tus pecados.

Desde el primer momento en que imploras Mi perdón, desde el preciso instante en que llamas a Mi, te concedo Mi perdón.

Por tanto, no hay motivo ya para que sigas preocupándote, temiendo y llevando la carga tú mismo.

Anónimo.

SER HOMBRE.

Ser hombre, no es nada más ser varón, simple individuo del sexo masculino.

Ser hombre, es hacer las cosas, no buscar razones para demostrar que no se pueden hacer.

Ser hombre, es levantarse cada vez que se cae o se fracasa, en vez de explicar por qué se fracasó.

Ser hombre, es ser digno, consciente de sus actos y responsabilidades.

Ser hombre, es saber lo que se tiene que hacer y hacerlo, saber lo que se tiene que decir y decirlo; es también decir que "no"; es entender y defender sus convicciones.

Ser hombre, es levantar los ojos de la tierra, elevar el espíritu, soñar con algo grande.

Ser hombre, es ser persona, es decir, alguien distinto y diferente a los demás.

Ser hombre, es ser creador de algo: un hogar, un negocio, una vida plena y feliz.

Ser hombre, es entender el trabajo no solamente como necesidad, sino también como privilegio y don que dignifica y enorgullece.

Ser hombre, es comprender que la vida no es algo que se nos da ya hecho, se nos que es la oportunidad para hacer algo bien hecho y de trascendencia.

Hombres de esta talla y de esta alcurnia los necesita nuestro país, los reclama el mundo y los exige Dios.

Anónimo.

HOY ES EL PRIMER DIA DEL RESTO DE TU VIDA.

La mayoría de la gente suele actuar como si el futuro fuera algo que le va a suceder fatalmente y en lo cual no se puede intervenir, no quedando más remedio que esperarlo y reaccionar ante lo que nos ofrezca. Afortunadamente hay gente diferente que cree que el futuro es un reto que se está afrontando y construyendo con nuestras actitudes y actividades cotidianas; es gente que acciona, no que reacciona.

Las personas que esperan el futuro en lugar de construirlo, parece como si los ojos los tuviesen en la nuca; ven demasiado hacia el pasado pues eligen y explican su presente en función de lo que ha sido y no de lo que quieren ser. En cambio, las personas que sí ven hacia delante, ven el presente como una preparación para el futuro, más que como una consecuencia del pasado.

Muchas personas creen que su futuro está ya comprometido por los errores cometidos y el tiempo desperdiciado en el pasado. Pero ¿qué caso tiene dejarse influir tanto en el pasado? El pasado ya no lo podemos manejar porque está ya concluido y nada lo va a modificar; pero el futuro sí vale la pena porque "aún no sucede" y está íntimamente ligado con lo que hacemos ahora. Además nunca es tarde para mirar la vida con una mejor perspectiva.

¿Crees que en el pasado has perdido mucho el tiempo, que has dejado de estudiar desde hace varios años, que has desaprovechado valiosas oportunidades y que has cometido errores garrafales? Pues bien, no eres ningún extraterrestre, a todos nos ha sucedido lo mismo y hemos aprendido de ello. El pasado es valioso sólo como fuente de experiencias; pero no dejes que te ate con su grillete de lamentaciones, ni te escondas en él para huir de tu presente. El ayer es el ayer y nada lo va a modificar. Pero tu presente y futuro te pertenecen, porque la vida comienza cuando uno define lo que realmente quiere de ella.

Es cierto que el tiempo es eterno; pero para ti apenas está comenzando, porque.....
"Hoy es el primer día del resto de tu vida"

Anónimo.

INDICE

INTRODUCCIÓN.

Planteamiento del problema.	15
Objetivo general.	17
Objetivos particulares.	17
Hipótesis.	18

I. MARCO TEÓRICO.

1.1 Desarrollo de un nuevo medicamento.	19
1.2 Formas farmacéuticas sólidas.	24
1.2.1 Tabletas.	25
1.2.2 Cápsulas de gelatina dura.	33
1.3 Agentes antidepresivos.	36
1.3.1 Depresión.	36
1.3.2 Fármacos antidepresivos.	38
1.4 Principio activo de estudio.	42
1.4.1 Propiedades fisicoquímicas.	43
1.4.2 Farmacocinética y farmacodinamia.	43
1.4.3 Consideraciones generales.	47
1.4.4 Dosificación y vía de administración.	48
1.4.5 Presentaciones comerciales.	49
1.4.6 Legislación sanitaria.	50

II. METODOLOGÍA.

2.1	Consideraciones generales.	52
2.1.1	Materias primas y reactivos químicos.	53
2.1.2	Materiaj de laboratorio, instrumentos y equipo.	54
2.2	Etapa de preformulación.	55
2.2.1	Caracterización del principio activo.	55
2.2.2	Estabilidad y degradación del principio activo.	60
2.2.3	Compatibilidad principio activo / excipientes.	61
2.2.4	Cromatografía en capa fina (CCF), elección del sistema de elución.	62
2.3	Etapa de formulación.	63
2.3.1	Serie I.	63
2.3.2	Serie II.	63
2.3.3	Serie III.	64
2.3.4	Serie IV.	66
2.4	Pruebas de ciclado térmico.	66
2.5	Elaboración de lotes piloto.	67
2.6	Especificaciones.	67
2.6.1	Cápsulas de gelatina dura.	68
2.6.2	Tabletas.	69
2.6.3	Determinaciones.	70

III. RESULTADOS.

3.1	Etapas de preformulación.	72
3.1.1	Caracterización del principio activo.	72
3.1.2	Elección del sistema de elución para CCF.	78
3.1.3	Estabilidad del principio activo en estado sólido.	79
3.1.4	Degradación del principio activo.	81
3.1.5	Compatibilidad principio activo / excipientes.	84
3.2	Etapas de formulación.	87
3.2.1	Cápsulas de gelatina dura.	88
3.2.2	Tabletas.	94
3.3	Pruebas de ciclado térmico.	97
3.4	Elaboración de lotes piloto.	99
3.4.1	Formulaciones finales.	99
3.4.2	Procedimientos de manufactura.	100
3.4.3	Evaluación de productos a granel.	102

IV. ANÁLISIS DE RESULTADOS.

V. CONCLUSIONES.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.

ANEXOS.

A partir de esta perspectiva económica y social es como comienzan a surgir Industrias Farmacéuticas Nacionales que, además de tener el propósito de impulsar este sector laboral busca depender cada vez menos de las compañías trasnacionales ofreciendo productos farmacéuticos competitivos en el mercado y de calidad comparativa. Si bien es cierto que un medicamento genérico intercambiable no es lo mismo que un medicamento similar, considero que por simple principio de ética profesional ambos deben compartir un concepto en común, la calidad; es decir, que ambos deben ser medicamentos seguros y eficaces.

El presente trabajo fue realizado en una de estas Compañías Nacionales que dan la oportunidad a los futuros profesionistas de la salud, en este caso en particular a los Químicos Farmacéuticos Biólogos, para que además de poner en práctica sus conocimientos adquiridos durante su formación académica, complementen su formación al enfrentarse a problemas reales los cuales requieren de soluciones rápidas, coherentes y realizables.

El proyecto realizado fue el desarrollo de dos formulaciones en dos concentraciones y dos formas farmacéuticas para un fármaco con acción antidepresiva. Debido a que las formulaciones desarrolladas tienen como fin práctico seguir siendo evaluadas para su posterior comercialización, durante este trabajo no se mencionarán ni el nombre genérico del principio activo trabajado y se omitirá información en cuanto a procedimientos de manufactura para las formas farmacéuticas a elaborar; esto con el fin de proteger la información generada durante el presente trabajo y que pertenece a la Industria Farmacéutica que permitió el desarrollo del mismo.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.

¿ Por qué desarrollar medicamentos para un fármaco con acción antidepresiva ? Al parecer, la vida moderna parece estar, hasta cierto punto, contra la salud. Si bien se ha logrado erradicar enfermedades consideradas como mortales y día a día se avanza en la investigación de epidemias del llamado siglo XX, también es cierto que los problemas nos acosan y exigen que actuemos de manera inmediata, entrando en conflicto el cuerpo con la mente.

La depresión es uno de los padecimientos que cada vez cobran más fuerza entre la población mundial, siendo su atención oportuna la mejor solución a estos problemas. Su tratamiento es a través de medicamentos considerados por la Secretaría de Salud como de uso controlado, los cuales, además de tener un costo elevado presentan efectos secundarios que con el tiempo derivan en complicaciones mayores. ^{1, 17}

Se decidió trabajar con este agente antidepresivo porque además de tratarse de un compuesto innovador, ofrece la ventaja de no presentar los efectos adversos que ponen en peligro la vida de los pacientes en estado de depresión, como lo hacen otros fármacos de su misma clase ^{11, 12}. Además, en el mercado existe sólo una marca comercial que trabaja este fármaco proporcionándolo al público en presentación de cápsulas de 100 mg y tabletas de 50 mg a un precio considerablemente alto, siendo su venta en farmacias especializadas y tiendas de autoservicio mostrando la correspondiente prescripción médica, tal y como lo especifica la Ley General de Salud para este tipo de sustancias.

De esta manera y apegado a los objetivos de calidad y la misión de la empresa donde se realizó este trabajo de tesis, la finalidad del mismo es desarrollar un medicamento en dos presentaciones farmacéuticas que sean útiles en el tratamiento de la depresión humana; trabajar dentro de las normas de calidad especificadas de tal forma que al momento de encontrarse disponible en el mercado, este producto tenga un precio accesible para la mayoría de los pacientes y que sea una alternativa segura y confiable para los médicos especialistas en el área psiquiátrica y medicina general.

De igual forma, deseo contribuir en un área específica dentro de la Industria Farmacéutica, el Desarrollo Farmacéutico, ya que en nuestro país no se le ha dado la importancia debida por tratarse de un área que, además de requerir altos costos de investigación e infraestructura, se requiere invertir tiempo así como contar con un amplio grupo de profesionistas poniendo a prueba su calidad profesional, ética y personal.

OBJETIVO GENERAL.

Desarrollar una formulación en cápsulas de 100 mg y en tabletas de 50 mg para un fármaco con acción antidepresiva por medio de estudios de preformulación y formulación y que cumplan con las características de calidad requeridas para cada forma farmacéutica a fabricar.

OBJETIVOS PARTICULARES.

1. Caracterizar el principio activo de interés con el fin de complementar la información acerca del mismo.
2. Realizar las pruebas de estabilidad en estado sólido para el principio activo de interés.
3. Realizar las pruebas de compatibilidad de principio activo / excipientes.
4. Realizar los estudios de formulación necesarios que permitan establecer las condiciones más adecuadas para fabricar cápsulas de 100 mg y tabletas de 50 mg de un fármaco antidepresivo, y que cumplan con las características de calidad deseadas.
5. Obtener un procedimiento de manufactura adecuado para fabricar cápsulas de 100 mg y tabletas de 50 mg conteniendo el fármaco antidepresivo de interés.
6. Evaluar la estabilidad bajo condiciones de ciclado térmico de los lotes prueba de cápsulas de 100 mg y tabletas de 50 mg de fármaco antidepresivo desarrolladas durante la etapa de formulación.
7. Fabricar tres lotes piloto de cápsulas de 100 mg y tabletas de 50 mg de un fármaco antidepresivo de acuerdo al procedimiento de manufactura establecido.
8. Evaluar la repetibilidad de los tres lotes piloto fabricados de cápsulas de 100 mg y tabletas de 50 mg de fármaco antidepresivo, respectivamente, a partir de la comparación de sus características como producto a granel.

HIPOTESIS.

Si se siguen los lineamientos de calidad preestablecidos para la innovación y producción de medicamentos, además de aplicar una estrategia viable durante el desarrollo del producto y cumpliendo con los principios éticos de la empresa, se podrán obtener dos formas farmacéuticas para un fármaco con acción antidepresiva que, una vez disponibles en el mercado, sean de un precio accesible para los pacientes que lo requieran y una opción más para los médicos y especialistas psiquiátricos.

I. MARCO TEÓRICO.

1.1 DESARROLLO DE UN NUEVO MEDICAMENTO.

Más que un área dentro de la Industria Farmacéutica, el Desarrollo Farmacéutico es un conjunto de diversas etapas donde se pone a prueba el conocimiento, experiencia, talento y habilidad del profesional farmacéutico. Se trata de un área que implica el manejo de información tanto documental como la generada durante la creación de nuevas formulaciones farmacéuticas, con el único fin de crear medicamentos seguros, eficaces y estables.

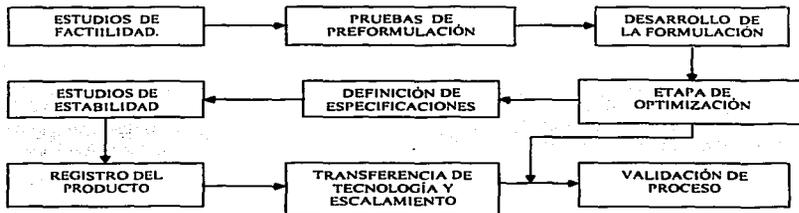


Fig. 1. Etapas que conforman el desarrollo de un nuevo medicamento. ²⁷

1.1.1 Estudios de Factibilidad.

Etapa que permite definir la estrategia para el desarrollo del nuevo medicamento, que dependerá de las características químicas, físicas y fisicoquímicas del principio activo con la finalidad de desarrollar un producto farmacéutico, el impacto que podría tener dentro del entorno social así como considerar la infraestructura con la que cuenta el departamento de desarrollo para elaborar un nuevo producto. ²⁷

1.1.2 Estudios de Preformulación.

Una vez aceptado y coordinado un nuevo proyecto de desarrollo, se procede a lo que será el desarrollo del producto farmacéutico. Esta etapa crítica e importante involucra tanto la búsqueda de información bibliográfica acerca de las características fisicoquímicas y farmacológicas del principio activo a trabajar, su caracterización y su evaluación de compatibilidad con excipientes. Por otra parte, el departamento de Control de Calidad realiza el análisis tanto cualitativo como cuantitativo del principio activo confirmando su identidad y grado de pureza, siguiendo los lineamientos planteados por normas oficiales y/o internacionales (FEUM, USP, BP, etc.) ²⁷

Dentro de la etapa de preformulación se realizan diversas determinaciones con el fin de evaluar y conocer más el principio activo de interés. A continuación se describen brevemente las determinaciones que tiene lugar dentro de esta etapa del desarrollo farmacéutico y que son de utilidad para el presente trabajo de tesis:

a) Evaluación reológica.

Describen el comportamiento de un sólido y está conformada por seis determinaciones que se encuentran estandarizadas:

- **Densidad aparente:** Es el volumen que ocupa una cantidad de sólido en un volumen determinado. ^{22,24}
- **Densidad compactada:** Es la densidad que se obtiene a través de proporcionar una serie de golpes que permiten expulsar el aire entre los polvos. ^{22,24}
- **Compresibilidad e índice de Hausner:** Estos parámetros sirven para conocer el tipo de flujo que tiene un polvo; un buen flujo mostrará que las partículas son de tamaño muy similar, por lo que se compactan bien. ^{22,24}

- **Ángulo de reposo:** Sirve para calcular y analizar como se acomodan las partículas en el espacio. El tamaño, forma y fricción entre partículas influyen sobre el ángulo de reposo. ^{22,24}
- **Velocidad de flujo:** Sirve para determinar el tiempo que tarda el polvo en cruzar una cierta distancia. Determina la capacidad de fluidez de un polvo, la cual se ve influenciada por la fricción entre partículas. ^{22,24}
- **Determinación de la humedad:** Se observa como varía el peso de un sólido a través del tiempo bajo un programa de temperatura predeterminada. ^{22,24}
- **Tamaño de partícula:** Se realiza con el objeto de conocer que tanto se distribuye el polvo y garantizar la uniformidad del producto. ^{22,24}

b) Caracterización fisicoquímica del principio activo.

Consiste en realizar todas las pruebas necesarias y/o complementarias a la investigación bibliográfica para obtener un mayor conocimiento del fármaco. Las pruebas básicas son la determinación del punto de fusión, pruebas de solubilidad, determinación del pH, etc. ^{22,24}

c) Degradación del principio activo.

Consiste en realizar pruebas que ayuden a predecir las posibles rutas de degradación del fármaco bajo diversas condiciones, tanto ambientales como acuosas. ^{22,24}

d) Compatibilidad fármaco / excipientes.

Consiste en investigar la interacción del principio activo con diferentes excipientes supuestos para una formulación. ^{22,24}

1.1.3 Desarrollo de la Formulación.

Etapa que comprende la definición de excipientes y procesos de manufactura, que están en función de la forma farmacéutica a desarrollar así como en las características pretendidas a alcanzar por el nuevo producto: eficacia en cuanto a la forma farmacéutica ha desarrollar, escalamiento con mínimas o nulas complicaciones, costo de manufactura, y la validación final del proceso de manufactura propuesto. ²⁷

Dentro de esta etapa se realizan las pruebas de ciclado térmico, que tienen como finalidad seleccionar la o las formulaciones más estables con base en los resultados obtenidos, cuyas condiciones de análisis están en función de la forma farmacéutica a evaluar. ^{22,24}

1.1.4 Etapa de Optimización.

Se trata de trabajar sobre los puntos críticos del proceso de manufactura para mejorar el producto elaborado, considerando aspectos tales como rendimientos, operaciones unitarias empleadas durante el proceso de manufactura, seguridad tanto del producto como del personal involucrado en su fabricación, variación de la cantidad de los diferentes componentes de la formulación propuesta para minimizar costos sin alterar la calidad del producto, entre otros. ²⁷

1.1.5 Etapa de Definición de Especificaciones.

Etapa que se encarga de definir el conjunto de evaluaciones a realizar a un producto farmacéutico, es decir, se establecen los requisitos que debe cumplir para que este pueda ser consumido por el humano. Se distinguen dos tipos de especificaciones, las llamadas universales que son aplicables independientemente de la forma farmacéutica de la que se trate; y las específicas, que dependen de la forma farmacéutica a producir. A su vez, existen especificaciones ya establecidas por organismos gubernamentales e internacionales y otras

que aseguran la calidad del producto, las cuales son generadas con los datos que se van obteniendo durante la etapa de formulación, principalmente. ²⁷

1.1.6 Estudios de Estabilidad.

Se trata del primer examen dentro del desarrollo farmacéutico de una nueva formulación, donde se verifica que el producto desarrollado sea estable por un tiempo prolongado y que sus características físicas, químicas, fisicoquímicas, microbiológicas y biológicas del medicamento permanecen dentro de los límites especificados al ser sometido a la influencia de factores ambientales tales como luz, humedad y temperaturas controladas. La finalidad de esta etapa es determinar el periodo de caducidad y establecer las condiciones de almacenamiento para el nuevo producto farmacéutico desarrollado. ²⁷

1.1.7 Registro del Producto.

Paquete documental donde se presenta ante la Secretaría de Salud (SSA) la información necesaria para que se registre el medicamento y poder comercializarlo, en el caso de nuestro país. ²⁷

1.1.8 Escalamiento y Transferencia de Tecnología.

Se busca llevar el conocimiento adquirido dentro del departamento de desarrollo a la planta farmacéutica, elaborando lotes del producto farmacéutico desarrollado a gran escala y siguiendo un programa de transferencia, donde se describen las actividades que deben realizarse así como señalando fechas a las cuales deben llevarse a cabo y quien es el encargado de efectuarlas. Es una etapa que involucra diferentes áreas como mantenimiento, control de calidad, planeación, producción, desarrollo, etc. Su aplicación fundamental es contribuir al protocolo final de validación del proceso mediante un reporte de desarrollo, que contiene la información sobre el producto fabricado y las diferentes etapas que se llevaron a cabo. ²⁷

1.1.9 Validación de Procesos.

Es contar con evidencia documental de que el proceso de fabricación del producto farmacéutico desarrollado es reproducible, se comporta de manera consistente y que el producto elaborado cumple con todas las especificaciones preestablecidas. La parte de la validación que involucra directamente al departamento de desarrollo farmacéutico son: la fórmula propuesta que incluye los tipos de componentes, cantidades y características que le dan funcionalidad a la fórmula y el proceso de manufactura, donde se busca no forzar alguna operación unitaria y lograr un proceso robusto donde los límites de especificaciones no sean tan estrechos. ²⁷

1.2 FORMAS FARMACÉUTICAS SÓLIDAS.

La Ley General de Salud en su título duodécimo "Control Sanitario de Productos y Servicios", Capítulo IV Medicamentos, hace referencia a las siguientes definiciones que para el presente trabajo son de importancia:

- **Materia prima.** Sustancia de cualquier origen que se use en la elaboración de medicamentos o fármacos naturales o sintéticos. ²⁰
- **Fármaco.** Es toda sustancia natural, sintética o biotecnológica que tenga alguna actividad farmacológica y se identifique por sus propiedades físicas, químicas o acciones biológicas, que no se presenta en una forma farmacéutica y que reúne las condiciones para ser empleado como medicamento o ingrediente del mismo. ²⁰
- **Medicamento.** Se define como una sustancia o mezcla de sustancias de origen natural o sintético que tenga efecto terapéutico, preventivo o rehabilitatorio comprobadas, que se identifica por su actividad farmacológica, características físicas, químicas y biológicas, que se presenta en una forma farmacéutica definida y la indicación de uso contemple efectos terapéuticos, preventivos y rehabilitatorios. ²⁰

- **Aditivos.** Toda sustancia que se incluya en la formulación de un medicamento y que actúa como vehículo, conservador o modificando alguna de sus características para favorecer su eficiencia, seguridad, estabilidad, apariencia o aceptabilidad.²⁰
- **Forma farmacéutica.** Se define como la presentación en la cual un fármaco se encuentra dosificado y permite su administración al organismo, para que éste ejerza su acción terapéutica. En una forma farmacéutica se encuentran mezclados tanto el o los principios activos con los aditivos o excipientes, que ayudan a dar estabilidad física, química y microbiológica al medicamento así como mejorar aspectos biológicos que permitan la eficacia del activo en cuanto a su función terapéutica, facilitar los procesos de fabricación de los medicamentos y darle aceptabilidad y presentación a los medicamentos ante los pacientes.²⁰

De acuerdo a La Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos, se clasifica a las formas farmacéuticas sólidas en: cápsulas de gelatina dura y blanda, grageas, tabletas o comprimidos y pastillas o trociscos.²¹ Para fines prácticos de este trabajo sólo se mencionarán los aspectos más relevantes de las tabletas y cápsulas de gelatina dura como formas farmacéuticas sólidas.

1.2.1 TABLETAS.

a) Definición.

Se define a las tabletas como formas farmacéutica sólida que se obtienen por compresión o moldeado, conteniendo él o los principios activos y aditivos. Generalmente son de forma discoide, plana, ranurada y de tamaño variado que, cuando es necesario, puede ser cubierto por una película que no modifica su forma original; son de uso oral, vaginal y bucal.²¹

Las características que debe tener una tableta son:

- El contenido del fármaco y el peso de las tabletas debe ser uniforme. Esto es evaluado por la determinación de variación de peso y uniformidad de peso y contenido. ²³
- El contenido del fármaco debe estar uniformemente distribuido para asegurar la concentración o dosis requerida para que ejerza el efecto terapéutico deseado. ²³
- Las tabletas deben ser elegantes, por lo que se evalúan sus dimensiones y apariencia. ²³
- Deben ser fuertes para resistir los golpes y la abrasión que sufrirán durante el proceso de manufactura, empaquetamiento, envío y uso. Estas características son evaluadas mediante las pruebas de dureza y friabilidad. ²

Las ventajas y desventajas que presenta esta forma farmacéutica se indican en la tabla 1:

TABLETAS	
VENTAJAS	DESVENTAJAS
<ul style="list-style-type: none"> - Forma farmacéutica estable. - Fácil manejo, identificación, transportación y administración. - Procedimientos de manufactura sencillos y costos de fabricación relativamente bajos. - Fabricación a gran escala con rapidez. - Formas farmacéuticas elegantes debido a la diversidad de formas que pueden obtenerse. 	<ul style="list-style-type: none"> - No pueden administrarse a bebés, ancianos, personas inconscientes o con problemas gástricos. - Forma farmacéutica sensible a la humedad ambiental. - No enmascara sabores ni olores desagradables. - Dificil dosificación de fármacos en estado líquido. - En su manufactura, dosificaciones bajas de principio activo presentan problemas de compresión.

