

00524  
147



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA  
DE MEXICO

FACULTAD DE QUIMICA

"DESARROLLO DE UNA FORMULACION PARA EL AGENTE  
ANTIINFLAMATORIO  $C_{17}H_{14}F_3N_3O_2S$  EN CAPSULAS DE  
GELATINA DURA"

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

T E S I S  
QUE PARA OBTENER EL TITULO DE:  
QUIMICO FARMACEUTICO BIOLOGO  
P R E S E N T A ,  
MARIA ALICIA RANGEL HERNANDEZ



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.

**JURADO ASIGNADO:**

**Presidente:** Prof. Samuel Enoch Estrada Soto  
**Vocal:** Prof. Ernestina Hernández García  
**Secretario:** Prof. María Esther Hernández Jiménez  
**1er sup.** Prof. Esteban Quintanar García  
**2do sup.** Prof. Martín Rueda Espinosa

**Sitio donde se desarrolló el tema:**

El presente Trabajo se realizó en Grupo Industrial Farmex (Corporación Farmacéutica, S.A. de C.V.)



MARIA ESTHER HERNÁNDEZ JIMÉNEZ  
ASESOR DEL TEMA



MARIA ALICIA RANGEL HERNÁNDEZ  
SUSTENTANTE

Autorizo a la Dirección General de Bibliotecas,  
UNAM a difundir en formato electrónico e impr.  
contenido de mi trabajo recepci.

NOMBRE: Rangel Hernández  
María Alicia

FECHA: 28-Mayo-2003

FIRMA: 

## AGRADECIMIENTOS

### DIOS

Gracias Señor por permitirme llegar hasta este punto en mi vida, por haber pensado en mi aun desde el vientre de mi madre.

Gracias Señor por tu mirada puesta en tu hija, el saber que cuento