Tabla 1. Ventajas y desventajas que presentan las tabletas como forma farmacéutica. ²³

b) Métodos de Fabricación.

Para obtener tabletas de calidad es indispensable contar con un granulado que cumpla con las siguientes características: ^{22, 23}

- Buena fluidez y lubricación.
- Presentar suficiente resistencia mecánica y adecuada compresibilidad.
- Debe desintegrarse de acuerdo a las especificaciones de diseño de tabletas.
- Presentar un grado de dispersión de tamaño de gránulo lo más estrecho posible y no contener más del 10% de polvo fino.

Considerando estas características, se cuenta con tres métodos de fabricación para tabletas:

- ***Compresión Directa.*** ²⁴

Es el proceso por el cual las tabletas se obtienen al comprimir directamente, sin tratamiento previo, mezclas de fármaco y excipientes tales como diluentes, desintegrantes y lubricantes. Los materiales para compresión directa deben reunir ciertas características como fluidez elevada, garantizando su libre deslizamiento de la tolva a la matriz de la tableteadora, presentando un llenado uniforme; compresibilidad elevada, es decir, suficiente capacidad para sufrir deformaciones; muy compactables, capacidad para consolidarse y formar una tableta de dureza aceptable; gran adhesividad para tener la capacidad de formar enlaces entre partículas diferentes; gran cohesividad para formar enlaces entre partículas similares; el tamaño de partícula debe ser acorde al resto de la mezcla; la distribución granulométrica debe ser semejante para evitar una segregación de polvos y debe tener buenas propiedades lubricantes para evitar que se pegue a la matriz o a los punzones.

- ***Compresión Vía Seca.***²⁴

Se emplea cuando los fármacos poseen suficientes características de compresibilidad, así como cuando son sensibles al proceso de secado y al empleo de solventes. Los gránulos pueden obtenerse mediante precompresión de los polvos en la propia tableteadora con unas matrices de gran tamaño y punzones planos a una presión superior a la que se van a fabricar las tabletas para evitar destruir el granulado obtenido. Posteriormente estas tabletas de gran tamaño son molidas en granulados en seco, siendo la reducción del tamaño de gránulo por medio de molienda gruesa utilizando molinos de martillo con malla del tamaño requerido y finalmente los gránulos molidos son nuevamente comprimidos siguiendo el método convencional de compresión directa.

Otro método para obtener gránulos es mediante la compactación de los polvos mediante el uso de compactadores que presnan los polvos entre dos rodillos giratorios en sentido inverso; el polvo obligado a pasar entre los cilindros sale como una placa más o menos dura que es granulada en seco y procediéndose finalmente a la segunda compresión directa.

- ***Granulación Vía Húmeda.***²⁴

Procedimiento de manufactura tradicional y el más usado por la Industria Farmacéutica para la elaboración de tabletas. Este método presenta el inconveniente de involucrar muchas etapas y materiales, pero permite la manipulación de fármacos con baja capacidad de compresibilidad y fluidez. La granulación vía húmeda es el método convencional para transformar polvos en gránulos confiriendo propiedades de flujo y cohesividad a los materiales con el fin de comprimirlos.

Cada uno de los métodos de fabricación para tabletas antes mencionados presentan ciertas ventajas y desventajas uno sobre el otro, por lo que se resumen en la tabla 2:

MANUFACTURA DE TABLETAS		
MÉTODO DE FABRICACIÓN	VENTAJAS	DESVENTAJAS
1) Método de Fabricación por Compresión Directa.	<ul style="list-style-type: none"> - Elimina etapas de fabricación reduciendo costos, tiempo, equipo y personal. - Se suprime el calor y la humedad, aumentando la estabilidad física y química del fármaco. - Se logra una disolución y desintegración adecuadas. - Se obtiene un tamaño de partícula uniforme. 	<ul style="list-style-type: none"> - Materiales costosos y disponibilidad comercial reducida. - Dosificaciones pequeñas de fármaco conllevan problemas de uniformidad de contenido. - Las características reológicas del fármaco casi siempre son críticas. - Por diferencia de densidad puede ocurrir segregación.
2) Método de Fabricación por Compresión Vía Seca ó Doble Compresión.	<ul style="list-style-type: none"> - No requiere de soluciones aglutinantes. - Pocas etapas dentro de la manufactura así como de equipo, espacio y personal. - El fármaco no se expone a la presencia de solventes ni al secado posterior. - Menores costos debido al empleo de un menor número de excipientes. 	<ul style="list-style-type: none"> - El uso de una presión de granulación demasiado alta puede prolongar el tiempo de desintegración de los gránulos. - Se pueden formar "escamas" en la superficie de las tabletas finales provocando una lenta disolución. - Se obtienen tabletas con mayor posibilidad de laminación, baja dureza y alta friabilidad.

Tabla 2. Ventajas y desventajas que presentan los diferentes métodos de fabricación de tabletas. ²⁴

MANUFACTURA DE TABLETAS		
MÉTODO DE FABRICACIÓN	VENTAJAS	DESVENTAJAS
3) Método de Fabricación por Granulación Vía Húmeda.	<ul style="list-style-type: none"> - Una gran variedad de fármacos pueden ser procesados por esta vía. - Permite la adición de componentes líquidos. - Uniformidad de contenido aceptable. - Aumento en la cohesividad de partículas. - Obtención de gránulos de tamaño y forma homogéneos. - Se puede favorecer la disolución de fármacos hidrofóbicos. 	<ul style="list-style-type: none"> - Se requiere de un gran número de etapas en su manufactura. - Costos elevados por el empleo de muchos componentes, espacio, personal y equipo. - No puede aplicarse cuando se tiene fármacos susceptibles al calor y humedad.

Tabla 2. Ventajas y desventajas que presentan los diferentes métodos de fabricación de tabletas, cont.²⁴

c) Evaluación como Producto Terminado.

Una vez obtenidas las tabletas como producto a granel, éstas son acondicionadas y posteriormente el departamento de Control de Calidad procede a evaluar las características como producto terminado. Las determinaciones que se llevan a cabo tanto para el control de proceso de manufactura como para evaluar la calidad de producto terminado se muestran en la tabla 3:

DETERMINACIONES	
CONTROL DE PROCESO	CONTROL DE CALIDAD
<ul style="list-style-type: none"> - Descripción y dimensiones. - Peso promedio. - Variación de peso. - Tiempo de desintegración. - % Friabilidad. - Dureza. 	<ul style="list-style-type: none"> - Descripción y dimensiones. - Peso promedio. - Tiempo de desintegración. - Cuantificación de principio activo. - % Disolución. - Uniformidad de contenido.

Tabla 3. Determinaciones que evalúan la calidad de tabletas como producto terminado. ²³

d) Excipientes empleados en la Manufactura de Tabletadas.

- **Diluentes.** Sirven para ajustar el peso de las formas farmacéuticas sólidas y conseguir una masa adecuada para comprimir o dosificar. Además, dan soporte y favorecen la cohesión entre partículas. Deben ser moléculas que por lo general van en mayor proporción dentro de la formulación, siendo los más utilizados el almidón de maíz y papa, dextrosa, sacarosa, manitol, sorbitol, glucosa, celulosa microcristalina, fosfato dibásico de calcio, sulfato de calcio y el caolín. ²²
- **Aglutinantes.** Son materiales capaces de ligar partículas de polvo para formar gránulos cohesivos con un contenido mínimo de finos y producir tabletas con buena dureza y baja friabilidad a bajas presiones de compresión. Estos materiales pueden ser incorporados en polvo seco en un intervalo de 1 al 5% o en soluciones en un intervalo del 10 al 20%, siendo los más utilizados la carboximetilcelulosa, metilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, almidón de maíz y de papa, geles acuosos de polivinilpirrolidona en soluciones alcohólicas e hidroalcohólicas; y polietilenglicoles grados 4000 y 6000. ²²

- **Desintegrantes.** Facilitan la desintegración o disgregación de las formas farmacéuticas sólidas en agua o jugo gástrico con el fin de acelerar la liberación del fármaco. Su incorporación puede ser intragranular, extragranular o intra-extra granular para garantizar que los gránulos y tabletas se desintegren. Es importante aclarar que en la desintegración de las tabletas influyen también otros parámetros como la dureza de las mismas y los excipientes empleados como el agente aglutinante y su concentración dentro de la formulación. Los desintegrantes se adicionan en un porcentaje entre 5 y 15% y los más utilizados son el almidón de papa y de maíz, celulosa microcristalina, carboximetilcelulosa sódica, ácido algínico, alginato de sodio, croscaramelosa sódica, crospovidona y almidón glicolato de sodio, entre otros. ²²
- **Lubricantes.** Se utilizan para reducir la fricción que se genera en la etapa de compresión entre las partículas en la masa del polvo, entre el polvo y la superficie de punzones y matrices. Se clasifican en tres grupos:
- Deslizantes: Permiten el flujo gránulo-gránulo facilitando que el polvo fluya de la tolva a la matriz. Ejemplos son el estearato de magnesio, talco y el dióxido de silicio coloidal.
 - Lubricantes: Reducen la fricción metal-metal entre punzones-matriz y matriz-tableta. Estearato de magnesio, ácido esteárico, talco y polietilenglicoles son los más empleados con este fin.
 - Antiadherentes: Disminuyen la fricción metal - tableta evitando que esta última se adhiera a la matriz o punzones. Ejemplos son el talco, estearato de magnesio y almidón de maíz. ²²
- **Adsorbentes.** Su función es captar por adsorción componentes líquidos o humedad, siendo los más comúnmente usados los almidones para captar aceites; dióxido de silicio coloidal para captar agua y aceites; celulosa microcristalina para captar aceites, agua y pastas; fosfato dibásico de calcio para captar aceites y pastas. ²²
-

- **Excipientes cosméticos.** Excipientes que no son indispensables pero hacen más aceptable el producto hacia el consumidor, provocando que sean más atractivos en cuanto a apariencia. Los agentes cosméticos son:
- Saborizantes y edulcorantes: Minimizan el mal sabor y enmascaran olores desagradables. Se trata de aceites líquidos o polvos que se incorporan en la solución aglutinante o en seco. Los más empleados, la sacarina y el aspartame.
 - Colorantes: Se utilizan con la finalidad de eliminar colores desagradables, como medio de identificación y/o para mejorar la presentación del producto. Los más usados son los FD&C (lacas aluminicas) en toda su gamma de colores; éstos son incorporados en soluciones con el líquido aglutinante o premezclado en forma de polvo. El nivel aproximado para su empleo es del 0.05%, aproximadamente.²²

1.2.2 CÁPSULAS DE GELATINA DURA.

a) Definición.

Las cápsulas de gelatina dura se definen como las formas farmacéuticas sólidas de cuerpos huecos obtenidos por moldeamiento de gelatina, dentro de los cuales se dosifican el o los principios activos y excipientes en forma sólida (mezcla de polvos o microgránulos) Las cápsulas de gelatina dura están constituidas por dos secciones que se unen posteriormente a su dosificación y que pueden volver a abrirse sin dificultad; se fabrican en varios tamaños y colores y son para uso oral.²¹

Las cápsulas de gelatina dura son también conocidas como cápsulas de gelatina rígida; cápsula de dos piezas o de envasado en seco. Formadas por dos elementos, el de mayor tamaño llamado cuerpo que se desliza en el interior de la tapa o cabeza, que es de menor

tamaño. Están compuestas de mezclas de gelatina denominada A y B con un máximo de 0.15% de dióxido de azufre para prevenir la descomposición de la gelatina; agua purificada, colorantes aprobados por la Secretaría de Salud y cuando se requiere de cápsulas que impidan el paso de la luz para proteger al fármaco se adiciona dióxido de titanio como agente opacificante.²¹

Las ventajas y desventajas que presenta esta forma farmacéutica se mencionan en la tabla 4:

CÁPSULAS DE GELATINA DURA	
VENTAJAS	DESVENTAJAS
<ul style="list-style-type: none"> - Son fáciles de deglutir ya que al contacto con la saliva se tornan resbaladizas. - Son atractivas para los pacientes, fáciles de transportar y de administrar. - Fáciles de identificar debido a la gran variedad de colores que se emplean en su diseño. - Enmascaran malos sabores y olores. - Permiten la administración simultánea de fármacos incompatibles. - Cápsulas con recubrimiento entérico resisten el efecto del jugo gástrico. - Permiten la dosificación de polvos, granulados y microesferas. 	<ul style="list-style-type: none"> - Dificil administración a niños, ancianos, pacientes inconscientes y con problemas gástricos. - La cobertura de gelatina puede volverse frágil y quebradiza, son susceptibles a la humedad y a la contaminación microbiana. - Si se requiere de efectos terapéuticos rápidos, no son la forma farmacéutica de primera elección por no proveer una biodisponibilidad inmediata. - Se depende de proveedores únicos. - Puede haber ingesta accidental por parte de los niños por ser atractivas y de colores similares a dulces.

Tabla 4. Ventajas y desventajas que presentan las cápsulas de gelatina dura como forma farmacéutica.^{21,25}

b) Métodos de Fabricación y Evaluación como Producto Terminado.

El proceso de manufactura para fabricar cápsulas de gelatina dura sigue el mismo criterio que para la elaboración de tabletas: dosificación directa y granulación vía húmeda, así como el mismo criterio de selección de excipientes de acuerdo al proceso de manufactura a seguir. La dosificación de las cápsulas de gelatina dura se realiza mediante dosificado semiautomático o automático, empleando máquinas que en forma continua separan las cápsulas, dosifican el contenido, unen el cuerpo con la tapa, las limpian y colectan en los contenedores.²¹ Una vez que se concluye el proceso de dosificado y limpieza de las cápsulas de gelatina dura, el departamento de Control de Calidad procede al muestreo y análisis de las mismas, realizando las determinaciones mencionadas en las tablas 5 y 6:

DETERMINACIONES	
CONTROL DE PROCESO	CONTROL DE CALIDAD
<ul style="list-style-type: none"> - Descripción y dimensiones. - Peso promedio. - Variación de peso. - Tiempo de desintegración.. 	<ul style="list-style-type: none"> - Descripción y dimensiones. - Peso promedio. - Variación de peso. - Tiempo de desintegración.. - Cuantificación de principio activo. - % Disolución. - Uniformidad de contenido. - Control microbiológico.

Tabla 5. Determinaciones que evalúan la calidad de cápsulas de gelatina dura como producto terminado.²⁵

DETERMINACIONES	
CONTROL DE CALIDAD	
<ul style="list-style-type: none"> - Descripción y dimensiones. - Límites microbianos y microorganismos objetables. - Olor y sustancias insolubles en agua. 	<ul style="list-style-type: none"> - Presencia de dióxido de azufre. - Pérdida al secado. - Residuos a la ignición. - Presencia de arsénico. - Metales pesados.

Tabla 6. Determinaciones que evalúan la calidad de cápsulas de gelatina dura como materia prima.²⁵

1.3 AGENTES ANTIDEPRESIVOS.

1.3.1 DEPRESIÓN.

a) Definición.

La palabra depresión proviene del latín *deprimere* y significa hundimiento o abatimiento. Lo que se hunde en la depresión es el plano vital del ser humano, entendiéndose por plano o estructura vital de la personalidad el estrato intermedio entre el cerebro y la mente. Aquí reside el núcleo común de todos los enfermos depresivos, todos ellos son enfermos de la vitalidad. ¹

Una evaluación negativa o pesimista de sí mismo, del mundo y del futuro caracteriza a la personalidad depresiva, una personalidad en la que se juntan rasgos obsesivos, dependientes y ansiosos. Las personas depresivas (Ver tabla 7), están siempre desanimadas, agobiadas, preocupadas, serias, pesimistas y son incapaces de disfrutar o de relajarse. Suelen sentirse culpables y se auto castigan, son pasivas e introvertidas, Tienen una baja consideración de sí mismos, siendo muy dependientes de los demás, a los que rara vez critican. El depresivo se auto reprocha y busca consuelo, cariño, que puede adquirir, a su manera, unas formas tiránicas. Los intentos de suicidio o los suicidios como chantaje son frecuentes; el suicidio es una forma de defensa para no ver la realidad. ^{1,3}

PERSONALIDAD DEPRESIVA	
-	Conducta asténica; se observan frecuentes malestares físicos.
-	Relaciones interpersonales dependientes.
-	Pensamiento cognitivo pesimista, con vivencias de incapacidad y minusvalía.
-	Afectividad de abatimiento y apatía, acompañada de ansiedad – irritabilidad.
-	Autoestima baja.
-	Mecanismo de defensa principal, la regresión.

Tabla 7. Características de la personalidad depresiva. ²

La depresión acredita su principal filtración vital al no ser un trastorno psíquico puro, sino psicofísico, puesto que engloba rasgos psicopatológicos y alteraciones somáticas. Además de las depresiones psicofísicas hay cuadros depresivos integrados sólo por sintomatología

psíquica y en menor proporción otros dominados por los síntomas somáticos.^{1,4} Las causas de la depresión se distribuyen entre la herencia, la situación social, la ansiedad neurótica y un proceso corporal patológico o la administración de un fármaco, distinguiéndose cuatro tipos de enfermedad depresiva, como se indica en la tabla 8:

CAUSAS DE LA DEPRESIÓN	
ENFERMEDAD DEPRESIVA	CAUSA
- Depresión endógena.	- Herencia.
- Depresión neurótica.	- Ansiedad neurótica.
- Depresión situacional.	- Situaciones de la vida.
- Depresión somatogena.	- Trastornos corporales.

Tabla 8. Tipos de enfermedad depresiva y sus causas.^{1,4}

Como eslabón intermedio entre las causas fundamentales de depresión y la aparición de la sintomatología depresiva interviene un *desequilibrio neuroquímico*. La influencia de los distintos causales básicos converge, por tanto, en la producción de un *desequilibrio* en la bioquímica cerebral, con la afección primordial de ciertos sistemas de neurotransmisores, en especial en la forma de una pérdida de actividad del sistema noradrenérgico, lo que conlleva al *desequilibrio* de otros sistemas neurotransmisores con una presencia variable entre unos y otros enfermos.¹

b) Tratamiento de la Depresión.

El adecuado tratamiento de todo tipo de enfermo depresivo es desarrollado en tres perspectivas: la acción química por medio de la farmacoterapia, la acción psíquica a través de la psicoterapia y las normas de vida integradas por la socioterapia.^{1,4} La socioterapia resulta imprescindible ya que con la colaboración de familiares se logra la total incorporación del paciente a una sociedad determinada y que por su padecimiento se va alejando continuamente de ella. La afirmación de que el medicamento es el vehículo principal responsable de la remisión de la sintomatología y por consecuencia de los sufrimientos del paciente, la

psicoterapia resulta imprescindible ante todo para el paciente depresivo para lograr un doble objetivo: en la primera fase, durante la recuperación del paciente, la meta psicoterapéutica es la de potenciar y complementar la acción del medicamento. Una vez recuperado el enfermo, en la fase de tratamiento preventivo, se trata de reforzar la personalidad con la disminución de su vulnerabilidad y con la estimulación de la capacidad para establecer y mantener relaciones interpersonales.^{1,3,4}

El modelo general empleado en la actualidad para el tratamiento de la depresión se ilustra en la figura 2:

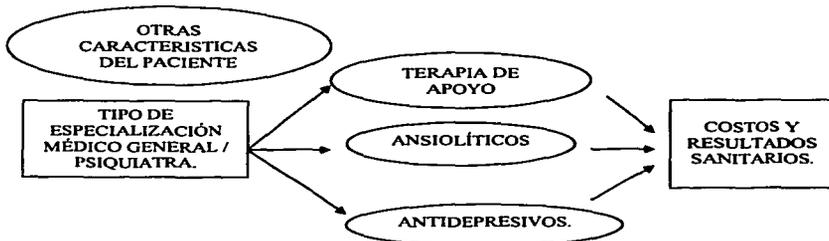


Fig. 2. Modelo de sistema de atención terapéutica para la depresión.¹²

2.3.2 FÁRMACOS ANTIDEPRESIVOS.

a) Generalidades.

El uso de fármacos de eficacia comprobada para trastornos psiquiátricos se generalizó a partir de mediados del decenio de 1950. Las prescripciones que se emiten tienen como finalidad afectar los procesos mentales: sedar, estimular o cambiar de algún modo el estado de

ánimo, el pensamiento o la conducta. Esta práctica refleja tanto la frecuencia de trastornos psiquiátricos primarios como las reacciones emocionales casi inevitables de las personas con trastornos médicos. Los fármacos empleados para el tratamiento de estos padecimientos se denominan agentes psicotrópicos, y al estudio de la química, mecanismo de acción y farmacología clínica de estos fármacos se conoce con el nombre de psicofarmacología.⁶

Los psicotrópicos pueden clasificarse en cuatro categorías principales y los cuales se describen a continuación: 1) Antipsicóticos o neurolépticos son los fármacos empleados para tratar enfermedades psiquiátricas graves como la psicosis y la manía; tienen efectos benéficos sobre el estado de ánimo y el pensamiento, pero sus efectos adversos son muy graves que llevan el riesgo de producir enfermedades neurológicas; 2) Los ansiolíticos y sedantes, se usan para tratamiento farmacológico de la ansiedad; 3) Los antidepresivos, agentes que mejoran el ánimo; y 4) Los antimaniacos o fármacos estabilizadores del talante, que se utilizan para tratar los trastornos afectivos del talante y otros relacionados.^{5,6}

Dentro del amplio grupo de fármacos con acción antidepresiva se incluyen todas aquellos compuestos químicos que han acreditado poseer la capacidad de reducir parcial o totalmente el estado depresivo en pacientes deprimidos en un periodo de tres a cinco semanas. Otra especificación previa necesaria es que la mayor parte de los compuestos antidepresivos se emplean también en otras indicaciones, siendo los fármacos con acción sobre la inhibición de recaptación de serotonina los que ocupan el primer lugar por utilizarse en tratamientos de síndromes obsesivos, ansiedad / pánico, fobias, grupo de adicciones sociales y químicas, dolor crónico y déficit de alteración por hiperactividad entre otros.^{6,12}

b) Clasificación.

Las distintas clasificaciones se basan en los criterios mencionados en la tabla 9:

CLASIFICACIÓN DE LOS AGENTES ANTIDEPRESIVOS		
CRITERIO DE CLASIFICACIÓN	CLASIFICACIÓN	EJEMPLOS
1) Orden cronológico.	- Primera generación, moléculas de características tricíclicas.	- Imipramin. Nortriptilina.
	- Segunda generación, grupo heterogéneo de moléculas en cuanto a su estructura química.	- Matrotilina. Viloxacina.
	- Tercera generación, grupo de moléculas recientes donde destacan los inhibidores de recaptación de serotonina.	- Fluoxetina. Paroxetina.
2) Efecto sedativo / estimulante.	- Estimulantes ligeros.	- Fluoxetina. Sertralina.
	- Estimulantes intensos.	- Amineptino. Bupropión.
	- Neutros.	- Imipramina.
	- Sedantes ligeros.	- Paroxetina, Citaloprán.
	- Sedantes intensos.	- Doxepín, Mianserina.
3) Mecanismo de acción / efecto neuroquímico.	- Aumento en la síntesis o liberación del neurotransmisor.	- Ninguno en la actualidad.
	- Prolongación del contacto neurotransmisor-receptor por inhibición de la recaptación neurotransmisora.	- Fluoxetina. Paroxetina.
	- Inhibición de la destrucción del neurotransmisor por inactivación enzimática.	- Tranilcipromina. Moclobemida.

Tabla 9. Clasificación de los fármacos antidepresivos. 1.5.6

c) Clasificación Neuroquímica.

Se trata de la clasificación vigente y la de más consideración, la que se enfoca en los efectos neuroquímicos. El mecanismo de acción representa la vía por la que el fármaco opera para obtenerse el efecto neuroquímico deseado, traducido casi siempre en la activación de uno o varios sistemas neurotransmisores. La activación de un sistema neurotransmisor puede obtenerse por alguna de las siguientes vías: el aumento de la síntesis o la liberación del neurotransmisor; la prolongación del contacto de la sustancia neurotransmisora con el receptor postsináptico mediante la inhibición de su recaptación; el aumento de la sensibilidad del receptor postsináptico; el aumento de la densidad o número de los receptores postsinápticos; la inhibición de la desintegración del neurotransmisor.^{1,4}

Los tres mecanismos por los que se rigen preferentemente los psicofármacos antidepresivos son los que modifican la sustancia neurotransmisora, mientras que la acción sobre receptores postsinápticos ocupa casi siempre el segundo lugar. De esta forma, quedan distribuidos los antidepresivos en tres grupos:

- *Prolongación del contacto de la sustancia neurotransmisora con el receptor postsináptico* a causa de la inhibición de su recaptación por parte de la neurona presináptica. Los denominados inhibidores de la recaptación del neurotransmisor son la agrupación de antidepresivos más amplia y eficaz.¹
- *Aumento de la síntesis o de la liberación del neurotransmisor*, lo cual puede deberse al incremento de la síntesis a instancia del aumento de la sustancia precursora o al bloqueo / desensibilización del receptor presináptico (también llamado receptor inhibidor porque inhibe la liberación de la sustancia neurotransmisora a partir de haber alcanzado una cierta concentración en la sinapsis) También se ha denominado autorreceptor porque, afincado en el cuerpo de la neurona presináptica y en sus dendritas, ejerce una acción autorreguladora sobre la liberación del neurotransmisor, y receptor somatodentrítico, por razón de su localización en el cuerpo neuronal y dendritas.¹

- **La inhibición de la destrucción del neurotransmisor**, por lo general, a causa de inhibir la actividad de la enzima denominada monoaminooxidasa, que interviene con un papel primordial en la desintegración de los principales neurotransmisores; incluyéndose aquí los llamados fármacos IMAO (inhibidores de la monoaminooxidasa) ¹

Los neurotransmisores sobre los que actúan los antidepresivos son la noradrenalina o norepinefrina (NA), la dopamina (DA, precursora de la adrenalina), la serotonina o 5-hidroxitriptamina (5HT) y la acetilcolina (ACH). ¹

Para la selección del medicamento antidepresivo adecuado para cada enfermo se considera como factor primordial el efecto neuroquímico, puesto que con la administración del medicamento se trata de corregir el desequilibrio neuroquímico del enfermo, es decir, neutralizar la causa de la enfermedad depresiva. Dicha selección exige anticipar un juicio sobre la predicción de la respuesta antidepresiva. Para efectuar esta predicción se requiere del conocimiento amplio y profundo del enfermo considerando: el diagnóstico de la enfermedad depresiva en concordancia con la identidad de sus causas fundamentales, el subtipo neuroquímico, la forma clínica, el estado somático, la edad y la experiencia terapéutica habida en otros posibles episodios anteriores personales y / o familiares. ^{1,3,12}

1.4 PRINCIPIO ACTIVO DE ESTUDIO.

Fármaco indicado para el tratamiento de los síntomas de la depresión, incluida la depresión acompañada de síntomas de ansiedad, en pacientes con o sin antecedentes de manía. Después de obtener una respuesta satisfactoria, ha sido eficaz continuar el tratamiento tanto en la prevención de la recaída del episodio inicial como en la ocurrencia de nuevos episodios depresivos. Está indicado también para el tratamiento de los trastornos obsesivo-compulsivos (TOC) Una vez obtenida la respuesta inicial se emplea en el tratamiento de los trastornos

obsesivo-compulsivos ya que ha podido relacionarse con eficacia, seguridad y tolerabilidad hasta por 2 años. Su uso no se encuentra restringido en el tratamiento de trastornos del pánico, con o sin agorafobia y en el tratamiento de trastornos obsesivo-compulsivos (TOC) en pediatría. ^{1,5,6,11}

1.4.1 PROPIEDADES FÍSICOQUÍMICAS.

CLORHIDRATO DE PRINCIPIO ACTIVO	
PROPIEDAD FÍSICOQUÍMICA	DESCRIPCIÓN
- Punto de fusión.	Entre 243.0 y 245.0 °C.
- Índice de refracción.	$[\alpha]_D^{23} + 37.9^\circ$ (C = 2 en metanol)
- Peso molecular principio activo.	306.23 g/mol.
- Peso molecular clorhidrato de principio activo.	342.7 g/mol.

Tabla 10. Propiedades fisicoquímicas del principio activo de interés. ¹⁰

1.4.2 FARMACOCINÉTICA Y FARMACODINAMIA.

a) Características farmacocinéticas.

La farmacocinética de esta molécula con acción antidepressiva es proporcional a la dosis en el rango de 50 a 200 mg. En el humano, después de la administración diaria por vía oral de dosis de 50 a 200 mg durante 14 días se registran concentraciones plasmáticas máximas (C_{máx}) alrededor de 4.5 a 8.4 horas posteriores a la dosis, tanto en adolescentes, adultos y ancianos. La vida media de esta molécula en ambos sexos se encuentra en el rango de 22-36 horas. En consistencia con la vida media terminal de eliminación, existe una acumulación aproximadamente del doble, hasta alcanzar los niveles del estado estable, después de una

semana de administrar diariamente el medicamento.^{8,9} Aproximadamente el 98% del medicamento circulante se une a las proteínas plasmáticas. Estudios en animales indican que presenta un amplio volumen de distribución aparente.⁹

Este agente antidepresivo sufre un extenso metabolismo hepático de primer paso. La principal modificación que sufre la molécula es una N-desmetilación, donde dicho metabolito se encuentra en el plasma y es sustancialmente menos activa (aproximadamente 20 veces) que el compuesto original *in vitro*. La vida media del metabolito N-desmetilado es de 62-104 horas. Tanto el fármaco como su metabolito son extensamente metabolizados en el humano, siendo los metabolitos resultantes excretados por las heces y la orina en cantidades iguales. Se excreta en la orina sólo una pequeña cantidad (< 0.2%) del fármaco inicial intacto.⁸

b) Características farmacodinámicas.

Químicamente, la serotonina es una indoletilamina que se forma en los sistemas biológicos a partir del aminoácido triptófano por hidroxilación del anillo indol seguida de descarboxilación del aminoácido (Ver fig. 3). Después de su síntesis, la amina libre se almacena o se desactiva con rapidez, por lo general mediante oxidación catalizada por la enzima monoaminoxidasa.

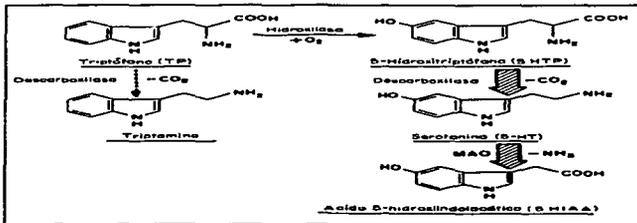


Fig. 3 Vía metabólica de la serotonina.⁴

En los mamíferos, incluyendo al humano, más del 90.0% de la serotonina en el cuerpo se encuentra en las células enterocromatines del aparato digestivo. En la sangre, la serotonina se encuentra en las plaquetas, las cuales son capaces de concentrar a la amina por medio de un mecanismo portador activo similar al de las vesículas de las terminaciones nerviosas noradrenérgicas y serotoninérgicas. La serotonina también se encuentra en los núcleos de rafe del tallo encefálico, el cual contiene cuerpos celulares de neuronas serotoninérgicas que sintetizan, almacenan y liberan serotonina como neurotransmisor. Las neuronas serotoninérgicas del encéfalo participan en diversas funciones como sueño, estado de ánimo, apetito, regulación de la temperatura, percepción del dolor y regulación de la presión arterial entre otras. ⁵

El sistema metabólico resumido en la figura 4 se localiza en porciones específicas de la neurona presináptica. El precursor L-triptófano (TP) se convierte en 5-HTP y posteriormente a 5-HT (serotonina), la cual puede ser desaminada a 5-HIAA por acción directa de la enzima monoaminoxidasa (MAO); mientras que una porción de 5-HT es almacenada en las vesículas presinápticas, generándose un equilibrio entre estos dos procesos. El neurotransmisor 5-HT almacenado en las vesículas es liberado por impulsos nerviosos despolarizantes en presencia de calcio por un proceso de fusión exocitótica entre las vesículas presinápticas y la membrana celular para dejar al neurotransmisor en el espacio sináptico. La serotonina es reconocido por sitios receptores específicos en la superficie celular postsináptica y ejerce su acción neurotransmisora, que consiste en transmitir impulsos. La inactivación tiene lugar principalmente por un proceso de recaptación y la depuración total de la serotonina es mediante la acción enzimática de la monoaminoxidasa (MAO) ⁴

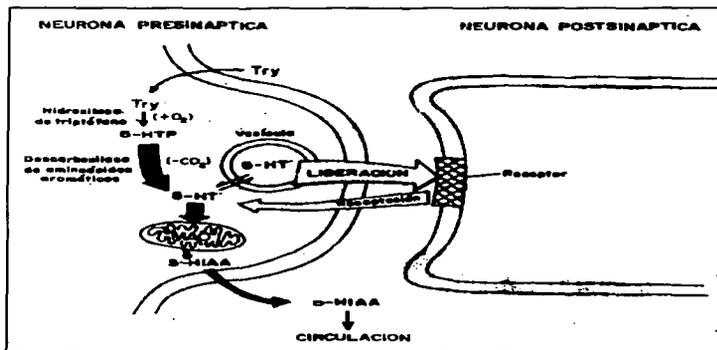


Fig. 4. Farmacodinamia de la serotonina.

El principio activo con el cual se trabajó es un fármaco inhibidor potente y específico de la captura neuronal de serotonina (5-HT) *in vitro*, lo cual resulta en una potenciación de los efectos de la 5-HT en animales. Tiene un efecto muy débil sobre la recaptura neuronal de norepinefrina y dopamina. Con las dosis utilizadas en la clínica, logra bloquear la captura de serotonina por las plaquetas en el humano. Este fármaco carece de actividad estimulante, sedante, anticolinérgica o cardiopéptica en animales. En estudios controlados en voluntarios sanos, esta molécula no produjo sedación, ni interferencia con la capacidad psicomotora. De acuerdo a su inhibición selectiva en la captura de 5-HT, no aumenta la actividad catecolaminérgica.⁵

1.4.3 CONSIDERACIONES GENERALES.

a) Contraindicaciones.

Se contraindica su uso en pacientes que reciben concomitantemente inhibidores de la monoaminooxidasa (IMAO), además de estar contraindicada en pacientes con hipersensibilidad conocida al medicamento. Los síntomas de interacción medicamentosa entre este fármaco y un IMAO incluyen: hipertermia, rigidez, inestabilidad autonómica, posiblemente con rápidas fluctuaciones de los signos vitales; alteraciones del estado mental que incluyen confusión, irritabilidad, e importante agitación, que evoluciona a coma. ^{9,11}

b) Reacciones Secundarias y Adversas.

Los efectos colaterales que se presentan son náusea, diarrea / heces blandas, anorexia, dispepsia, pérdida de peso, temblor, mareo, insomnio, somnolencia, aumento en la sudoración, boca seca y disfunción sexual (principalmente retardo en la eyaculación en varones) ^{9,11}

c) Uso durante el Embarazo y Lactancia.

No existen estudios adecuados y bien controlados en la mujer embarazada. Las mujeres que potencialmente puedan embarazarse, deberán emplear un método anticonceptivo adecuado mientras estén tomando este agente antidepressivo. ^{8,9}

Sólo se dispone de datos limitados concernientes a los niveles de este compuesto químico en la leche materna reportándose que existen concentraciones mínimas y no detectables en el suero de los niños, por lo que no se recomienda su uso en las madres que se encuentren lactando, a menos que a criterio del médico, el beneficio sobrepase los riesgos. ⁹

d) Interacciones Medicamentosas y de otro Género.

Deberá efectuarse con precaución la administración concomitante con otros medicamentos que aumentan la neurotransmisión serotoninérgica, como triptófano o fenfluramina y evitarse

siempre que sea posible, debido al potencial de interacción farmacodinámica.^{8, 9, 11} Puesto que este fármaco se unen a proteínas plasmáticas, debe tenerse en mente la posibilidad de interacción con otros fármacos que se unen también a éstas. No obstante, en tres estudios formales sobre la interacción con diazepam, tolbutamida y warfarina, respectivamente, este fármaco no mostró tener efectos significativos en la unión a proteínas del sustrato.^{8,9}

e) Sobredosificación.

De acuerdo con la evidencia disponible, este fármaco tiene un adecuado margen de seguridad en caso de sobredosis. Se ha informado de casos de sobredosis de hasta 8 g de fármaco sólo, existiendo informes de muertes de personas que recibieron sobredosis en combinación con otros fármacos. Por tanto, cualquier sobredosis deberá tratarse en forma agresiva.¹¹

No se recomienda un tratamiento específico y no existen antidotos específicos para este agente antidepresivo. Se debe procurar y mantener una vía aérea con una adecuada ventilación y oxigenación. El carbón activado, que puede usarse junto con un catártico, puede ser igual o más efectivo que el vómito provocado o el lavado gástrico, por lo que debe tomarse en consideración cuando se trate una sobredosis. Se recomienda tanto el monitoreo cardiaco como el de los demás signos vitales, así como la aplicación de medidas generales de soporte y tratamiento sintomático. Debido al gran volumen de distribución de este fármaco, no parecen ser de beneficio la diuresis forzada, la diálisis, la hemoperfusión o la exanguinotransfusión.¹¹

1.4.4 DOSIFICACIÓN Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN.

Fármaco que debe administrarse en una sola toma diaria, ya sea en la mañana o en la noche. Las tabletas pueden administrarse con o sin alimentos mientras que las cápsulas deben administrarse junto con los alimentos. La dosis terapéutica habitual es de 50 mg /día. El

tratamiento para los trastornos de pánico debe iniciarse con dosis de 25 mg/día, aumentándose después de una semana a 50 mg diarios.⁸

Para todas las indicaciones la dosis puede incrementarse en caso de no obtener una respuesta adecuada, con incrementos de 50 mg/día, hasta una dosis máxima de 200 mg/día, en un periodo de varias semanas. El inicio del efecto terapéutico puede verse en un lapso de 7 días, aunque generalmente son necesarias de 2 a 4 semanas para obtener el efecto máximo. Durante el tratamiento de mantenimiento a largo plazo debe mantenerse a la dosis mínima efectiva con ajustes subsiguientes, dependiendo de la respuesta terapéutica. Al igual que con muchos otros medicamentos, debe usarse con precaución en pacientes con insuficiencia renal o hepática.^{8,9}

Se ha demostrado su seguridad y eficacia en pacientes pediátricos (6-17 años) recomendándose las siguientes dosis al inicio del tratamiento: 6-12 años, 25 mg/día aumentándose después de una semana a 50 mg/día. 13-17 años, 50 mg/día. Posteriormente, en caso de falta de respuesta, la dosis deberá aumentarse en un periodo de 4 semanas a razón de 50 mg/día, hasta una dosis máxima de 175-200 mg/día, según sea necesario. Sin embargo, debe tomarse en consideración el peso generalmente más bajo de los niños, comparativamente con el de los adultos, para evitar una dosis excesiva cuando se lleven a cabo incrementos en la dosis de 50 mg/día.^{8,9} Para el tratamiento geriátrico, pueden utilizarse los mismos límites de dosis que en pacientes más jóvenes.⁹

1.4.5 PRESENTACIONES COMERCIALES.

Existe actualmente una sola casa matriz que produce este agente antidepresivo y se vende como producto comercial patentado, presentándose en dos dosificaciones diferentes y dos formas farmacéuticas distintas, cápsulas y tabletas.

- Cada **TABLETA** contiene:
 - Clorhidrato de principio activo equivalente a 50 mg de principio activo.
 - Caja con 14 tabletas de 50 mg
- Cada **CÁPSULA** contiene:
 - Clorhidrato de principio activo equivalente a 100 mg de principio activo.
 - Caja con 14 cápsulas de 100 mg.
- Recomendaciones de almacenamiento: Consérvese en lugar fresco y seco.
- Leyenda de precaución: Su venta requiere receta médica.
No se deje al alcance de los niños.
Literatura exclusiva para médicos.

1.4.6 LEGISLACIÓN SANITARIA.

El principio activo con el cual se trabajó es considerado por la Ley General de Salud como un fármaco de uso controlado, clasificándolo como una sustancia psicotrópica del grupo IV, fármaco que tiene un amplio uso terapéutico y que constituye un problema menor para la salud pública; todo esto referido en su artículo 245 presente en el título duodécimo "Control Sanitario de Productos y Servicios", capítulo VI Sustancias Psicotrópicas.

De esta forma, queda establecido por la misma ley gubernamental lo siguiente:

- El **artículo 252** señala que para la venta o suministro público de este fármaco dosificado en una forma farmacéutica específica se requiere de la receta médica que contenga el número de cédula profesional del médico que la expide, la cual podrá surtirse hasta por tres veces con una vigencia de seis meses, contando a partir de la

fecha de expedición de la misma; donde se requiere de retener la receta a la tercera vez de surtirse.²⁰

➤ Respecto a la *Importación y Exportación de sustancias Psicotrópicas* de cualquier grupo, el capítulo XIII indica:

- **Artículo 291**, para poder importar una sustancia psicotrópica y trabajar con ella en Laboratorios de Investigación Clínica e Industria Farmacéutica dentro del Territorio Nacional, las oficinas consulares mexicanas en el extranjero deben certificar la documentación que ampare estupefacientes, sustancias psicotrópicas, productos o preparados que les contengan, pidiendo a los interesados los siguientes requisitos:
 - 1) Permiso sanitario expedido por las autoridades competentes del país de donde procede la sustancia solicitada, autorizando la salida de los productos que se declaren en los documentos consulares correspondientes.
 - 2) Permiso sanitario expedido por la Secretaría de Salud autorizando la importación de los productos que se indiquen en el documento consular, siendo este permiso retenido por el cónsul al certificar el documento.²⁰

- **Artículo 292**, para la exportación de sustancias psicotrópicas se señala que los requisitos para poder realizar la movilización de este tipo de sustancias al extranjero se requiere de:
 - 1) Los interesados deben presentar el permiso sanitario de importación expedido por la autoridad competente del país al que se destinen dichos productos.
 - 2) La aduana por donde se pretenda exportarlos debe ser de las señaladas conforme al artículo 289 de la misma Ley.

De esta forma, la Secretaría de Salud envía copia del permiso sanitario que expida, fechado y numerado, al puerto de salida autorizado.²⁰

II. METODOLOGÍA.

2.1 CONSIDERACIONES GENERALES.

Tomando en cuenta tanto el número de etapas, condiciones y tiempo que involucra el desarrollo de nuevas formulaciones farmacéuticas, así como el tiempo con el que se cuenta y las condiciones en cuanto a espacio requerido, mantenimiento y acondicionamiento de las áreas donde se desarrollará el presente proyecto de tesis, se considera de manera general en el diagrama de flujo sólo las etapas que llevarán a la obtención de las dos formulaciones del principio activo con acción antidepresiva, a dos concentraciones diferentes y en dos formas farmacéuticas, cápsulas de gelatina dura y tabletas.

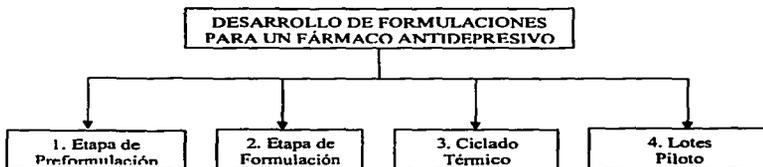


Fig. 5. Diagrama de flujo correspondiente a las etapas del desarrollo de las formulaciones que comprende el presente trabajo de tesis.

Todas las determinaciones y evaluaciones a realizar en estas cuatro etapas del desarrollo de las formulaciones para el agente antidepresivo de interés son conforme a lo establecido por la Norma Oficial Mexicana NOM-059-SSA1-1993, Buenas Prácticas de Fabricación para la Industria Química Farmacéutica dedicadas a la fabricación de medicamentos. (Ver anexo I)

2.1.1 MATERIAS PRIMAS Y REACTIVOS QUÍMICOS.

MATERIAS PRIMAS		
<ul style="list-style-type: none"> - Clorhidrato de principio activo. - Hidroxipropilmetilcelulosa - Fosfato dibásico de calcio hidratado. - Lactosa monohidratada. - Dióxido de silicio coloidal micronizado. - Lactosa monohidratada-celulosa microcristalina procesada. 	<ul style="list-style-type: none"> - Almidón de maíz pregelatinizado. - Cápsulas de gelatina dura no. 2 color marrón. - Cápsulas de gelatina dura no. 2 color naranja. - Cápsulas de gelatina dura no. 3 color verde-blanco. - Polivinilpirrolidona K-90. - Celulosa microcristalina PH 101. 	<ul style="list-style-type: none"> - Alginato de sodio. - Crospovidona XL-10. - Almidón de maíz. - Silicato de magnesio. - Lauril sulfato de sodio. - Croscaramelosa sódica. - Polietilenglicol 4000. - Polivinilpirrolidona K-30. - Estearato de magnesio. - Almidón glicolato de sodio. - Hidroximetilcelulosa.

Tabla 11. Materias primas a emplear en el desarrollo de las formas farmacéuticas.

REACTIVOS		
<ul style="list-style-type: none"> - Alcohol etílico 96° "J.T. Baker" - Cloroformo "J.T. Baker" - Peróxido de hidrógeno 35% "J.T. Baker" 	<ul style="list-style-type: none"> - Alcohol metílico "J.T. Baker" - Hidróxido de sodio conc. "J.T. Baker" - Placas de sílica gel 60 F₂₅₄ "Merck" 	<ul style="list-style-type: none"> - Hidróxido de amonio 30% "J.T. Baker" - Ácido clorhídrico conc. "J.T. Baker" - Agua desmineralizada

Tabla 12. Reactivos a emplear en el desarrollo de las formas farmacéuticas.

2.1.2 MATERIAL DE LABORATORIO, INSTRUMENTAL Y EQUIPOS.

MATERIAL DE LABORATORIO		
<ul style="list-style-type: none"> - Espátulas cromo-níquel. - Portaobjetos. - Cubreobjetos. - Vasos de precipitados de 50, 100, 250 y 1000 mL. - Pipetas volumétricas de 1, 5 y 10 mL. - Matraces aforados de 25, 50 y 100 mL. - Pizetas de plástico. - Pipetas de contención de plástico. 	<ul style="list-style-type: none"> - Probetas graduadas de 25, 50 y 100 mL. - Anillo metálico. - Soporte universal. - Embudo metálico. - Cámara cromatográfica. - Cajas Petri de vidrio. - Pipetas graduadas de 1, 5 y 10 mL. - Propipetas. 	<ul style="list-style-type: none"> - Viales de vidrio transparentes con tapa de 10 mL. - Tubos capilares. - Pipetas Pasteur con bulbo. - Termómetro. - Gradilla metálica. - Tubos de ensayo de 16 X 150 mm. - Vidrios de reloj. - Agitadores de vidrio.

Tabla 13. Material de laboratorio a emplear en el desarrollo de las formas farmacéuticas.

INSTRUMENTAL Y EQUIPO		
<ul style="list-style-type: none"> - Microscopio óptico "Irosa" - Balanza semianalítica modelo BL310 "Sartorius" - Balanza analítica modelo BP221-S "Sartorius" - Potenciómetro modelo PL312-H "Sartorius" - Equipo "Rotap" con tamices no. 20, 40, 60, 80, 100, 150 y 200. - Mallas metálicas "Ficcsa" y "Mont-inox" - Vernier "Petrol" 	<ul style="list-style-type: none"> - Fisher-Jhons melting point "Elecsa" - Estufa de degradación "J. M. Ortiz" - Friabilizador "Mayasa" - Desintegrador "Mayasa" - Parrilla de calentamiento "Thermolyne" - Tableteadora rotativa "Stokes R12" con matrices y punzones ranurados de 7 mm. - Durómetro "Stokes" 	<ul style="list-style-type: none"> - Lámpara de radiación UV modelo CC-20 "Choramoto-UV" - Horno de secado "J. M. Ortiz" - Termobalanza, modelo TB423-J. "Sartorius" - Cronómetro "Sper Scientific" - Discos metálicos dosificadores para cápsulas de gelatina dura no. 2 y no. 3 "Ficcsa"

Tabla 14. Instrumental y equipo a emplear en el desarrollo de las formas farmacéuticas.

2.2 ETAPA DE PREFORMULACIÓN.

Etapa con la que se inicia el trabajo experimental de este proyecto, la cual está conformada principalmente por tres bloques, donde cada uno de ellos involucra diferentes determinaciones, las cuales se mencionan a continuación.

2.2.1 CARACTERIZACIÓN DEL PRINCIPIO ACTIVO.

a) Descripción Física del Principio Activo.

- Describir completamente las características físicas de una muestra de principio activo tomada de forma aleatoria de su contenedor; donde se especifique el color, apariencia y forma de las partículas a simple vista, bastando con una minuciosa inspección visual.

b) Observación Microscópica del Principio Activo.

- Tomar una pequeña cantidad de principio activo y colocarla en un portaobjetos limpio, seco y desengrasado. Dispersar la muestra a lo largo del portaobjetos con ayuda de una espátula procurando no comprimirla y posteriormente observar directamente la muestra en el microscopio óptico "Irosa", empleando objetivos 10X y 45X. Reportar lo observado en tres campos diferentes por objetivo empleado.

c) Determinación del Punto de Fusión.

- Tomar tres muestras de principio activo con la punta de una espátula cada una y colocarlas por separado en un portaobjetos redondo, limpio, seco y desengrasado. Cubrir las muestras con otro portaobjetos y se colocan en el objetivo del aparato Fisher-Johns "Elecsa" e ir incrementando la velocidad de calentamiento gradualmente. Observar las muestras a lo largo de toda la determinación y reportar la temperatura a la cual cada muestra funde, siendo este punto cuando la muestra deja de ser sólida y se observa líquida completamente. Finalmente considerar las tres determinaciones obtenidas y reportar un valor promedio.

d) Determinación de pH Aparente.

- Preparar tres soluciones de principio activo a diferentes concentraciones cada una empleando agua desmineralizada como disolvente, y preparando cada concentración por triplicado. Medir el valor de pH de cada una de las soluciones preparadas empleando el potenciómetro "Sartorius", ajustado previamente; considerando todo lo establecido por el MGA 0701 determinación de pH, de la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos: ²¹
 - Reportar los valores de pH registrados por el potenciómetro empleado hasta 0.01 unidades.
 - Realizar la determinación de pH a 25°C +/- 2°C.
 - Las diferencias entre mediciones de una misma concentración no deben ser mayores a 0.02 unidades de pH, considerando un nivel de 95% de confiabilidad.
- El valor de pH aparente final reportado por concentración evaluada es el resultado de un promedio entre las mediciones de pH efectuadas por concentración de solución preparada.

e) Pérdida al Secado.

- Emplear la termobalanza "Sartorius" como instrumento de medición, siendo su funcionamiento el siguiente: encender el aparato y seleccionar uno de los tres programas (1,2 ó 3) en función de la temperatura con la cual se desea trabajar. Tarar la balanza y cuando la pantalla digital indique 0.00, colocar la cantidad de muestra a analizar, donde el peso de la misma debe estar entre un intervalo de 1.0 a 5.0 g. Cerrar el compartimiento que contiene la muestra y automáticamente se da lectura de pérdida de agua que ha absorbido del medio ambiente la muestra analizada. Al finalizar la determinación, reportar el valor en % pérdida al secado.

f) Pruebas Reológicas.

• **Densidad Aparente.**

- Pesar una probeta de 50mL limpia y seca en la balanza semianalítica "Sartorius" y registrar su peso inicial (P1). Llenar la probeta con la muestra (materia prima o granulado) hasta un nivel aproximado de 20mL y registrar el volumen exacto que se ocupa. Pesar nuevamente la probeta con la materia prima o granulado y registrar su peso (P2). La densidad aparente se calculó de la siguiente manera:

$$\text{Densidad aparente} = (P2 - P1) / \text{Volumen} \quad \text{Ec. (1)}$$

• **Densidad Compactada.**

- Tapar la probeta empleada para la determinación de la densidad aparente conteniendo la muestra con un tapón esmerilado, sostenerla a una distancia de 3 cm de la superficie de la mesa de trabajo y dejarla caer sobre una base amortiguadora 25, 50, 75, 100, 125, 150 y 200 veces. Determinar el volumen que ocupa la muestra dentro de la probeta cada 25 golpes hasta que éste permaneció constante; con estos datos calcular la densidad compactada aplicando la siguiente ecuación:

$$\text{Densidad compactada} = (P2 - P1) / \text{Volumen constante} \quad \text{Ec. (2)}$$

• **Determinación del % Compresibilidad (%C) e Índice de Hausner (IH).**

- Considerar los valores de densidad aparente y densidad compactada y calcular estos parámetros de acuerdo a las siguientes ecuaciones:

$$\%C = [(\text{densidad compactada} - \text{densidad aparente})] * 100 \quad \text{Ec. (3)}$$

densidad compactada

$$IH = \text{densidad compactada} / \text{densidad aparente} \quad \text{Ec. (4)}$$

- Comparar los valores de cada parámetro calculado con los siguientes criterios:

% COMPRESIBILIDAD	
% C	Flujo y compresibilidad
5 - 15	Excelente
12 - 16	Bueno
18 - 21	Regular
23 - 25	Pobre
33 - 38	Muy pobre
≥40	Pésima

Tabla 15. Relación del %compresibilidad y las características de flujo que presenta la muestra evaluada.²⁴

ÍNDICE DE HAUSNER		
Índice Hausner	Flujo	% IC
1.00 - 1.11	Excelente	1 - 10
1.12 - 1.18	Bueno	11 - 15
1.19 - 1.25	Regular	16 - 20
1.26 - 1.34	Pasable	21 - 25
1.35 - 1.45	Malo	26 - 31
1.46 - 1.59	Muy malo	32 - 37

Tabla 16. Relación del índice de Hausner y las características de flujo que presenta la muestra evaluada.²⁴

• **Determinación de la Velocidad de Flujo (Vf).**

- Colocar un embudo metálico limpio y seco en un anillo metálico sujeto por un soporte universal a una altura de 7.0 cm de su tallo a la base de la mesa de trabajo y tapan la salida del tallo con papel aluminio. Transferir aproximadamente 20 g de muestra dentro del embudo, retirar el papel que impide la salida del embudo y simultáneamente con un cronómetro registrar el tiempo que tarda el polvo en fluir, hasta que el embudo quede totalmente vacío. Esta determinación se realiza por triplicado, calculándose la velocidad de flujo empleando la siguiente ecuación y reportándose al final un valor promedio derivado de las tres determinaciones efectuadas:

$$V_f = \text{gramos de muestra} / \text{tiempo} \quad \text{Ec. (5)}$$

• **Determinación del Ángulo de Reposo (θ_r).**

- Medir tanto la altura como el radio en cm del acúmulo de polvo que se forma durante la determinación de la velocidad de flujo. Calcular el ángulo de reposo con la siguiente ecuación, realizando la determinación también por triplicado y reportándose un promedio final:

$$\theta_r = \tan^{-1} (\text{altura} / \text{radio}) \quad \text{Ec. (6)}$$

- Comparar el valor obtenido con el siguiente criterio:

ÁNGULO DE REPOSO			
θ_r	Flujo	θ_r	Flujo
< 25 25 - 30	Excelente Bueno	30 - 40 > 40	Regular Muy pobre

Tabla 17. Relación del ángulo de reposo y las características de flujo que presenta la muestra evaluada.²⁴

• **Distribución del Tamaño de Partícula.**

- Pesar aproximadamente 20 g de muestra y se coloca en la parte superior de una pila de tamices ordenado en forma ascendente en cuanto a número de malla (malla no 20, 40, 60, 80, 100, 150 y 200), previamente pesados individualmente (P1) y perfectamente limpios. Colocar la pila de tamices en el "Rotap" y se deja funcionar durante 15 minutos; al finalizar dicho periodo de tiempo, desmontar cada una de las mallas y pesarlas nuevamente (P2), procurando no perder materia prima o granulado contenido en los mismos. El % retenido por tamiz se calcula según la siguiente ecuación, reportándose el resultado final en un gráfico de número de malla respecto al % de muestra retenida.

$$\% \text{ Retenido} = [(P2 - P1) / \text{peso de la muestra}] \times 100 \quad \text{Ec. (7)}$$

2.2.2 ESTABILIDAD Y DEGRADACIÓN DEL PRINCIPIO ACTIVO.

a) Estabilidad del principio activo.

- Colocar en dos viales de vidrio transparente, limpios, secos e identificados correctamente, aproximadamente 50mg de principio activo, sometiéndose uno a condiciones de análisis de luz visible y temperatura ambiente, mientras que el segundo se evalúa a una temperatura promedio de 65 °C. Realizar cuatro muestreos, uno cada tercer día y analizar los dos viales tanto por cromatografía en capa fina (CCF) comparando contra un estándar de principio activo preparado el mismo día del análisis así como una descripción física reportando los posibles cambios que presenten las muestras analizadas.

b) Degradación del principio activo.

- Colocar en viales de vidrio transparentes, limpios, secos y correctamente etiquetados aproximadamente 50mg de principio activo y adicionar 0.5 mL de una de las soluciones siguientes:

- Hidróxido de sodio 2.0 N
- Ácido clorhídrico 2.0 N
- Peróxido de hidrógeno al 35%
- Agua desmineralizada

- - Preparar cada uno de los viales por duplicado para formar dos series idénticas. Someter la primera serie a condiciones de análisis de temperatura ambiente y la segunda a condiciones de temperatura superior a la ambiental, siendo ésta una temperatura promedio de 65°C. Realizar cuatro muestreos, uno cada tercer día y analizar los viales por CCF comparando contra un estándar del principio activo preparado el mismo día del análisis y hacer una descripción física de las muestras analizadas reportando los posibles cambios que pudieran presentar.

2.2.3 COMPATIBILIDAD PRINCIPIO ACTIVO / EXCIPIENTES.

- En viales de vidrio transparente, debidamente limpios y etiquetados, colocar aproximadamente el principio activo en estudio y el excipiente seleccionado en cantidades proporcionales (1:1); someter la mezcla de polvos a condiciones de temperatura promedio de 65 °C y realizar cuatro muestreos, uno cada tercer día. Describir tanto los posibles cambios físicos que pudieran presentar las muestras así como realizar un análisis por CCF, comparando contra un estándar del principio activo preparado al momento del análisis.

Los excipientes a evaluar se muestran en la tabla siguientes:

EXCIPIENTES		
Agente de compresión directa	Aglutinantes	Desintegrantes
- Lactosa monohidratada/ celulosa microcristalina procesada.	- Hidroxipropilmetilcelulosa. - Hidroximetilcelulosa. - Polividona K-30. - Polividona K-90. - Polietilenglicol 4000.	- Croscarmelosa sódica. - Almidón glicolato de sodio. - Crospovidona XL-10. - Alginato de sodio.
Lubricantes		Diluentes
- Dióxido de silicio coloidal micronizado. - Silicato de magnesio. - Estearato de magnesio. - Lauril sulfato de sodio.		- Fosfato dibásico de calcio hidratado. - Lactosa monohidratada. - Celulosa microcristalina PH 101. - Almidón de maíz. - Almidón de maíz pregelatinizado.

Tabla 18. Excipientes seleccionados por su disponibilidad y aplicación para evaluar su compatibilidad con el principio activo de interés. ⁷

2.2.4 CROMATOGRAFÍA EN CAPA FINA (CCF): ELECCIÓN DEL SISTEMA DE ELUCIÓN.

En la bibliografía consultada se reportan las siguientes fases móviles (sistemas de elución) que se emplean para el análisis cromatográfico de fármacos con acción antidepressiva, el cual está basado en las propiedades de polaridad y grupos funcionales característicos de las moléculas que presentan esta acción terapéutica:¹³

- | | | |
|--------------|---------------------------------------|----------------|
| ➤ Sistema TA | Metanol : Solución saturada de amonio | (100 : 1.5) |
| ➤ Sistema TB | Ciclohexano : Tolueno : Dietilamina | (75 : 15 : 10) |
| ➤ Sistema TC | Cloroformo : Metanol | (90 : 10) |

Se evaluarán sólo los sistemas TA y TC debido a la disponibilidad de reactivos en el laboratorio de desarrollo farmacéutico.

- Preparar cada uno de los sistemas mencionados empleando probetas graduadas de 25mL y pipetas volumétricas de 1, 5 y 10 mL para medir el volumen adecuado de cada disolvente orgánico. Verter en las cámaras de elución cada sistema preparado por separado y cerrar cada sistema para que el medio se sature con la mezcla de disolventes.
- Preparar la solución de referencia para todo el análisis por CCF disolviendo un poco del principio activo en etanol 96° y aplicar dicha solución en las placas de sílica gel para CCF (cromatoplaqa) con capilares limpios.
- Colocar la muestra en las cromatoplaqa mediante un tubo capilar limpio e introducir las en la cámara cromatográfica saturada. Dejar cluir el sistema a lo largo de la placa y retirar cada una de ellas cuando el sistema alcance aproximadamente 1 cm de la parte superior de las mismas. Secar las cromatoplaqa al aire y , una vez secas, observar directamente en la lámpara de radiación ultravioleta (UV) a una longitud de onda corta (λ : 100 – 250 nm), mediante la cual se observan las manchas que indican la presencia del fármaco de interés.

2.3 ETAPA DE FORMULACIÓN.

Esta etapa constó de cuatro series en las cuales se emplearon matrices simples donde se variaron los % de excipientes mencionados en el marco teórico y que fueron compatibles con el principio activo de interés, así como la variación de algunas operaciones unitarias involucradas en la manufactura de las formas farmacéuticas a fabricar.

2.3.1 SERIE I.

- La primera formulación a desarrollar fue la de las cápsulas de gelatina dura conteniendo 100 mg de principio activo base, buscándose inicialmente conferir propiedades de flujo y compresibilidad al principio activo mediante la selección de los excipientes adecuados según la bibliografía consultada, que fueran compatibles con el fármaco de interés y que estuvieran disponibles en el laboratorio. Con este fin se evaluaron seis formulaciones que fueron fabricadas siguiendo un procedimiento de manufactura por compresión directa, el cual se muestra de manera general en la figura no. 6.

2.3.2 SERIE II.

- Como no se logró conferir propiedades de compresibilidad y flujo al fármaco de interés se procedió a seguir un procedimiento de manufactura por granulación vía húmeda, evaluándose cinco formulaciones donde se variaron los % de los excipientes que las conformaban, así como cambiando condiciones dentro del procedimiento de manufactura que se muestra en la figura no. 7.

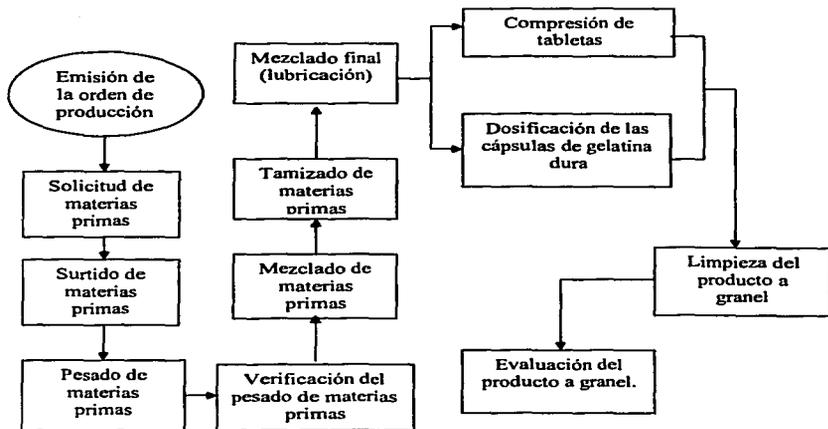


Fig. 6 Diagrama de flujo para la manufactura de tabletas por compresión directa. 22.24

2.3.3 SERIE III.

- Una vez obtenido el procedimiento de manufactura más adecuado por granulación vía húmeda para fabricar las cápsulas de gelatina dura y habiendo detectado los puntos críticos del proceso de manufactura se procedió a ajustar los parámetros de calidad requeridos para el producto a granel mediante la variación de los % de los excipientes y el peso total de la formulación en sí, evaluándose cuatro formulaciones de prueba y obteniéndose de éstas una formulación para cápsulas de gelatina dura conteniendo 100 mg de principio activo base a la que se le evaluó su estabilidad física bajo condiciones de ciclado térmico.

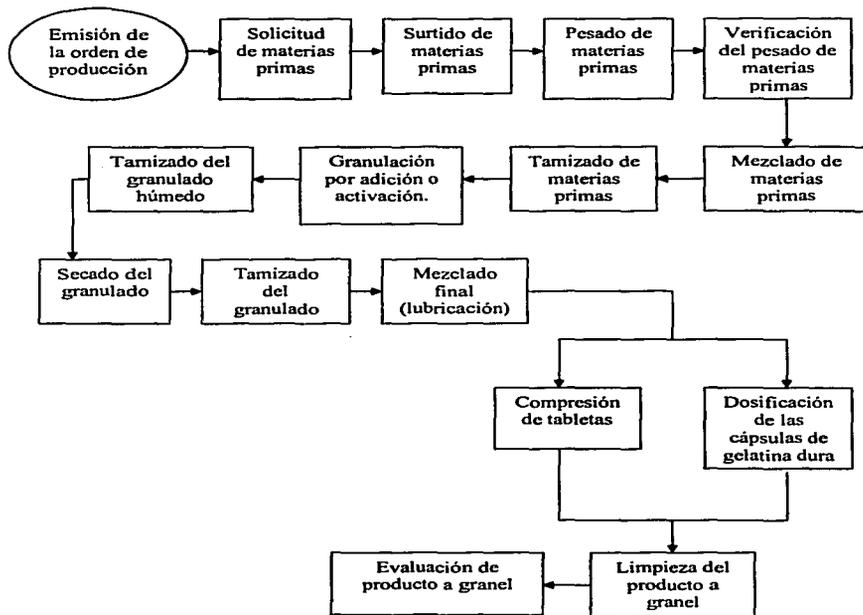


Fig. 7 Diagrama de flujo para la manufactura de formas farmacéuticas sólidas por granulación vía húmeda. ^{22,24,25}

3.3.4 SERIE IV.

- Para el desarrollo de la formulación de tabletas conteniendo 50 mg de principio activo base se partió de la formulación final de cápsulas de gelatina dura, evaluándose siete formulaciones de prueba donde se variaron principalmente los % de los excipientes dentro de cada formulación para ajustar los parámetros de calidad requeridos para esta formas farmacéutica, siguiéndose el método de fabricación por vía húmeda mencionado en la figura 9. De estas siete formulaciones se eligió una a la cual se le evaluó su estabilidad física bajo condiciones de ciclado térmico.

2.4 PRUEBAS DE CICLADO TÉRMICO.

- Una vez propuestas las formulaciones que se desean evaluar, someter a ciclado térmico bajo las siguientes condiciones:

- Tiempo : 24 horas por 24 horas.
- Periodo : 10 a 20 días.
- Condiciones de análisis : Temperatura ambiente - 45 °C

- En un vial de vidrio transparente, limpio y etiquetado correctamente, colocar aproximadamente 2 g de la formulación a evaluar (mezcla de polvos o granulado), así como en una caja Petri de vidrio colocar 20 unidades farmacéuticas (cápsulas dosificadas o tabletas) y someterlas a las condiciones de análisis antes mencionadas. Realizar una observación diaria y reportar los cambios físicos presentados tanto en el producto a granel como en la muestra de formulación.

2.5 ELABORACIÓN DE LOTES PILOTO.

- Fabricar los lotes piloto a partir de la formulación obtenida durante la etapa de formulación y que presenta características de estabilidad térmica durante la prueba de ciclado.
- Los procedimientos de manufactura a seguir son los obtenidos durante la etapa de formulación, los cuales describen detalladamente cada una de las operaciones unitarias requeridas para obtener cada forma farmacéutica deseada.
- Elaborar tres lotes piloto para cápsulas de gelatina dura conteniendo 100 mg de principio activo de interés así como dos lotes piloto para las tabletas de 50 mg, mediante los cuales se evaluarán la repetibilidad entre lotes, es decir, se compararán tanto las propiedades reológicas de los granulados o mezcla de polvos así como las especificaciones de calidad de cada producto a granel obtenido.

2.6 ESPECIFICACIONES.

Dentro de las consideraciones que se deben de tomar en cuenta al momento de desarrollar una nueva formulación farmacéutica se encuentran las especificaciones que debe cumplir ésta tanto como a producto a granel como producto terminado. Las especificaciones de calidad para un producto terminado, siempre que se trate de un producto genérico, son establecidas por la Secretaría de Salud (SSA) mediante la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos (FEUM), donde se indican las determinaciones analíticas que evalúan a un fármaco específico en una forma farmacéutica determinada. Debido a que el fármaco antidepressivo con el cual se trabajará no se encuentra reportado en el Cuadro básico de medicamentos emitido por la SSA, en la FEUM 7ª edición y en ninguna otra farmacopea de carácter internacional, se considerarán los criterios de aceptación generales por determinación establecidos por la

FEUM así como los criterios y especificaciones establecidos por el departamento de Control de la Calidad del laboratorio donde se realiza el presente proyecto de tesis.

Tomando en cuenta la finalidad de este proyecto, las especificaciones que se consideran como parámetros de control respecto al progreso del desarrollo de las formulaciones del agente antidepresivo de interés son las siguientes:

2.6.1 CÁPSULAS DE GELATINA DURA.

ESPECIFICACIONES DE CALIDAD PARA CÁPSULAS DE GELATINA DURA		
ESPECIFICACIONES		
DETERMINACIÓN	FEUM 7ª edición ²¹	DEPARTAMENTO DE DESARROLLO
- Descripción.	Cápsulas de gelatina dura No. _____, cuerpo y tapa color _____, brillantes, lisas al tacto y sin leyendas impresas.	
- Peso promedio.	*****	200 mg + _____ mg cápsula vacía = _____ mg \pm 5.0%
- Tiempo de desintegración.	No más de 20 minutos.	No más de 15 minutos
- Variación de peso.	200 mg \pm 7.5% con un %CV menor al 6.0% (185.00mg – 215.00 mg)	200 mg \pm 5.0% con un %CV menor al 6.0% (190.00mg – 210.00 mg)

Tabla 19. Especificaciones de calidad a considerar para evaluar cápsulas de gelatina dura como producto a granel.

2.6.2 TABLETAS.

ESPECIFICACIONES DE CALIDAD PARA TABLETAS		
DETERMINACIÓN	ESPECIFICACIONES	
	FEUM 7ª edición ²¹	DEPARTAMENTO DE DESARROLLO
- Descripción.	Tabletas de 7 mm, planas, biseladas, color blanco y sin leyendas impresas en sus caras.	
- Peso promedio.	*****	100 mg tableta
- Dureza.	*****	4 a 8 KgF
- % Friabilidad.	*****	Menor al 1.0%
- Variación de peso.	100 mg \pm 7.5% con un %CV menor al 6.0% (92.50mg – 107.50 mg)	100 mg \pm 5.0% con un %CV menor al 6.0% (95.00mg – 105.00 mg)
- Tiempo de desintegración.	No más de 20 minutos.	No más de 15 minutos

Tabla 20. Especificaciones de calidad a considerar para evaluar tabletas como producto a granel.

2.6.3 DETERMINACIONES.

a) Descripción.

- Tomar cinco unidades farmacéuticas y realizar la descripción del aspecto de las formas farmacéuticas, empleando pinzas de disección y guantes desechables para manipular las unidades. Determinar las dimensiones de las cápsulas y de las tabletas (diámetro y altura) con un vernier.

b) Peso promedio.

- Pesar diez unidades farmacéuticas y reportar su peso, el cual se divide entre diez y el resultado indica el peso promedio.

c) Dureza.

- Programar el Durómetro "Stokes" indicando el diámetro de las tabletas a evaluar en la pantalla de lectura, y una vez ajustado, colocar una por una las tabletas, las cuales son oprimidas por el sistema del equipo reportándose la fuerza requerida en KgF para romper la forma farmacéutica. Antes y después de realizar la determinación verificar tanto la limpieza como el buen funcionamiento del durómetro empleado.

d) % Friabilidad.

- Una vez limpio y en buenas condiciones el friabilizador "Mayasa", pesar 20 tabletas tomando en cuenta que el peso máximo no exceda los 6 g y colocarlas en el tambor del friabilizador, utilizando pinzas de disección y verificando que las unidades farmacéuticas estén libres de polvo. Poner a funcionar el equipo durante cuatro minutos, con lo cual se logra que el tambor del friabilizador gire 100 rpm. Al finalizar el tiempo, retirar las tabletas de la misma manera en que fueron colocadas. Asegurarse que ninguna unidad sufrió ruptura o fragmentación durante la determinación y pesar de nuevo las 20 unidades. Calcular el % de friabilidad de acuerdo con la siguiente ecuación:

$$\% \text{ Friabilidad} = [(\text{Peso inicial} - \text{Peso final}) / \text{Peso inicial}] \cdot 100 \quad \text{Ec. (8)}$$

e) Tiempo de desintegración.

- Determinación que se realiza conforme lo especificado por el MGA desintegración de la FEUM 7ª edición. Una vez revisado el buen funcionamiento y limpieza del desintegrador "Mayasa", colocar 6 tabletas dentro de la canasta del desintegrador y tapar cada una con los discos de plástico. Accionar el equipo usando como líquido de inmersión agua desmineralizada a $37^{\circ}\text{C} + / - 2^{\circ}\text{C}$, el cual debe encontrarse dentro de un baño de agua a la misma temperatura, la cual se regula mediante el termostato del mismo aparato. Registrar el tiempo al cual las seis tableta quedan completamente desintegradas. Para el caso de las cápsulas de gelatina dura, se sigue el mismo procedimiento, cambiando sólo los discos de plástico por un tamiz de alambre removible que se coloca en la parte superior de la canasta.

f) Variación de peso.

- Para el caso de las tabletas, pesar diez unidades individualmente y seguir el criterio de aceptación referido en la tabla 20 de especificaciones.

- Respecto a las cápsulas de gelatina dura, pesar individualmente 10 unidades y posteriormente verter el contenido de cada unidad en una caja Petri y limpiar perfectamente el interior de cada cápsula con ayuda de una torunda de algodón muy delgada. Cerrar cada unidad vacía y pesar una vez más individualmente. Se calcula el contenido por cápsula de acuerdo a la siguiente ecuación:

$$\text{Variación de peso} = \text{Peso cápsula dosificada} - \text{Peso cápsula vacía.} \quad \text{Ec. (9)}$$

III. RESULTADOS.

3.1 ETAPA DE PREFORMULACIÓN.

3.1.1 CARACTERIZACIÓN DEL PRINCIPIO ACTIVO.

a) Descripción del Principio Activo en Estado Sólido.

- Polvo blanco, opaco, suave al tacto e irritante. Es un polvo que se adhiere a la superficie de cualquier sólido y es difícil de remover, más al contacto del aire es muy volátil, dispersándose en partículas muy finas.

b) Pérdida al Secado.

- Cantidad de muestra empleada: 1.797 g.
- Equipo empleado: Termobalanza, modelo TB423-J "Sartorius"
- Programa de la termobalanza seleccionado: Programa 3; temperatura de calentamiento de 50 °C.
- Tiempo requerido para la determinación: 2 minutos.
- Pérdida al secado de la muestra: 0.25%

c) Observación Microscópica del Principio Activo.

- Cantidad de muestra empleada para la determinación: 0.16 g.
- Objetivo, 10X : Se observaron en los tres campos acúmulos de pequeñas partículas de forma irregular, no teniéndose una buena resolución para describir la forma de los cristales de la muestra.



Campo no.1



Campo no.2



Campo no.3

Fig. 8 Observación microscópica del principio activo en el microscopio óptico "Irosa", empleando el objetivo 10X

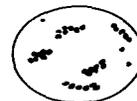
- Objetivo, 45X : En los tres campos observados se definieron un poco las características de la muestra analizada, observándose cristales de forma cúbica, transparentes y de diferentes tamaños sin perder su forma característica.



Campo no.1



Campo no.2



Campo no.3

Fig. 9 Observación microscópica del principio activo en el microscopio óptico "Irosa", empleando el objetivo 40X.

d) Determinación del Punto de Fusión.

- Punto de fusión teórico: 243.0 – 245.0 °C
- Cantidad de muestra empleada para la determinación: 0.02 g.
- Equipo empleado: Fisher-Jhons, melting point "Elecsa"
- Velocidad de calentamiento máxima empleada: 90.
- Tiempo requerido para la determinación: 45 – 50 minutos.

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

DETERMINACIÓN DEL PUNTO DE FUSIÓN	
Muestra	Punto de fusión (°C)
1	244.0
2	242.0
3	245.0
X	243.7 °C
σ_{n-1}	1.530
% CV	0.63

Tabla 21. Determinación del punto de fusión del principio activo empleando el equipo Fisher-Jhons "Elecsa".

e) Determinación del pH Aparente.

- Preparación de soluciones de prueba: Concentraciones 10, 5 y 2.5 mg / mL.

$$\left(\underline{\quad 500 \text{ mg p. activo} \quad} \right) = 10 \text{ mg p. activo / mL solución.}$$

50 mL agua desmineralizada

$$\left(\underline{\quad 10 \text{ mg p. activo} \quad} \right) \left(\underline{25 \text{ mL alicuota}} \right) = 5 \text{ mg p. activo / mL solución.}$$

50 mL agua desmineralizada 50 mL solución

$$\left(\underline{\quad 5 \text{ mg p. activo} \quad} \right) \left(\underline{25 \text{ mL alicuota}} \right) = 2.5 \text{ mg p. activo / mL solución.}$$

50 mL agua desmineralizada 50 mL solución

- Equipo empleado: Potenciómetro mod. PL312-H. Marca, "Sartorius"
- Tiempo requerido para la determinación: 30 minutos, aprox.

DETERMINACIÓN DEL pH APARENTE			
Concentración (mg / mL)	Descripción física de la solución.	pH experimental	pH promedio
10.0	Solución blanquesina con total disolución del principio activo.	1) 5.88 2) 5.87 3) 5.87	$\bar{X} = 5.87$ $\sigma_{n-1} = 5.53 \times 10^{-3}$ % CV = 0.09%
5.0	Solución turbia, ligeramente blanquesina con total disolución del principio activo.	1) 6.03 2) 6.02 3) 6.01	$\bar{X} = 6.02$ $\sigma_{n-1} = 0.01$ % CV = 0.17%
2.5	Solución translúcida con total disolución del principio activo.	1) 6.08 2) 6.10 3) 6.10	$\bar{X} = 6.09$ $\sigma_{n-1} = 0.01$ % CV = 0.19%

Tabla 22. Determinación del pH aparente del principio activo en solución acuosa, empleando el potenciómetro "Sartorius".

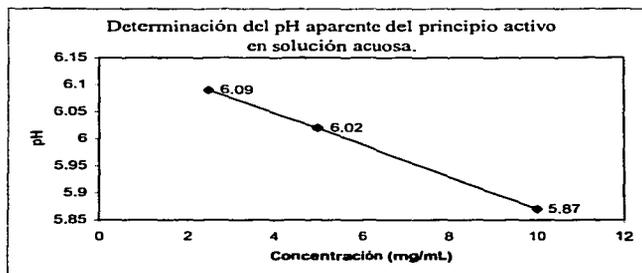


Gráfico 1. Representación gráfica del pH aparente del principio activo en solución acuosa.

f) Pruebas Reológicas.

PRUEBAS REOLÓGICAS		
Determinación.	Resultado	Características de flujo.
* Densidad aparente.	0.255 g/mL	*****
* Densidad compactada.	0.353 g/mL	*****
* % Compresibilidad.	27.76%	Flujo y compresibilidad pobres.
* Radio de Hausner.	1.38	Flujo malo y %C muy pobre.
* Velocidad de flujo.	Sin flujo	*****
* Ángulo de reposo.	Sin flujo	*****

Tabla 23. Evaluación reológica del principio activo.

DETERMINACIÓN DEL TAMAÑO DE PARTÍCULA	
No. malla	% Retenido.
20	8.97
40	14.96
60	35.89
80	14.96
100	7.98
150	2.99
200	2.99
BASE	0.99

Tabla 24. Determinación del tamaño de partícula del principio activo empleando el equipo Rotap.

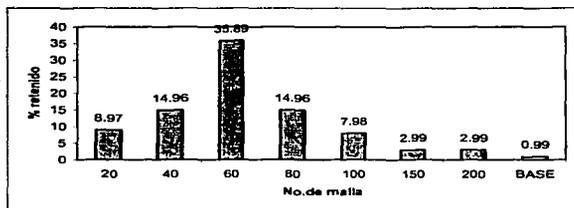


Gráfico 2. Representación gráfica de la distribución del tamaño de partícula del principio activo.

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

3.1.2 ELECCIÓN DEL SISTEMA DE ELUCIÓN EN CROMATOGRAFÍA EN CAPA FINA (CCF).

- Los sistemas de elución evaluados fueron los siguientes:

ELECCIÓN DEL SISTEMA DE ELUCIÓN			
Fase móvil evaluada	Sistema no.	Proporción.	Rf calculado.
Sistema TA. Metanol: Solución saturada de amonio.	1	(100 : 1.5)	0.97
	2	(80 : 20)	0.83
	3	(60 : 40)	0.64
Sistema TC. Cloroformo: Metanol.	4	(90 : 10)	0.80
	5	(70 : 30)	0.72
	6	(50 : 50)	0.44

Tabla 25. Resultados obtenidos de la elección de la fase móvil óptima para emplear la técnica de CCF en el análisis del principio activo.

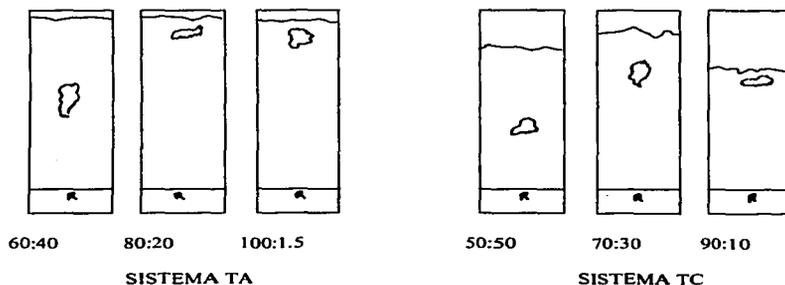


Fig. 10. Elección de la fase móvil óptima para emplear la técnica de CCF en el análisis del principio activo.

3.1.3 ESTABILIDAD DEL PRINCIPIO ACTIVO EN ESTADO SÓLIDO.

a) Inspección Física de las Muestras de Principio Activo.

- Cantidad de principio activo empleado para la determinación: 0.25 g por vial.
- Tiempo de análisis: 4 muestreos realizados cada tercer día.

ESTABILIDAD DEL PRINCIPIO ACTIVO EN ESTADO SÓLIDO						
Muestreo no.	Condiciones de análisis.					
	Referencia.		Muestras expuestas a temperatura ambiente. X: 18 - 25 °C.		Muestras expuestas a temperatura de estufa. X: 60 - 68 °C.	
	Descripción física.	Rf. calculado.	Descripción física.	Rf. calculado.	Descripción física.	Rf. calculado.
Inicio.	A	0.645	A	0.638	A	0.641
1	B	0.672	B	0.668	B	0.660
2	B	0.724	B	0.698	B	0.707
3	B	0.571	B	0.560	B	0.575
4	B	0.646	B	0.648	B	0.655

Tabla 26. Descripción de las características físicas del principio activo durante su estudio de estabilidad en estado sólido.

- A) Polvo blanco, muy fino. La muestra se adhiere a las paredes del vial.
 B) Sin cambios físicos apreciables.

b) Análisis por CCF.

- Fase estacionaria empleada: Cromatoplaca de Sílica gel 60 F₂₅₄ Merck.
- Fase móvil empleada: Metanol : Solución saturada de amonio (60:40).
- Sistema revelador: Lámpara de radiación UV.
- Sustancia de referencia: Principio activo disuelto en etanol 96°
- Cromatoplacas: R, Referencia.
 Ta, Condición de análisis, temperatura ambiente.
 Te, Condición de análisis, temperatura extrema superior a la ambiente.

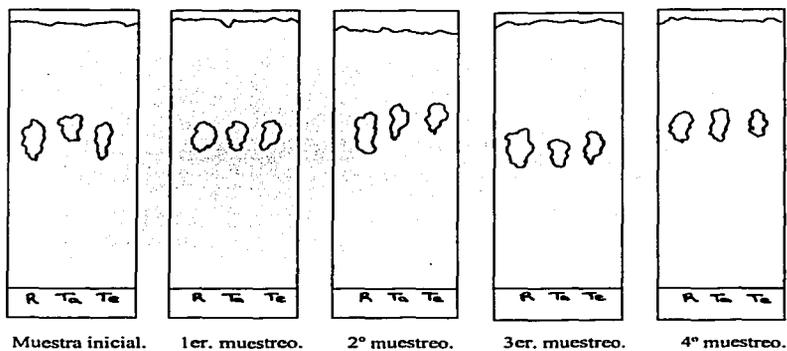


Fig. 11. Resultados obtenidos de la determinación de estabilidad del principio activo en estado sólido, empleando la técnica de CCF.

3.1.4 DEGRADACIÓN DEL PRINCIPIO ACTIVO.

a) Inspección Física de las Muestras de Principio Activo.

- Cantidad de principio activo empleado para la determinación: 0.25 g por vial.
- Tiempo de análisis: 4 muestreos realizados cada tercer día.

DEGRADACIÓN A CONDICIONES DE TEMPERATURA AMBIENTE										
Muestreo no.	Condiciones de análisis.									
	Referencia. Etanol 96°		Oxidación H ₂ O ₂ 35%		Acidez HCl 2.0 N		Basicidad NaOH 2.0 N		Hidrólisis, H ₂ O desmineralizada	
	Desc. física	Rf	Desc. física	Rf	Desc. física	Rf	Desc. física	Rf	Desc. física	Rf
Inicial.	A	0.498	A	0.479	A	0.502	C	0.513	B	0.495
1	D	0.388	D	0.373	D	0.239	D	0.388	D	0.373
2	D	0.538	D	0.492	D	0.508	D	0.431	D	0.492
3	D	0.575	D	0.548	D	0.411	D	0.521	D	0.493
4	D	0.573	D	0.560	D	0.573	D	0.569	D	0.547

Tabla 27. Descripción de las características físicas del principio activo durante su estudio de degradación bajo condiciones de temperatura ambiente promedio de 18 – 25 °C.

- A) Disolución total del principio activo, formando una solución blanquesina.
- B) Disolución parcial del principio activo, formando una solución blanquesina y el exceso sedimenta en el vial.
- C) Principio activo insoluble que sedimenta totalmente en el fondo del vial.
- D) Sin cambios físicos apreciables.

DEGRADACIÓN A CONDICIONES DE TEMPERATURA AMBIENTE										
Muestreo no.	Condiciones de análisis.									
	Referencia. Etanol 96°		Oxidación H ₂ O ₂ 35%		Acidez HCl 2.0 N		Basicidad NaOH 2.0 N		Hidrólisis, H ₂ O desmineralizada	
	Desc. física	Rf	Desc. física	Rf	Desc. física	Rf	Desc. física	Rf	Desc. física	Rf
Inicial.	A	0.518	A	0.527	A	0.502	C	0.559	B	0.521
1	F	0.430	D (+)	0.370	F	0.262	E (+)	0.445	F	0.707
2	F	0.508	D (+)	0.429	F	0.476	E (++)	0.519	F	0.489
3	F	0.548	D (++)	0.534	F	0.548	E (+++)	0.537	F	0.561
4	F	0.590	D (++)	0.571	F	0.577	E (+++)	0.597	F	0.604

Tabla 28. Descripción de las características del principio activo durante su estudio de degradación bajo condiciones de temperatura extrema promedio de 60 - 68 °C.

- A) Disolución total del principio activo, formando una solución blanquesina.
 B) Disolución parcial del principio activo, formando una solución blanquesina y el exceso sedimenta en el vial.
 C) Principio activo insoluble que sedimenta totalmente en el fondo del vial.
 D) Incremento en la viscosidad del medio, (+) ligero; (++) intenso.
 E) Formación de un sólido amarillento; dureza: (+) quebradizo; (++) duro; muy duro (+++).
 F) Sin cambios físicos apreciables.

b) Análisis por CCF.

- Fase estacionaria empleada: Cromatoplaaca de Sílica gel 60 F₂₅₄ Merck.
- Fase móvil empleada: Metanol : Solución saturada de amonio (60:40).
- Sistema revelador: Lámpara de radiación UV.
- Sustancia de referencia: Principio activo disuelto en la mínima cantidad de etanol 96°

- Cromatoplasmas:

R, referencia.

O, oxidación extrema.

B, basicidad extrema.

A, acidez extrema.

H, hidrólisis.

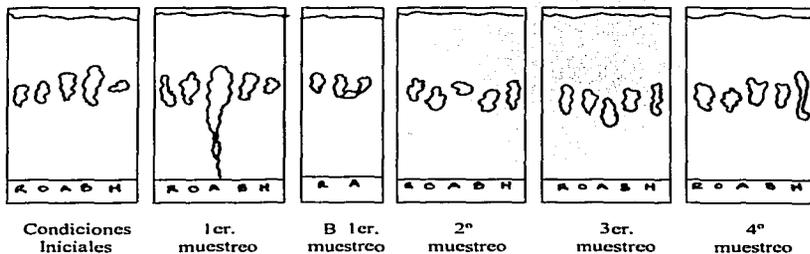


Fig. 12. Resultados obtenidos de la determinación de productos de degradación del principio activo a condiciones de temperatura ambiente promedio de 18 – 25 °C, empleando la técnica de CCF.

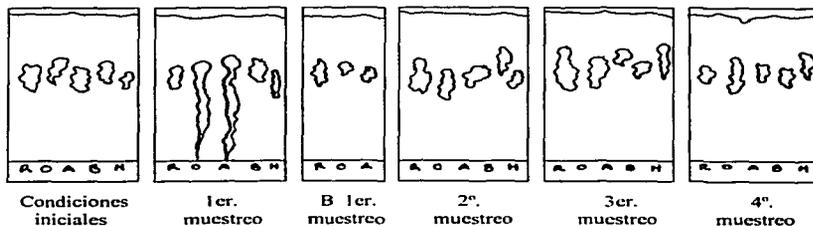


Fig. 13. Resultados obtenidos de la determinación de productos de degradación del principio activo a condiciones de temperatura extrema promedio de 60 – 68 °C, empleando la técnica de CCF.

3.1.5 COMPATIBILIDAD PRINCIPIO ACTIVO / EXCIPIENTES.

a) Inspección Física de las Mezclas de Principio Activo y Excipientes.

- Cantidad de principio activo empleado para la determinación: 0.30 g por vial.
- Tiempo de análisis: 4 muestreos realizados cada tercer día.
- Excipientes evaluados:

EXCIPIENTES EVALUADOS	
1. Hidroxipropilmetilcelulosa.	11. Estearato de magnesio.
2. Fosfato de calcio dibásico hidratado.	12. Polividona K-90.
3. Lactosa monohidratada.	13. Celulosa microcristalina PH101.
4. Croscarmelosa sódica.	14. Almidón de maíz pregelatinizado.
5. Dióxido de silicio coloidal micronizado.	15. Crospovidona XL-10.
6. Alginato de sodio.	16. Almidón de maíz.
7. Hidroximetilcelulosa.	17. Talco.
8. Almidón glicolato de sodio.	18. Lauril sulfato de sodio.
9. Lactosa monohidratada – celulosa microcristalina.	19. Polietilenglicol 4000.
10. Polividona K-30.	R. Referencia.

Tabla 29. Excipientes considerados en la evaluación de compatibilidad con el principio activo de interés.

COMPATIBILIDAD PRINCIPIO ACTIVO / EXCIPIENTES										
Excipiente no.	Muestreo no.									
	Condiciones Iniciales		1		2		3		4	
	Desc. física	Rf.	Desc. física	Rf.	Desc. física	Rf.	Desc. física	Rf.	Desc. física	Rf.
1	A	0.589	F	0.499	F	0.580	F	0.684	F	0.631
2	A	0.617	F	0.527	F	0.582	F	0.691	F	0.592
3	A	0.613	F	0.533	F	0.597	F	0.659	F	0.607
4	A	0.599	F	0.501	F	0.618	F	0.670	F	0.620
5	B	0.602	F	0.493	F	0.590	F	0.649	F	0.641
6	A	0.611	F	0.479	F	0.579	F	0.656	F	0.637
7	A	0.577	F	0.539	F	0.615	F	0.704	F	0.599
8	A	0.589	F	0.516	F	0.602	F	0.699	F	0.619
9	A	0.615	F	0.539	F	0.599	F	0.675	F	0.621
10	C	0.619	F	0.521	F	0.584	F	0.687	F	0.639
11	A	0.625	F	0.514	F	0.612	F	0.668	F	0.633
12	A	0.603	F	0.512	F	0.621	F	0.671	F	0.623
13	C	0.594	F	0.489	F	0.604	F	0.662	F	0.613
14	A	0.589	F	0.497	F	0.589	F	0.682	F	0.589
15	C	0.600	F	0.523	F	0.595	F	0.690	F	0.600
16	C	0.611	F	0.506	F	0.600	F	0.655	F	0.625
17	C	0.587	F	0.535	F	0.607	F	0.679	F	0.639
18	A	0.593	F	0.507	F	0.580	F	0.651	F	0.621
19	A	0.602	E (+)	0.527	E (++)	0.613	E (+++)	0.690	E (+++)	0.609
R	D	0.619	F	0.521	F	0.592	F	0.678	F	0.623

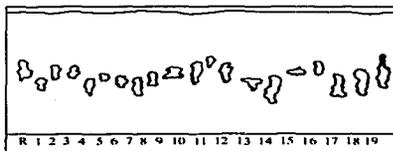
Tabla 30. Descripción de las características físicas del principio activo durante su estudio de compatibilidad con excipientes.

- A) Mezcla homogénea de polvos, blanca y opaca.
- B) Mezcla homogénea de polvos, blanca y brillante.
- C) Mezcla homogénea de polvos muy finos y brillante.
- D) Polvo blanco, opaco y libre de partículas extrañas.
- E) Formación de un sólido compacto amarillento. Dureza: (+) quebradizo; (++) duro; (+++) muy duro.
- G) Sin cambios físicos apreciables.

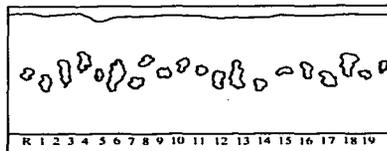
b) Análisis por CCF.

- Fase estacionaria empleada: Cromatoplaqa de Silica gel 60 F₂₅₄ Merck.
- Fase móvil empleada: Metanol : Solución saturada de amonio (60:40)
- Sistema revelador: Lámpara de radiación UV.
- Sustancia de referencia: Principio activo disuelto en la mínima cantidad de etanol 96°
- Cromatoplaqas: R, referencia.

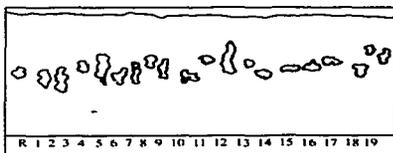
Numneración antes mencionada para cada excipiente considerado.



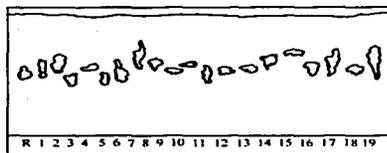
Condiciones iniciales.



Primer muestreo.

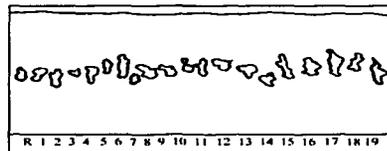


Segundo muestreo.



Tercer muestreo.

Fig. 14. Resultados obtenidos de la prueba de compatibilidad principio activo / excipientes empleando la técnica de CCF.



Cuarto muestreo.

3.2 ETAPA DE FORMULACIÓN.

Las especificaciones que debe cumplir la formulación a desarrollar son la siguientes:

- **Para cápsulas de gelatina dura:** Dosificación del fármaco con acción antidepressiva a 100 mg, considerando un peso total por unidad farmacéutica de 200 mg.
- **Para tabletas:** Dosificación del fármaco con acción antidepressiva a 50 mg; considerando un peso total por unidad farmacéutica de 100 mg.
- Ambas formulaciones deben cumplir con las especificaciones de calidad requeridas para cada forma farmacéutica.
- **Ajuste de dosis:** Debido a que el principio activo de interés se encuentra en forma de sal, un clorhidrato, para ajustar la concentración presente en cada formulación se debe considerar lo siguiente:
 - Peso molecular de clorhidrato de principio activo: 342.7 g/mol.
 - Peso molecular del principio activo: 306.24 g/mol.
 - Cantidad de principio activo presente en la formulación de cápsulas de 200 mg: 100.0 mg.
 - Cantidad de principio activo presente en la formulación de tabletas de 100 mg: 50.0 mg.
 - De esta forma, las cápsulas de gelatina dura deben contener 111.9 mg de principio activo base, mientras que para las tabletas deben contener 55.96.

De acuerdo a los resultados obtenidos de la prueba de compatibilidad y considerando los excipientes que deben conformar una forma farmacéutica sólida se trabajaron los siguientes excipientes (la información acerca de su manejo y compatibilidad entre ellos se presenta en el anexo 2 del presente trabajo):

EXCIPIENTES EMPLEADOS				
Diluentes	Aglutinantes	Lubricantes	Desintegrantes	Otros
- Celulosa microcristalina PH 101. - Lactosa monohidratada.	- Polividona K-30. - Polividona K-90.	- Estearato de magnesio. - Dióxido de silicio coloidal micronizado.	- Almidón glicolato de sodio.	- Lactosa monohidratada-celulosa microcristalina procesada.

Tabla 31. Excipientes empleados durante la etapa de formulación.

3.2.1 CÁPSULAS DE GELATINA DURA.

A continuación se muestran tres series donde se muestran las pruebas de formulación para cápsulas de gelatina dura con 100 mg de principio activo base.

a) SERIE I.

- **Condiciones de formulación:**

- Conferir al principio activo propiedades de flujo mediante el uso de excipientes.
- El procedimiento de manufactura seguido se basó en los diagramas de flujo mencionados en la metodología (Ver Fig. 8), así como en los conceptos señalados en el marco teórico.
- Se evaluaron 6 formulaciones de prueba, reportándose lo siguiente:

Componentes de la formulación.	SERIE I					
	Formulaciones prueba					
	F1 (%)	F2 (%)	F3 (%)	F4 (%)	F5 (%)	F6 (%)
* Clorhidrato de principio activo equivalente a 100 mg de principio activo base.	55.95	55.95	55.95	55.95	55.95	55.95
* Celulosa microcristalina PH 101.	20.70	31.06	10.34	***	***	***
* Celulosa microcristalina PH 112.	***	***	***	31.64	7.91	***
* Lactosa monohidratada para compresión directa.	20.70	10.34	31.06	7.91	31.64	***
* Almidón glicolato de sodio.	1.76	1.76	1.76	2.00	2.00	***
* Estearato de magnesio.	0.89	0.89	0.89	1.00	1.00	1.00
* Dióxido de silicio coloidal micronizado.	***	***	***	1.50	1.50	1.50
* Lactosa monohidratada - celulosa microcristalina procesada.	***	***	***	***	***	41.50
Sólidos totales	100.00	100.00	100.00	100.00	100.00	100.00

Tabla 32. Serie I, formulaciones prueba evaluadas.

EVALUACIÓN REOLÓGICA DE LA SERIE I							
Formulación	Pruebas reológicas.						
	Rendimiento (%)	Densidad aparente (g / mL)	Densidad compactada (g / mL)	% Compresibilidad	Índice Hausner	Velocidad de flujo (g / seg)	Ángulo de reposo (°)
F1	97.22	*****	*****	*****	*****	Sin flujo.	*****
F2	96.89	*****	*****	*****	*****	Sin flujo.	*****
F3	96.50	*****	*****	*****	*****	Sin flujo.	*****
F4	96.21	*****	*****	*****	*****	Sin flujo.	*****
F5	96.30	*****	*****	*****	*****	Sin flujo.	*****
F6	95.24	*****	*****	*****	*****	Sin flujo.	*****

Tabla 33. Resultados obtenidos de la evaluación reológica de las formulaciones prueba de la serie I.

- Debido a que no se observaron características de flujo adecuadas en ningún caso, se consideró innecesario realizar las demás pruebas reológicas.

b) SERIE II.

- *Condiciones de formulación:*

- Debido a que no se logró dar fluidez a la mezcla de polvos se procedió a aplicar la metodología de granulación vía húmeda.
- El procedimiento de manufactura seguido para su manufactura se basan en los conceptos mencionados en el marco teórico y el diagrama de flujo indicado en la metodología (Ver Fig. 7).
- Para esta serie se evaluaron 5 formulaciones de prueba obteniéndose los siguientes resultados:

S E R I E II					
Componentes de la formulación.	Formulaciones prueba.				
	F7 (%)	F8 (%)	F9 (%)	F10 (%)	F11 (%)
* Clorhidrato de principio activo equivalente a 100 mg de principio activo base.	55.95	55.95	55.95	55.95	55.95
* Celulosa microcristalina PH 101.	18.03	18.03	18.03	18.03	19.05
* Lactosa monohidratada.	18.02	18.02	18.02	17.02	19.00
* Almidón glicolato de sodio.	2.00	2.00	2.00	3.00	2.00
* Polividona K-30.	5.00	5.00	5.00	5.00	2.00
* Polivinidona K-90.	***	***	***	***	***
* Estearato de magnesio.	1.00	1.00	0.50	0.50	1.00
* Dióxido de silicio coloidal micronizado.	***	***	0.50	0.50	1.00
* Etanol 96°	CSS	CSS	CSS	CSS	CSS
* Agua desmineralizada.	***	***	***	***	CSS
Sólidos totales	100.00	100.00	100.00	100.00	100.00

Tabla 34. Serie II, formulaciones prueba evaluadas .

EVALUACIÓN REOLÓGICA DE LA SERIE II							
Formulación	Pruebas reológicas.						
	Rendimiento (%)	Densidad aparente (g / mL)	Densidad compactada (g / mL)	% Compresibilidad	Índice Hausner	Velocidad de flujo (g / seg)	Ángulo de reposo (°)
F7	89.51	0.585	0.632	7.44	1.08	6.92	21.35
F8	88.76	0.608	0.695	12.52	1.14	6.47	19.49
F9	88.83	0.505	0.606	16.67	1.20	8.60	20.59
F10	93.91	0.520	0.611	14.89	1.18	14.58	20.14
F11	96.03	0.504	0.552	8.69	1.09	14.75	20.45

Tabla 35. Resultados obtenidos de la evaluación reológica de las formulaciones prueba de la serie II.

EVALUACIÓN DEL PRODUCTO A GRANEL				
Formulación	Cápsula no.	Determinaciones.		
		Peso promedio (mg)	Variación de peso (mg)	Tiempo de desintegración (min)
F7	3	168.00	165.00	5.29
F8	3	168.00	165.00	6.28
F9	2	192.00	194.00	9.34
F10	2	192.00	195.00	7.36
F11	2	212.00	210.00	7.58

Tabla 36. Evaluación de cápsulas de gelatina dura de la serie II como producto a granel.

c) SERIE III.

• *Condiciones de formulación:*

- Debido a que no se logró cumplir con la especificación de variación de peso y peso promedio en las formulaciones anteriores, se procedió a fabricar una serie de cuatro formulaciones donde se varió el peso final de la formulación y dosificando el granulado obtenido tanto en cápsulas de gelatina dura del no. 2 y no. 3, respectivamente.
- Todas las formulaciones de prueba fabricadas así como el procedimiento de manufactura seguido para su manufactura se basan en el seguido para la fabricación de la formulación F11 ya que con éste se logró obtener cápsulas de gelatina dura con características de calidad aceptables.
- Los resultados obtenidos se muestran a continuación:

S E R I E I I I				
Componentes de la formulación.	Formulaciones prueba.			
	F12 (%)	F13 (%)	F14 (%)	F15 (%)
* Clorhidrato de principio activo equivalente a 100 mg de principio activo base.	55.95	74.61	62.17	44.77
* Celulosa microcristalina PH 101.	17.53	8.20	14.42	23.12
* Lactosa malla 200.	17.52	8.19	14.41	23.11
* Almidón glicolato de sodio.	2.00	2.00	2.00	2.00
* Polividona K-30.	5.00	5.00	5.00	5.00
* Estearato de magnesio.	1.00	1.00	1.00	1.00
* Dióxido de silicio coloidal micronizado.	1.00	1.00	1.00	1.00
* Etanol 96°	css	css	css	css
* Agua desmineralizada.	css	css	css	css
Sólidos totales	100.00	100.00	100.00	100.00

Tabla 37. Serie III, formulaciones de prueba evaluadas.

EVALUACIÓN REOLÓGICA DE LA SERIE III							
Formulación	Pruebas reológicas.						
	Rendimiento (%)	Densidad aparente (g/mL)	Densidad compactada (g/mL)	% Compresibilidad	Índice Hausner	Velocidad de flujo (g/seg)	Ángulo de reposo (°)
F12	92.57	0.525	0.619	15.18	1.18	5.25	19.55
F13	93.14	0.469	0.589	21.06	1.27	2.82	24.13
F14	94.63	0.493	0.607	18.78	1.23	3.11	23.64
F15	94.75	0.468	0.616	24.03	1.32	3.47	22.89

Tabla 38. Resultados obtenidos de la evaluación reológica de las formulaciones prueba de la serie III.

EVALUACIÓN DEL PRODUCTO A GRANEL				
Formulación	Cápsula no.	Determinaciones.		
		Peso promedio (mg)	Variación de peso (mg)	Tiempo de desintegración (min)
F12	2	191.00	191.00	7.05
	3	144.00	145.00	6.28
F13	2	175.00	170.00	7.12
	3	136.00	134.00	6.39
F14	2	188.00	185.00	7.02
	3	137.00	139.00	6.26
F15	2	179.00	176.00	7.19
	3	129.00	128.00	6.53

Tabla 39. Evaluación de las cápsulas de gelatina dura de la serie III como producto a granel.

3.2.2 TABLETAS.

Para el desarrollo de la formulación de esta forma farmacéutica se partió de la formulación final para las cápsulas de gelatina dura (F12) y aplicando la técnica de granulación vía húmeda dentro de la manufactura, realizándose los cambios necesarios tanto a ésta última como a la formulación en sí con el fin de dar las características de calidad necesarias para esta forma farmacéutica.

A continuación se muestra la serie que contiene las pruebas de formulación para tabletas con 50 mg de principio activo base.

a) **SERIE IV.**

• **Condiciones de formulación:**

- Se evaluaron 7 formulaciones de prueba, obteniéndose los siguientes resultados:

Componentes de la formulación.	SERIE IV						
	Formulaciones prueba.						
	F16	F17	F18	F19	F20	F21	F22
* Clorhidrato de principio activo equivalente a 50 mg de principio activo base.	55.96	55.96	55.96	55.96	55.96	55.96	55.96
* Celulosa microcristalina PH 101.	17.53	27.04	28.04	17.03	17.53	18.03	17.03
* Lactosa monohidratada.	17.51	7.00	7.00	17.01	17.51	18.01	17.01
* Almidón glicolato de sodio.	2.00	3.00	2.00	3.00	3.00	3.00	5.00
* Polividona K-30.	5.00	***	***	***	***	***	***
* Polividona K-90.	***	5.00	5.00	5.00	4.00	3.00	3.00
* Estearato de magnesio.	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00
* Dióxido de silicio coloidal micronizado.	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00
* Etanol 96°	css	css	css	css	css	css	css
* Agua desmineralizada.	css	css	css	css	css	css	css
Sólidos totales	100.00	100.00	100.00	100.00	100.00	100.00	100.00

Tabla 40. Matriz referente a las formulaciones de prueba que conforman la serie IV.

EVALUACIÓN REOLÓGICA DE LA SERIE IV							
Formulación	Pruebas reológicas.						
	Rendimiento (%)	Densidad aparente (g / mL)	Densidad compactada (g / mL)	% Compresibilidad	Índice Hausner	Velocidad de flujo (g / seg)	Ángulo de reposo (°)
F16	98.0	0.621	0.706	12.04	1.14	7.72	25.83
F17	94.69	0.482	0.563	14.39	1.17	19.43	24.31

Tabla 41. Resultados obtenidos de la evaluación reológica de las formulaciones prueba de la serie IV.

EVALUACIÓN REOLÓGICA DE LA SERIE IV							
Formulación	Pruebas reológicas.						
	Rendimiento (%)	Densidad aparente (g/mL)	Densidad compactada (g/mL)	% Compresibilidad	Índice Hausner	Velocidad de flujo (g/seg)	Ángulo de reposo (°)
F18	97.74	0.476	0.541	12.01	1.14	19.09	23.32
F19	97.96	0.557	0.625	10.88	1.12	19.39	24.02
F20	98.90	0.522	0.611	14.57	1.17	12.22	24.01
F21	97.10	0.517	0.580	10.86	1.12	17.48	22.75
F22	99.20	0.576	0.633	9.00	1.09	24.37	18.50

Tabla 41. Resultados obtenidos de la evaluación reológica de las formulaciones prueba de la serie IV.

EVALUACIÓN DE PRODUCTO TERMINADO					
Formulación	Determinaciones.				
	Peso promedio (mg)	Variación de peso (mg)	Dureza (KgF)	Friabilidad (%)	Tiempo de Desintegración (min)
F16	113.00	113.00	6.21	0.99	10 - 15
F17	109.00	108.00	4.13	0.42	10 - 15
F18	103.00	103.00	4.04	0.36	15.09
F19	112.00	110.00	4.00	0.33	más de 15
F20	109.00	105.00	5.79	0.66	10 - 17
F21	108.00	107.00	6.56	0.65	9.43
F22	108.00	106.00	7.22	0.50	6.48

Tabla 42. Evaluación de tabletas de la serie IV como producto a granel.

3.3 PRUEBAS DE CICLADO TÉRMICO.

- **Condiciones de análisis:**

- Tiempo de análisis: 10 días.
- Condiciones de análisis: Temperatura ambiente promedio 18 – 20 °C / temperatura horno promedio 50 – 60 °C.
- Muestreo realizado cada 24 horas, inspeccionándose principalmente los cambios físicos observables tanto del granulado como de los productos a granel.

PRUEBAS DE CICLADO TÉRMICO					
Muestreo no.	Condición de análisis	Descripción física.			
		Cápsulas de gelatina dura, F12.		Tabletas, F22.	
		Granulado.	Producto a granel.	Granulado.	Producto a granel.
Inicio.	*****	A	B	A	C
1	Temp. horno.	E	D (+)	E	E
2	Temp. ambiente.	E	D (-)	E	E
3	Temp. horno.	E	D (+)	E	E
4	Temp. ambiente.	E	D (-)	E	E
5	Temp. horno.	E	D (+)	E	E

Tabla 43. Resultados obtenidos de la evaluación de estabilidad de las formulaciones prueba correspondientes a cápsulas de gelatina dura y tabletas sometidas a condiciones de ciclado térmico.

- A) Granulado blanco, opaco y libre de partículas extrañas.
- B) Cápsulas de gelatina dura no. 2, color naranja-naranja, brillantes, lisas y duras al tacto; conteniendo un granulado blanco, opaco y libre de partículas extrañas.
- C) Tabletas redondas, planas, color blanco, duras, brillantes y lisas al tacto.
- D) Cambios físicos en las cápsulas: (+) Cápsulas blandas y resbaladizas al tacto; no hay cambios en la coloración de las mismas ni en el granulado dosificado. (-) Las cápsulas vuelven a tomar sus características físicas iniciales.
- E) Sin cambios físicos apreciables.

PRUEBAS DE CICLADO TÉRMICO					
Muestreo no.	Condición de análisis	Descripción física.			
		Cápsulas de gelatina dura, F12.		Tabletas, F22.	
		Granulado.	Producto a granel.	Granulado.	Producto a granel.
6	Temp. ambiente.	E	D (-)	E	E
7	Temp. horno.	E	D (+)	E	E
8	Temp. ambiente.	E	D (-)	E	E
9	Temp. horno.	E	D (:)	E	E
10	Temp. ambiente.	E	D (-)	E	E

Tabla 43. Resultados obtenidos de la evaluación de estabilidad de las formulaciones prueba correspondientes a cápsulas de gelatina dura y tabletas sometidas a condiciones de ciclado térmico, cont.

- F) Granulado blanco, opaco y libre de partículas extrañas.
 G) Cápsulas de gelatina dura no. 2, color naranja-naranja, brillantes, lisas y duras al tacto; conteniendo un granulado blanco, opaco y libre de partículas extrañas.
 H) Tabletas redondas, planas, color blanco, duras, brillantes y lisas al tacto.
 I) Cambios físicos en las cápsulas: (+) Cápsulas blandas y resbaladizas al tacto; no hay cambios en la coloración de las mismas ni en el granulado dosificado. (-) Las cápsulas vuelven a tomar sus características físicas iniciales.
 J) Sin cambios físicos apreciables.

3.4 ELABORACIÓN DE LOTES PILOTO.

3.4.1 FORMULACIONES FINALES.

A partir de los datos obtenidos dentro de la etapa de formulación, se establece que las siguientes formulaciones y sus respectivos procedimientos de manufactura permiten la obtención de cápsulas y tabletas conteniendo el principio activo de interés con las características de calidad requeridas para cada forma farmacéutica.

FORMULACIONES FINALES				
Componentes de la formulación.	Cápsulas de gelatina dura con 100 mg de principio activo base.		Tabletas con 50 mg de principio activo base.	
	% formulación	Cantidad unitaria (mg)	% formulación	Cantidad unitaria (mg)
* Clorhidrato de principio activo equivalente a 100 mg y 50 mg de principio activo base, respectivamente	55.95	111.90	55.96	55.96
* Celulosa microcristalina PH 101.	17.53	35.06	17.03	17.03
* Lactosa monohidratada.	17.52	35.04	17.01	17.01
* Almidón glicolato de sodio.	2.00	4.00	5.00	5.00
* Polividona K-30.	5.00	10.00	***	***
* Polivinidona K-90.	***	***	3.00	3.00
* Estearato de magnesio.	1.00	2.00	1.00	1.00
* Dióxido de silicio coloidal micronizado.	1.00	2.00	1.00	1.00
* Etanol 96°	css	css	css	css
* Agua desmineralizada.	css	css	css	css
Sólidos totales	100.00	200.00	100.00	100.00

Tabla 44. Formulaciones que permiten obtener las dos formas farmacéuticas desecadas con las características de calidad requeridas para cada una de ellas.

3.4.2 PROCEDIMIENTOS DE MANUFACTURA.

A continuación se muestran los diagramas de flujo correspondientes a la manufactura de cada una de las formas farmacéuticas sólidas desarrolladas:

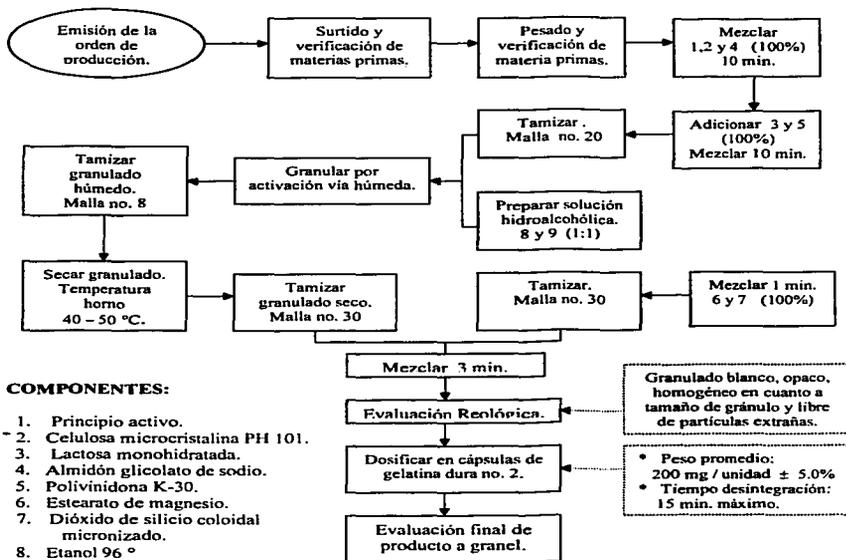


Fig. 15. Diagrama de flujo para fabricar cápsulas de gelatina dura conteniendo 100 mg de fármaco antidepressivo base.

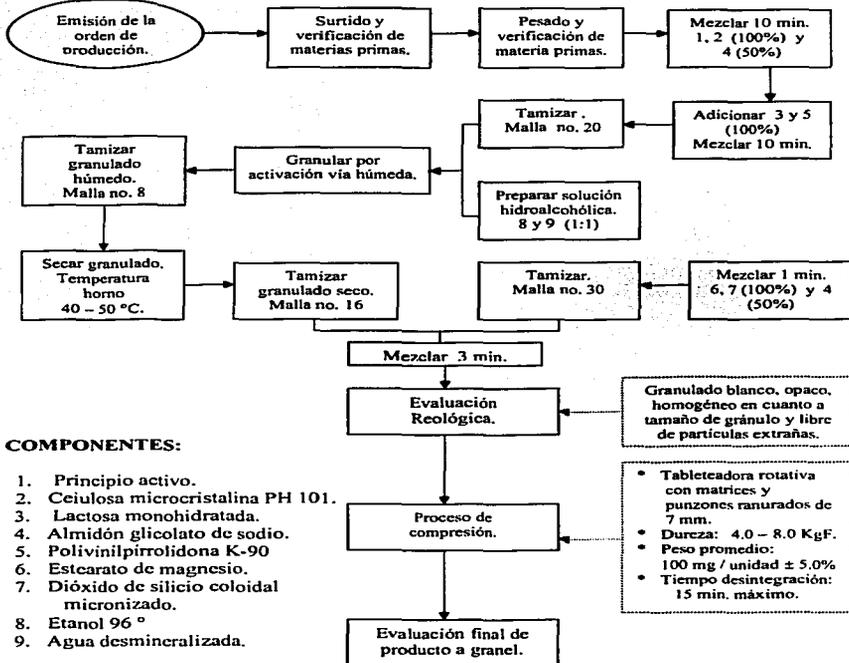


Fig. 16. Diagrama de flujo para fabricar tabletas conteniendo 50 mg de fármaco antidepressivo base.

3.4.3 EVALUACIÓN DE PRODUCTOS A GRANEL.

Se elaboraron tres lotes piloto de cápsulas de gelatina dura conteniendo 100 mg del principio activo y dos lotes piloto de tabletas dosificadas a 50 mg, aplicando el procedimiento de manufactura correspondiente a cada forma farmacéutica antes mencionados. Con éstos se evaluó la repetibilidad entre lotes piloto elaborados y, a su vez, éstos fueron empleados para el análisis de estabilidad acelerada a cargo del departamento de Desarrollo Analítico, siguiendo los lineamientos de la Norma Oficial Mexicana NOM - 073 -SSA1 - 1993, ESTABILIDAD DE MEDICAMENTOS.

Los resultados de la evaluación de repetibilidad y producto a granel de los lotes piloto elaborados de cada forma farmacéutica desarrollada son los siguientes:

a) Cápsulas de Gelatina Dura.

EVALUACIÓN REOLÓGICA DE LOS LOTES PILOTO							
Lote	Pruebas reológicas.						
	Rendimiento (%)	Densidad aparente (g / mL)	Densidad compactada (g / mL)	% Compr. estabilidad	Índice Hausner	Velocidad de flujo (g / seg)	Ángulo de reposo (°)
C1	95.78	0.549	0.641	14.35	1.17	5.95	22.22
C2	94.44	0.549	0.636	13.68	1.16	6.07	22.98
C3	96.31	0.553	0.646	14.40	1.17	6.16	22.49

Tabla 45. Resultados obtenidos de la evaluación reológica de los lotes piloto de cápsulas de gelatina dura conteniendo 100 mg de principio activo base.

EVALUACIÓN DEL PRODUCTO A GRANEL				
Lote	Cápsula no.	Determinaciones.		
		Peso promedio (mg)	Variación de peso (mg)	Tiempo de desintegración (min)
C1	2	200.06	199.96	7.17
C2	2	200.43	200.32	7.19
C3	2	200.58	200.09	7.23

Tabla 46. Evaluación de los lotes piloto de cápsulas de gelatina dura conteniendo 100 mg de principio activo base como producto a granel.

b) **Tabletas.**

EVALUACIÓN REOLÓGICA DE LOS LOTES PILOTO							
Lote	Pruebas reológicas.						
	Rendimiento (%)	Densidad aparente (g / mL)	Densidad compactada (g / mL)	% Comprg sibilidad	Índice Hausner	Velocidad de flujo (g / seg)	Ángulo de reposo (°)
T1	96.81	0.539	0.574	6.10	1.06	23.83	19.39
T2	96.70	0.528	0.574	8.01	1.09	24.28	19.38

Tabla 47. Resultados obtenidos de la evaluación reológica de los lotes piloto de tabletas conteniendo 50 mg de principio activo base.

EVALUACIÓN DE PRODUCTO TERMINADO					
Lote	Determinaciones.				
	Peso promedio (mg)	Variación de peso (mg)	Dureza (KgF)	Friabilidad (%)	Tiempo de Desintegración (min)
T1	101.92	101.86	6.13	0.33	4.26
T2	100.66	100.60	6.23	0.33	4.43

Tabla 48. Evaluación de los lotes piloto de tabletas conteniendo 50 mg de principio activo base como producto a granel.

IV. ANÁLISIS DE RESULTADOS.

Durante la etapa de caracterización del principio activo se generó información complementaria a la reportada en la bibliografía consultada, lo cual permitió tener un panorama más amplio del fármaco con el que se trabajó.

Las determinaciones del punto de fusión y observación microscópica, además de ser un indicativo preliminar acerca de la pureza del principio activo, permitieron intuitivamente discernir sobre la posibilidad de presentar el fármaco polimorfismo. Este efecto, de haberse presentado, hubiera podido afectar las propiedades terapéuticas del fármaco de interés además de interferir directamente en parámetros tales como la disolución, flujo de los granulados o mezcla de polvos, dureza de comprimidos, estabilidad química, entre otros, debido a los diferentes arreglos cristalinos que pudiera manifestar el fármaco de interés así como los diferentes grados energéticos implicados con este fenómeno. ⁶

De manera intuitiva se descartó esta posibilidad ya que las observaciones microscópicas de la fig. 9 describen una muestra homogénea en cuanto a la forma y tamaño de las partículas que conforman la muestra analizada, no distinguiéndose cristales de diversas formas y tamaños, indicio de posibles polimorfos en la muestra. Además, durante la determinación del punto de fusión, ninguna de las tres muestras analizadas presentaron una diferencia significativa en cuanto a esta determinación, reportándose en la tabla 21 un valor dentro del intervalo teórico de 243 a 245 °C. De haberse presentado el fenómeno de polimorfos en las muestras analizadas, mediante la determinación del punto de fusión debió detectarse ya que los polimorfos funden a temperaturas diferentes que el compuesto ordinario. Para confirmar su ausencia debe analizarse una muestra aleatoria mediante una técnica analítica adecuada y validada con este fin, recomendándose la técnica de calorimetría de barrido diferencial. ²⁷

La determinación del pH aparente del fármaco en solución permitió caracterizarlo como una sustancia con propiedades ácidas, las cuales promueven su ionización de especie a pH ácidos y prevaleciendo en estado neutro conforme el pH del medio aumenta, según lo observado en el gráfico 1 de la determinación del pH aparente del principio activo. Este comportamiento de especie ionizada / no ionizada del fármaco con respecto al pH del medio se ve apoyado por las observaciones realizadas a las soluciones de muestra durante la determinación de productos de degradación, donde se reporta en la tabla 27 la solubilización total del principio activo en medio acuoso ácido debido a que la molécula con acción antidepresiva se ioniza; mientras que en medios básicos acuosos el fármaco permaneció insoluble por estar en su forma molecular neutra. Este criterio es de importancia por jugar un papel esencial en la biodisponibilidad del fármaco en el organismo del paciente depresivo, ya que se debe de tomar en cuenta que para que éste o cualquier otro fármaco ejerza su efecto terapéutico debe de encontrarse en el sitio de acción específico para su acción y en su forma molecular no ionizada.^{5,6}

Las pruebas reológicas del principio activo reportadas en la tabla 23 señalan las propiedades de flujo y compresibilidad pobres que éste posee, para lo cual, al momento de trabajar dentro del desarrollo de las formulaciones correspondientes para tabletas y cápsulas de gelatina dura, se seleccionaron los excipientes de manera que le confirieran en principio propiedades de flujo y compresibilidad al fármaco, ya que son propiedades de importancia y que tienen una gran aplicación dentro de la manufactura de estas dos formas farmacéuticas.¹⁸

Con respecto a la determinación del tamaño de partícula, tanto la tabla 24 como el gráfico 2 presentan un comportamiento clásico gaussiano donde las partículas del fármaco antidepresivo se encuentran repartidas homogéneamente y con una mayor concentración en una malla número 60, dato de importancia al momento de diseñar los procedimientos de manufactura al buscar homogenizar el tamaño de partícula del principio activo con los demás componentes de la formulación, recomendándose emplear una malla anterior a la que presenta la mayor retención de muestra.^{23,24}

Para las determinaciones de estabilidad, productos de degradación y compatibilidad con excipientes se empleó el método analítico de separación por cromatografía en capa fina, con la cual se buscaba rastrear el fármaco antidepresivo y observar como influían las condiciones extremas a las cuales fue sometido sobre su estabilidad física y química principalmente.

Debido a que sólo se evaluaron sistemas de elución que permitieran detectar al fármaco de interés, es muy probable que el sistema elegido no sea capaz de revelar la presencia de estos compuestos adicionales, por lo que para poder concluir acerca de la presencia de compuestos de degradación o de incompatibilidad, se consideró que tanto la presencia de manchas adicionales en las cromatoplasmas y/o los cambios físicos que pudieran generarse indican incompatibilidades o degradaciones del principio activo, según sea el caso.

Para la aplicación de la técnica cromatográfica por capa fina fue necesario realizar una selección de la fase móvil más adecuada para este fin. De esta forma, por los resultados obtenidos de dicha evaluación y por lo observado en las fig. 10, el sistema de elución que permite una mejor resolución y elución del principio activo es el sistema TA-3, metanol : solución saturada de amonio (60 : 40), debido a que la mancha que indica la presencia del fármaco se encuentra situada en la parte intermedia de la cromatoplasma, con un valor de R_f calculado alrededor del 0.5, valor óptimo para la aplicación de esta técnica analítica, lo cual es favorable ya que en el caso de presentarse productos de degradación o incompatibilidades en las muestras analizadas, podrían haberse visualizado tanto por arriba como por debajo de la mancha que corresponda a la de principio activo y que estuviera en relación de posición (R_f) de la mancha que apareciera de la sustancia de referencia.

A pesar de que el sistema de elución TC-4, 5 y 6 presentaron una elución de la muestra considerablemente buena; el inconveniente que presentaron es que el tiempo en que tardaron en eluir los sistemas fue muy largo, alrededor de 45 minutos, comparado con el sistema de elución TA que tarda sólo en eluir la muestra alrededor de 15 minutos. Además, la visualización de las manchas presentes en las cromatoplasmas procedentes del sistema TA- 3

son más claras y definidas al emplear la lámpara UV como sistema revelador que las observadas en las cromatoplasmas de los sistemas TC, las cuales son más difusas.

La determinación de estabilidad de la muestra en estado sólido mostró que el fármaco con acción antidepressiva de interés es estable a las dos condiciones de prueba evaluadas, temperatura ambiente y temperatura extrema promedio de 60- 68°C, tanto por la ausencia de cambios físicos en las muestras analizadas reportadas en la tabla 26 y lo observado en las cromatoplasmas correspondientes de esta determinación descritas en la figura 11.

La determinación de productos de degradación a condiciones de temperatura ambiente indican, tanto en la tabla 27 como en la figura 12, que no hay degradación del fármaco en ninguno de los medios extremos evaluados ya que no hay cambios físicos apreciables en las muestras analizadas así como ausencia de manchas adicionales por cromatoplasma evaluada. No obstante, bajo condiciones extremas de temperatura dentro del intervalo considerado de 60 – 68°C , a pesar de que las cromatoplasmas de la figura 13 no revelan manchas adicionales, los cambios físicos descritos en la tabla 28 respecto a las condiciones de oxidación y basicidad revelan la degradación del principio activo.

La manera de proceder en estos casos es identificar y cuantificar mediante una técnica analítica adecuada y validada los productos de degradación bajo estas condiciones así como establecer el intervalo de pH básico al cual el fármaco sigue siendo estable. Debido a factores de tiempo, equipo necesario y gastos esta parte no fue evaluada, más no se deja de lado esta información ya que puede ser de utilidad conforme se siga desarrollando el proyecto en etapas posteriores a esta.

Durante la determinación de compatibilidad principio activo / excipientes se evaluaron un amplio número de excipientes siendo los resultados satisfactorios en 22 de los 23 excipientes evaluados, ya que a pesar de no observarse manchas adicionales en las cromatoplasmas evaluadas, los cambios físicos en las muestras analizadas son considerables. La

incompatibilidad física observada es con el excipiente polietilenglicol 4000, ya que por lo reportado en la tabla 30, la formación de un sólido colorido cuya dureza va en aumento con el tiempo y lo cual dificultó su muestreo para realizar su análisis cromatográfico, es lo que se puede considerar un clásico ejemplo de incompatibilidad física.

Cabe mencionar que en todos los análisis por cromatografía en capa fina, la intensidad, forma y tamaño de la mancha de fármaco antidepresivo que aparecieron en la cromatoplaqa respecto a la referencia está en función de la cantidad de muestra aplicada en la misma. En el caso de las manchas que aparecieron como "corridas", es decir, como una banda que se va extendiendo desde el punto de su aplicación, pueden deberse tanto a la cantidad de muestra aplicada o a la aparición de productos de degradación que se están generando en el medio evaluado. Para confirmar que es lo que estaba sucediendo en estos casos, se evaluaron por segunda vez empleando una nueva cromatoplaqa y teniendo la precaución de no aplicar demasiada muestra en las placas; en los dos casos donde sucedió esto, se observó en la réplica realizada (denominadas en las figuras 12 y 13 placa B) que el desplazamiento de la banda se debió a la cantidad excesiva de muestra aplicada y no a la presencia de productos de degradación.

Toda la información generada a partir de estas las determinaciones anteriores y, aunada la determinación de pérdida al secado que reporta un valor de 0.25% de humedad relativa adsorbida por el principio activo del medio ambiente, es de utilidad en la etapa de especificaciones de acondicionamiento y almacenaje del fármaco como tal y de su forma farmacéutica correspondiente. A pesar de que el fármaco no absorbe mucha humedad del medio, por estabilidad del medicamento, se recomienda incluir la leyenda de guardarse en lugar fresco y seco en su empaque secundario. Además, al ser una molécula química estable a la luz, durante la etapa de acondicionamiento pueden emplearse empaques que no protejan demasiado al producto de ésta.

La manera de desarrollar las dos formulaciones farmacéuticas fue a partir del uso de matrices simples como herramienta auxiliar. La razón principal es porque no sólo se estaba desarrollando la mejor formulación para una determinada forma farmacéutica, sino que a la par se fue planteando el mejor procedimiento de manufactura para las mismas; por lo que durante el desarrollo de estas formulaciones se consideraron como variables los componentes y sus respectivos porcentajes dentro de la formulación así como las operaciones unitarias involucradas en cada proceso de fabricación.

Se inició con la forma farmacéutica de cápsulas de 100mg, con una formulación propuesta a partir de la información obtenida de la prueba de compatibilidad fármaco / excipiente, considerando además los excipientes de mayor uso y funcionalidad dentro de la industria farmacéutica.

En la tabla 32 referente a la serie I muestra la primera serie evaluada que constó de conferir flujo al principio activo a partir de la ayuda de los excipientes seleccionados, dos diluentes, un lubricante y un desintegrante. Las tres primeras formulaciones fueron fabricadas para observar el efecto de los agentes diluentes dentro de la formulación en función de la proporción que ocupan en la misma, observándose que la proporción de los diluentes no es un factor determinante dentro de la formulación, además de que con ninguna de las formulaciones se logró un flujo adecuado. Este efecto de no flujo se detectó al realizar la determinación de velocidad de flujo y observarse que no caía ni un poco de la mezcla de polvos muestra. Esta fue la razón por la que se juzgo no necesario realizar el resto de las demás pruebas reológicas.

Para conferir propiedades de fluidez al fármaco se fabricó la cuarta y quinta formulación con la finalidad de modificar el porcentaje de agente lubricante y adicionar un segundo lubricante, el dióxido de silicio coloidal, en ambos lotes. A su vez, se volvieron a variar las proporciones de diluentes para evaluar su efecto, pero una vez más se observó el mismo efecto así como que la mezcla de polvos careció totalmente de flujo. La sexta formulación fue el último intento por conferir flujo a la mezcla de polvos empleando un excipiente cuya función múltiple de diluyente y desintegrante disminuye el uso de un gran número de excipientes. Se trata de un

compuesto cuya molécula está formada por celulosa microcristalina y lactosa anhidra. Aún así, la formulación de prueba volvió a presentar las mismas características que en los casos anteriores, no hubo flujo alguno.

Estas seis formulaciones permitieron detectar los primeros puntos críticos dentro del procedimiento de manufactura, a los cuales se les atribuye los rendimientos bajos de estos lotes, comparados con los elaborados posteriormente y que ya contemplan los cambios que a continuación se mencionan.

El primer punto detectado fue la operación de tamizado de materias primas, previo a la mezcla inicial de los mismos. Se detectó que en esta operación hay una gran merma de materias primas, principalmente de principio activo, por lo que el cambio efectuado fue realizar primero la operación de mezclado, y una vez teniendo la mezcla de polvos, se tamizó la misma.

Si bien se observó que las cantidades de diluentes presentes en la formulación no influyen en las propiedades reológicas de la mezcla de polvos, durante la operación de mezclado se detectó que el orden de adición si es importante. Si se mezcla primero la celulosa microcristalina PH101 con el principio activo, éste tiende a no adherirse demasiado a las paredes de la bolsa de polietileno donde se efectuaron los mezclados, efecto que no se observa si se mezcla primero la lactosa malla 200 con el principio activo. De esta manera, se decidió que el mezclado fuera la primera operación unitaria que se realiza dentro del procedimiento de manufactura, iniciándose con la mezcla del principio activo y la celulosa microcristalina PH101. Con estos primeros cambios dentro de la manufactura de las cápsulas de gelatina dura se observaron mejoras en cuanto a los rendimientos reportados para las formulaciones subsiguientes.

Durante la serie II se tomó la decisión de realizar un procedimiento de manufactura por granulación vía húmeda para conferir propiedades de flujo a la mezcla de polvos, manejándose

como variables de cambio principalmente las operaciones unitarias involucradas en los proceso de manufactura.

Por lo observado durante la elaboración de las primeras formulaciones siguiendo la técnica de granulación por vía húmeda, se consideró como un granulado deseado aquel que presentara las siguientes características físicas: un granulado blanco, opaco, homogéneo a simple vista en cuanto al tamaño de partícula, libre de partículas extrañas y con buen flujo, el cual se visualizó al inclinar la bolsa de polietileno que lo contenía y se observara un desplazamiento del granulado libre y constante.

A partir de esta serie, se dosificaron los lotes fabricados en cápsulas de gelatina dura. La selección del tamaño de cápsula adecuado se determinó inicialmente mediante una tabla proporcionada por el proveedor, la cual está en función de la densidad aparente que presenta el granulado a granel obtenido.

Las formulaciones 7 y 8 tuvieron como finalidad evaluar el efecto de dos agentes aglutinantes para granular la mezcla de polvos, para lo cual se evaluó la polividona K-30 y K-90, moléculas que se diferencian por el número de cadenas que conforman al polímero y que repercute en la fuerza de cohesión entre partículas de polvo que conforman el granulado. El proceso de granulación efectuado es el conocido como adición, es decir, que el agente aglutinante se disuelve en una solución alcohólica y se adiciona a la mezcla de polvos homogenizando bien hasta obtener el granulado deseado.

A partir de las características físicas del granulado obtenido así como por su evaluación como producto a granel se decidió que el mejor agente aglutinante es el polímero de grado K-30, empleándose éste durante la manufactura de los lotes subsiguientes. Por la densidad aparente de ambos granulados obtenidos, corresponde la dosificación del mismo en cápsulas del número 3: así, la evaluación de producto terminado muestra resultados satisfactorios en cuanto al tiempo de desintegración, no así para la variación de peso y peso promedio, lo cual

se le atribuye a que la cápsula no es la adecuada para alcanzar el peso, al método manual de dosificación de cápsulas o a ambos.

Con la elaboración de la formulación 9 se pretendió ajustar el peso de las cápsulas dosificadas a partir de las siguientes modificaciones: se incluyó un segundo agente lubricante a la formulación, el dióxido de silicio coloidal, con la finalidad de mejorar el flujo del granulado así como incrementar la densidad del mismo. Por otra parte, la dosificación del granulado se realizó en cápsulas de gelatina dura número 2, independientemente de lo que indicaba la tabla proporcionada por el proveedor y la densidad del granulado obtenido, ya que se busca un mayor volumen a dosificar para alcanzar el peso deseado por unidad farmacéutica.

A pesar de que los resultados de la evaluación reológica del granulado obtenido reportaron un flujo bueno – regular, se logró obtener un peso promedio y variación de peso dentro de las especificaciones establecidas. En cuanto al tiempo de desintegración, a pesar de reportarse dentro del intervalo de especificaciones, se consideró un poco alto y se buscó mejorarlo, más que nada para evitar posibles inconvenientes durante el escalamiento de los lotes de prueba, donde suelen presentarse cambios.

Durante el proceso de manufactura también se detectaron aspectos considerables: el proceso de granulación por adición resultó conveniente ya que con éste se logró obtener un granulado con flujo aceptable para esta forma farmacéutica en particular pero se detectó que, a pesar de que la cantidad empleada de etanol 96° para disolver el agente aglutinante era la adecuada (10mL como máximo), para obtener el granulado con las características físicas deseadas se requería de adicionar más etanol. A partir de este hecho se tomó la decisión de cambiar la técnica de granulación por adición por la de activación, la cual consiste en mezclar el agente aglutinante con el resto de los componentes de la formulación y en la etapa de granulación ir adicionando poco a poco la solución alcohólica y homogenizar al mismo tiempo hasta obtener el granulado deseado.

También se detectó una gran merma durante la etapa de tamizado del granulado húmedo, por lo que se procedió a cambiar el tamaño de la malla empleada por una más abierta, teniendo en mente que este cambio en el tamaño de partícula iba a tener una influencia significativa sobre las características de peso y tiempo de desintegración ya logradas.

En la formulación 10 se aplicaron todos los cambios de manufactura, donde también se buscó mejorar el tiempo de desintegración tanto para mejorar el logrado como para compensar los cambios realizados en la manufactura, cambiando los porcentajes del agente desintegrante y los diluentes. Los resultados obtenidos de la evaluación reológica indicaron que este lote presentó una mejora considerable en cuanto a las propiedades de fluidez del granulado obtenido, lo cual facilitó y optimizó el procedimiento de dosificación de las cápsulas de gelatina dura no. 2. En cuanto al granulado obtenido, éste es de mejor aspecto que los anteriores, además de que se empleó una cantidad de etanol 96° menor a la requerida en la técnica de adición.

Los inconvenientes que se observan son la dureza que presentaron algunos gránulos, lo cual tiene influencia desfavorable en la determinación del perfil de disolución principalmente. En cuanto a la operación de granulación efectuada, se observó que se requiere de un mayor tiempo de homogenización para lograr el granulado deseado, observándose que con el movimiento oscilatorio constante del granulado comienza a evaporarse el etanol y se requiere de adicionar más disolvente. Para evitar este efecto se optó por sustituir la solución alcohólica por una solución hidroalcohólica en proporción (1:1), conformada por agua desmineralizada y etanol 96°, siguiéndose el mismo procedimiento de granulación por activación.

En cuanto a la evaluación de producto terminado, se logró disminuir considerablemente el tiempo de desintegración, mientras que para la determinación de variación de peso, aunque el resultado final es satisfactorio, hay dos valores determinados que se salen de los límites establecidos, lo que por disposición oficial ²¹, se da como no satisfactoria la determinación. Al parecer, el sistema de dosificación manual de cápsulas no se estaba llevando a cabo

eficientemente, por lo que se buscó modificarlo ya que se reportaron valores aceptables pero por debajo del valor medio.

La formulación I1, última de la serie II, tuvo como finalidad modificar el porcentaje de agente aglutinante para disminuir la dureza de algunos gránulos, modificándose también los porcentajes de los dos lubricantes para que con los cambios realizados no se modificara significativamente la reología del granulado, así como implementar los cambios antes mencionados respecto a la operación de granulación por activación a realizar.

Los resultados obtenidos en cuanto a las propiedades de flujo del granulado son satisfactorios, obteniéndose mejores resultados, comparados con los lotes evaluados anteriormente. A pesar de esto, el tamaño de gránulo en el lote fabricado no es homogéneo, observándose gránulos más grandes y duros que otros, que son muy finos, sin ser polvo. La evaluación del producto a granel es satisfactoria por mostrarse todas las determinaciones realizadas dentro de las especificaciones requeridas, incluso los valores de peso promedio y variación de peso se reportaron por el límite superior, pero el tamaño tan heterogéneo entre los gránulos que conforman el granulado hace poco confiable las determinaciones y puede tener consecuencias en análisis posteriores, en el perfil de disolución por ejemplo, donde los gránulos pequeños se disolverán rápidamente y los más grandes tardarán en hacerlo.

Con el fin de homogenizar el tamaño de partícula se procedió a tamizar el resto del granulado sin dosificar por una malla más cerrada que la empleada hasta el momento, obteniéndose un buen resultado al observarse un granulado más homogéneo en cuanto al tamaño de partícula, siendo un granulado fino, sin ser polvo, que al dosificarse de nuevo en cápsulas de gelatina dura número 2 se disminuyó el peso considerablemente aun valor alrededor de 170 - 180 mg / unidad aproximadamente, como era de esperarse por la modificación del tamaño de partícula.

La serie III tuvo como finalidad implementar el último cambio en el procedimiento de manufactura referente al tamizado del granulado seco por una malla más cerrada, siguiendo la técnica de granulación vía húmeda por activación empleando una solución hidroalcohólica proporción (1:1). Además, se evaluaron tres dosificaciones alternativas a la de 200 mg / unidad, dosificándose cada una tanto en cápsulas de gelatina dura del no. 3 y no. 2, con el fin de definir el volumen más adecuado para efectuar la dosificación. De esta forma, la tabla 37 muestra las formulaciones de prueba 12, 13, 14 y 15, que corresponden a las dosificaciones por unidad de 200, 150, 180 y 250 mg / unidad, respectivamente.

Por lo reportado en la tabla 39, se observa que la dosificación de 200 mg / unidad dosificada en cápsulas de gelatina dura número 2 es la más adecuada para cumplir con las especificaciones de calidad para producto a granel para estas formas farmacéutica. Si bien el peso promedio y variación de peso se encuentran por el límite inferior pero dentro de lo especificado, se concluyó que el método manual de dosificación no está siendo el adecuado, ya que al abrirse las cápsulas durante la determinación de variación de peso, se observó que aún le queda espacio en el cuerpo de la cápsula para ser dosificado, a lo que se le atribuye el peso no alcanzado de 200 mg. Así, la formulación 12 se sometió a las pruebas de ciclado térmico para su evaluación tanto como producto a granel como el granulado obtenido, para evaluar su estabilidad preliminar.

Para el desarrollo de la formulación en tabletas de 50 mg del mismo fármaco con acción antidepresiva se partió de la formulación 12 para cápsulas de 100 mg, considerando los cambios correspondientes en cuanto a la cantidad de principio activo presente en esta forma farmacéutica así como de las especificaciones de producto terminado para la misma.

La serie IV representada en la tabla 40 muestra las formulaciones de prueba evaluadas, mientras que las tablas 41 y 42 se refieren a los resultados de evaluación reológica y producto a granel correspondientes a las formulaciones de esta serie, y que a continuación se discuten.

Se fabricó un formulación inicial, la F16, considerando los mismos porcentajes de la formulación para cápsulas y cambiando un paso del procedimiento de manufactura, el uso de una malla más abierta para tamizar el granulado seco, ya que para la fabricación de tabletas se requiere de un tamaño de partícula mayor para ser comprimido. La técnica de granulación vía húmeda por activación adicionando una solución hidroalcohólica proporción (1:1) se mantuvo durante toda esta etapa de formulación.

La evaluación de esta formulación, a pesar de presentar propiedades reológicas buenas en cuanto a flujo y compresibilidad, se detectó que durante el proceso de compresión, se requirió de aplicar una fuerza muy alta para lograr comprimir el granulado y obtener tabletas con una dureza aceptable, además de que la friabilidad del producto a granel como su tiempo de desintegración no son los adecuados.

De esta manera se procedió a evaluar las formulaciones 17, 18 y 19, donde se visualizó tanto el efecto del agente aglutinante como el del desintegrante dentro de las formulaciones propuestas. El cambio de polivinilpirrolidona grado K-30 por una de grado K-90 fue con el fin de obtener gránulos más duros y así disminuir la fuerza de compresión que se debe aplicar para lograr los comprimidos, aumentando a su vez la dureza y la friabilidad de los mismos. Se varía la cantidad de desintegrante en cada formulación buscando mejorar el tiempo de desintegración de las tabletas así como evaluar como influye el cambio de agente aglutinante en el tiempo de desintegración, ya que al tener gránulos más duros, éstos tenderán a desintegrarse más lentamente e incrementar el tiempo de desintegración y el perfil de disolución. La variación en la proporción de los diluentes dentro de la formulación es necesaria para evaluar su función como agentes que proporcionan peso y volumen a la forma farmacéutica.

A pesar de que los tres lotes elaborados presentan propiedades reológicas muy semejantes y con propiedades de flujo y compresibilidad adecuadas, el lote correspondiente a la formulación 19 es el que mejor cubre con los requisitos requeridos en cuanto a flujo y compresibilidad. Con respecto a las características de producto a granel, sólo se cumplió con

el % de friabilidad, siendo el tiempo de desintegración el punto más crítico por ajustar, ya que las propiedades de dureza y peso son parámetros que se ajustan directamente en el equipo de compresión y que son más fáciles de controlar.

Considerando como referencia la formulación 19 y buscando mejorar el tiempo de desintegración, se evaluaron las formulaciones 20 y 21, donde se disminuyó la proporción del agente aglutinante en ambas formulaciones y se mantuvo constante el del desintegrante. Por los resultados de las pruebas reológicas y de producto a granel, el lote correspondiente a la formulación 21 es el que presentó las mejores características en todos estos aspectos, siendo el de mayor importancia el del tiempo de desintegración, el cual, a pesar de encontrarse dentro de las especificaciones requeridas, se buscó optimizarlo.

Con el objeto de mejorar el tiempo de desintegración de las tabletas se evaluó la formulación 22 donde se incorporó el desintegrante en partes proporcionales, intra granular y extra granular, incrementando su porcentaje dentro de la formulación con este fin y manteniendo constante el del agente aglutinante, según lo observado en la formulación 21 de referencia.

Este cambio en el procedimiento de manufactura fue satisfactorio ya que se logró disminuir un poco más el tiempo de desintegración y el % de friabilidad de las tabletas. El incremento de la dureza y el mejoramiento del peso de los comprimidos se pretendieron mejorar ajustando correctamente el equipo de compresión, pero teniendo la precaución de que con este ajuste no se afectara el tiempo de desintegración alcanzado. En cuanto a las propiedades reológicas del granulado obtenido, éstas se vieron también favorecidas ya que se logró mejorar las propiedades de flujo y compresibilidad del granulado, lo cual contribuye directamente en la mejora de los resultados finales obtenidos en el producto a granel.

De la misma forma que para el caso de las cápsulas de 100mg, la formulación 22 fue la considerada para realizar las pruebas de ciclado térmico bajo las mismas condiciones y tiempo de análisis.

La tabla 43 muestra que la prueba de ciclado térmico para ambas formulaciones son satisfactorios, concluyéndose que tanto la formulación desarrollada para cápsulas de gelatina dura de 100 mg como la formulación para tabletas de 50 mg son estables bajo condiciones de ciclado térmico y pueden fabricarse los lotes piloto para estabilidad acelerada de acuerdo al procedimiento de manufactura elaborado para cada forma farmacéutica.

Aplicando el procedimiento de manufactura para cada forma farmacéutica, los cuales fueron diseñados a la par que las formulaciones farmacéuticas, se obtuvieron tres lotes de cápsulas de agente antidepresivo de 100mg y dos lotes de tabletas de agente antidepresivo de 50 mg, siguiendo las formulaciones finales indicadas en la tabla 44, los cuales presentan características reológicas y de producto a granel por forma farmacéutica muy semejantes entre sí, lo cual indica repetibilidad de características entre los lotes fabricados, es decir, que las características tanto reológicas como de producto terminado para cada forma farmacéutica se mantienen sin cambios significativos al fabricarlos un mismo operador bajo las mismas condiciones de operación y siguiendo un procedimiento de manufactura establecido.

Para que la evaluación de los lotes piloto elaborados estuviera completa y se confirmara su calidad como producto terminado, faltaría evaluarlos de acuerdo con lo establecido para las pruebas de % de disolución y cuantificación. Debido a que el fármaco con acción antidepresiva de interés no cuenta con una monografía nacional ni internacional donde se especifique el método analítico para su cuantificación y análisis como materia prima y producto terminado así como los criterios de aceptación para dichas determinaciones, no se realizaron estas determinaciones para ninguna de las dos formas farmacéuticas fabricadas.

Se recomienda desarrollar un método analítico que permita realizar estas determinaciones y posteriormente validarlo para registrarse ante la Secretaría de Salud y sea considerado como un método analítico de cuantificación y análisis específico para este fármaco antidepresivo. Existen métodos analíticos con este fin; el propuesto por el proveedor del principio activo mediante cromatografía de líquidos de alta resolución (HPLC), así como en la bibliografía consultada se hace referencia a dos métodos espectrofotométricos UV / visible para cuantificar

este fármaco, tanto como materia prima como producto dosificado en cápsulas, tabletas y grageas.

Si bien es cierto que una misma formulación fue funcional para dos formas farmacéuticas diferentes, esto no siempre es aplicable ya que por tratarse de dos presentaciones diferentes las características que deben reunir éstas también deben serlo. En este caso en particular, un punto crítico dentro del desarrollo de las dos formulaciones fue el tamaño de partícula, el cual, para el caso de las cápsulas de gelatina dura, se requirió de un tamaño de gránulo lo más homogéneo posible para evitar espacios entre gránulo y gránulo que llevan a la variación de peso por unidad farmacéutica. Para el caso de las tabletas, al tenerse que aplicar una fuerza de compresión mediante la tableteadora, el gránulo debe de poseer características de compactabilidad y compresibilidad adecuadas, que provienen directamente del tamaño y su dureza como gránulos, siendo aquí una homogenización de tamaño de partícula poco eficiente ya que lo que se busca además de dureza y tamaño de gránulo son propiedades de flujo excelentes.

El flujo del granulado es más importante en el caso de la dosificación de tabletas ya que la máquina tableteadora está equipada con tolvas donde se deposita el granulado a comprimir; si el granulado no posee un flujo y una lubricación adecuada, los problemas durante la compresión sería tales como el llenado ineficiente de las matrices, lo que implica menor peso y menor dosificación de la forma farmacéutica; la adherencia del granulado a los punzones y matrices, dándole a los comprimidos una apariencia desagradable por obtenerse tabletas opacas, laminadas o despostilladas.

Para el caso de las cápsulas el flujo es menos importante, ya que su dosificación automatizada aprovecha la fuerza de gravedad para dosificarlas, además de que se cuenta con un sistema de barrido de granulado sobre las cápsulas ya dosificadas lo cual confirma que el llenado del cuerpo de la cápsula es óptimo, haciendo que el desplazamiento del granulado no dependa tanto de sus propiedades de flujo.

Este proyecto de tesis queda concluido en cuanto al desarrollo de dos formulaciones farmacéuticas para el fármaco antidepressivo de interés, presentándose en cápsulas de 100mg y tabletas de 50mg, dejando la pauta para desarrollar y validar un método analítico que permita cuantificar este principio activo presentando en sus dos formas farmacéuticas así como la optimización y ajuste de las formulaciones aquí propuestas en caso de que no se llegara a cumplir con las especificaciones de cuantificación y perfil de disolución.

Considerando el aspecto financiero de este proyecto, considero que se alcanzó este objetivo ya que se buscó la optimización del procedimiento de manufactura a la par que se desarrollaban las formulaciones, además de que se procuró el uso de excipientes de uso comercial, que no son de propiedades exclusiva de alguna casa matriz y que son de fácil adquisición. Los tiempos y costos deben optimizarse de igual forma durante la etapa de transferencia de tecnología y escalamiento una vez que se haya evaluado la estabilidad de dichas formulaciones y se haya garantizado su calidad como producto terminado.

El trabajo de departamento de Desarrollo Farmacéutico no termina con la elaboración de lotes piloto para ser evaluados como producto a granel y realizar las pruebas de estabilidad bajo condiciones aceleradas a realizar por el departamento de Aseguramiento de la Calidad, sino que una vez acreditada la formulación como estable y registrado el producto farmacéutico ante la Secretaría de Salud, su incorporación con los demás departamentos que conforman la planta farmacéutica donde todos en conjunto deben seguir con el compromiso de realizar las operaciones de transferencia de tecnología y escalamiento necesarios para detectar los puntos críticos dentro del proceso de manufactura y optimizarlos; validar cada una de las etapas de dicho proceso y asegurar que el producto farmacéutico terminado cumple con las especificaciones de calidad requeridas, no perdiendo de vista, aún encontrándose el producto farmacéutico en el mercado, el compromiso de producir medicamentos seguros, eficaces y estables.

V. CONCLUSIONES.

1. La caracterización del principio activo con acción antidepresiva permitió conocer sus propiedades como molécula en cuanto a su solubilidad en medios ácidos y alcalinos así como sus propiedades macroscópicas y microscópicas como muestra sólida, complementándose así la información bibliográfica sobre el mismo.
2. El principio activo de interés es estable en estado sólido tanto a condiciones ambientales como a temperaturas inferiores a 68 °C.
3. El fármaco con acción antidepresiva evaluado no presenta productos de degradación en medios ácidos, básico, de oxidación e hidrólisis a temperatura ambiente; mientras que a temperaturas dentro del intervalo de 60 – 68 °C presenta hidrólisis básica y oxidación.
4. El principio activo de interés presenta incompatibilidad física con el excipiente polietilenglicol 4000, mientras que con el resto de los excipientes evaluados, dicho fármaco es compatible.
5. Se obtuvo una formulación en cápsulas de gelatina dura de 100 mg y otra en tabletas de 50 mg para el fármaco con acción antidepresiva de interés.
6. Se describió un procedimiento de manufactura que permite fabricar cápsulas de 100 mg de fármaco con acción antidepresiva y un segundo para fabricar tabletas de 50 mg para el mismo principio activo, que permite obtener ambas formas farmacéuticas con las características de calidad requeridas a nivel piloto.

7. Los lotes de prueba de cápsulas de 100 mg y tabletas de 50 mg evaluados son estables bajo condiciones de ciclado térmico.
8. Tanto los lotes piloto de cápsulas de gelatina dura como los de tabletas fabricados son repetibles, respectivamente entre sí, en cuanto a sus características reológicas así como producto a granel.
9. La formulación farmacéutica desarrollada para elaborar cápsulas de gelatina dura es totalmente diferente a la formulación farmacéutica descrita para elaborar tabletas ya que las características que deben cumplir cada una de ellas así como los puntos críticos durante su manufactura son específicos y se resolvieron de manera diferente por tratarse de formas farmacéuticas sólidas diferentes.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.

1. Alonso F.F. *Claves de la depresión*. Cooperación editorial S.L. Madrid, España; 1ª edición; 2001.
2. Desviat, M. *Nuestra forma de ser*. Planeta Mexicana, S.A. México, D.F; 1ª reimpresión; 1998. pp. 160-163.
3. Calderón, N. G. *Depresión, causas y su tratamiento*. Trillas; México, D.F; 4ª reimpresión; 1990.
4. Baldessarini, R.J. *Las bases biomédicas de la depresión y su tratamiento*. Ediciones científicas y Prensa Médica Mexicana; México, D.F; 1ª edición; 1986. pp. 22-38.
5. Katzung, B.G. *Farmacología básica y clínica*. El manual moderno; México, D.F; 7ª edición; 1999. pp. 324-329; 563-574.
6. Hardman, J; Limbird, L; Goodman G.A. *Las bases farmacológicas de la terapéutica*. Mc Graw Hill; México, D.F; 9ª edición; 1996. pp. 459-475.
7. *Handbook of pharmaceutical excipients*. American Pharmaceutical Association; 3ª edición; 1997.
8. *Diccionario de especialidades farmacéuticas*. Ediciones PLM, S.A. de C.V; México, D.F; 46ª edición; 2000. pp. 75-77.
9. *Physician's desk references*. Economics Company Inc; 53ª edición; 1999. pp. 2443-2448.
10. *The Merck index and encyclopedia of chemicals, drugs and biologicals*. Published by Merck & Co. Inc; 12ª edición; 1996. pp. 1455.
11. Cabrera, R; Mencías, E; Cabrera, J. *Toxicología de los psicofármacos*. Times Mirror; Madrid, España; 1ª edición; 1995. pp. 269-285; 312-313.
12. Ayuso, J; Saiz, J. *Depresión, visión actual*. Grupo Aula Médica; Madrid, España; 1ª edición; 1997. pp. 139-141; 154-159; 223-235.

13. Clark, J.H; Kybett, A.P; Macquarrie, D.J. *Supported reagents: preparation, analysis and applications*. New York, EUA. 1ª edición; 1992. pp. 167-177.
14. Adams, A.I.H; Bergold, A.M. *Assay of ? in tablets and drougs substance by liquid chromatography*. Journal of pharmaceutical and biomedical analysis; (2000), 26(3): 505 – 508.
15. Dhake, A.S; Gangwal, N.A. *Spectrophotometric determination of ? hydrochloride in pharmaceutical preparation*. Indian drougs; (2000), 37(5): 243 – 245.
16. Puratchi, V; Raman, V; Suresh, B. *Spectrophotometric determination of ? in its dosage forms*. Indian Drugs (2001), 38(5): 236 – 239.
17. Scior, Tom. *Psicofarmacoterapia*. Informaccútico; (2001), 8(5): 48 – 52.
18. Hickey, A; Crowder, T. *La física del flujo de polvos aplicada a los sólidos farmacéuticos*. Pharmaceutical Technology; (1999), 4(2): 15 – 19.
19. Bolhuis, G; Kees V.M.. *Mejorar las propiedades de los materiales para compactación directa*. Pharmaceutical Technology Europe; (1998), 10(9): 30 – 35 y 10(10): 28 – 36.
20. *Ley general de salud*. Secretaria de salud (SSA); Porrúa; México, D.F; 6ª edición; 2000.
21. *Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos (FEUM)*, Secretaria de Salud (SSA); México, D.F; 7ª edición; 2001.
22. Loyd, A. *The art, science and technology of pharmaceutical compounding*. American Pharmaceutical Association; USA; 1ª edición; 1998.

23. Lieberman, H.A; Lachman, L. *Pharmaceutical dosage forms: tablets*. Volúmen I y II; Marcel Dekker Inc; New York, USA; 1ª edición; 1980.
24. Lachman,L; Lieberman, H.A; *The theory and practice of industrial pharmacy*. Lea & Febiger; Philadelphia, USA; 1ª edición; 1986. pp. 293-345.
25. Ansell & Popovich. *Pharmaceutical dosage and libery systems*; USA; 1ª edición; 1992.
26. **Microcelac 100**. Meggle, expert tableting. Catálogo de información proporcionada por proveedores.
27. Román, F. *Desarrollo farmacéutico*. Asociación farmacéutica mexicana; México, D.F; 1ª edición, 1996.

A N E X O S .

ANEXO 1.

Lineamientos generales establecidos por la Norma Oficial Mexicana NOM-059-SSA1-1993, Buenas Practicas de Fabricación para la Industria Química Farmacéutica dedicadas a la fabricación de medicamentos.

Todo el personal que trabaja dentro del área de desarrollo, independientemente del proyecto que se esté realizando, se ve sujeto a las siguientes disposiciones generales:

- Uso obligatorio de bata de algodón blanca, guantes, cofia y cubre bocas dentro de cualquiera de las áreas que conforman el departamento de desarrollo farmacéutico.
- Es responsabilidad de cada operador el mantenimiento y limpieza del área donde realiza su trabajo, así como del equipo y material que requiera.
- Toda la información que se va generando dentro del desarrollo de cada proyecto asignado se registra en una bitácora de uso personal.
- Al trabajar en cualquiera de las áreas del laboratorio, éstas deben ser identificadas de acuerdo al formato de identificación de áreas establecido por el departamento.
- Al emplear cualquiera de los equipos y aparatos del laboratorio, debe de registrarse el usuario en la bitácora correspondiente.
- Tanto los lotes de prueba elaborados durante el desarrollo de este proyecto así como las pruebas y determinaciones realizadas deben identificarse correctamente con los datos del proyecto y del responsable del mismo.

ANEXO 2.

Función y manejo de los excipientes empleados durante la fase de formulación en el desarrollo de las formulaciones para cápsulas de gelatina dura y tabletas conteniendo el fármaco antidepressivo base.

a) Celulosa microcristalina. Excipiente de amplio uso como aglutinante / diluyente en cápsulas y tabletas, en procesos de granulación y compresión directa. Se trata de un componente muy estable, higroscópico, incompatible con agentes oxidantes fuertes. El grado denominado PH indica características de la molécula respecto al tamaño nominal de partícula, contenido de humedad y número de malla. Sinónimos: Avicel, Emcofel, Fibrocel, Vivacel, Tabulose, entre otros. Sus aplicaciones farmacéuticas:

- Aglutinante / diluyente en cápsulas (20 – 90% conc.)
- Desintegrante en tabletas (5 – 15% conc.)
- Antiadherente (5 – 20% conc.)
- Aglutinante / diluyente en tabletas (20 – 90% conc.)⁷

b) Lactosa. Diluyente en tabletas, cápsulas, productos liofilizados y fórmulas infantiles. Incompatible con compuestos de aminas primarias formando productos coloridos color café, productos de reacciones de condensación; además es incompatible con anfetaminas, amonioácidos y aminofilina. Las denominaciones numéricas (200, por ejemplo) y alfanuméricas (DCL-21, por ejemplo) refieren características propias del compuesto relacionadas con su ángulo de reposo, tamaño de partícula y cantidad de agua. Sinónimos: Fast-Flo, Microtose, Lactochem, Pharmatose, Zeparox, Tabletose.⁷

c) Almidón glicolato de sodio. Uso común en procesos de compresión directa y granulación como desintegrante para cápsulas y tabletas. Excipiente que presenta incompatibilidades con el ácido ascórbico y debe protegerse de la humedad y temperatura extrema. Su concentración usual en formulaciones es del 2 - 8% con una óptima concentración al 4%, obteniéndose una desintegración rápida. Sinónimos: Carboximetilalmidón sódico, Primogel y Explotab.⁷

d) Estearato de Magnesio. Lubricante de cápsulas y tabletas, cuya concentración para manufactura es de 0.25 – 5.0%. Compuesto estable incompatible con ácidos y álcalis fuertes, sales de hierro y productos que contengan ácido acetilsalicílico, vitaminas y sales alcaloidales. Sinónimos: sal magnésica de ácido esteárico, octadecanoato de magnesio, ácido octadecanoico sal de magnesio. ⁷

e) Polividona. Polímero sintético aglutinante para tabletas, desintegrante, agente suspensor y ayuda a la disolución. Permite la granulación por aglutinación llevando a la formación de gránulos por adición de agua, alcohol o soluciones hidroalcohólicas. Concentración para manufactura de 0.5 – 5% en tabletas como diluyente y aglutinante. Incompatible con agentes conservadores como timerosal por impedir la formación de complejos. La denominación alfanumérica (K-30, K-90, etc) indican el diámetro de la cadena polimérica y su peso molecular. Sinónimos: PVP, Povidone, Polividone. ⁷

f) Lactosa Monohidratada-Celulosa Microcristalina Procesada. Agente para compresión directa que agrupa las propiedades de cada uno de los excipientes que lo forman, diluyente, desintegrante y aglutinante que reduce el tiempo de manufactura y proporciona al producto propiedades de desintegración, friabilidad y uniformidad de contenido aceptables. Compatible con todos los agentes lubricantes y una gran variedad de principios activos hidrofílicos e hidrofóbicos. Sinónimos: Microcelac 100. ²⁶

g) Dioxido de Silicio Coloidal. Adsorbente, desintegrante y lubricante en tabletas. Compuesto higroscópico incompatible con preparaciones de dietilstilbestrol. Sinónimos: Aerosil, Sílica coloidal y Cab-O-sil. ⁷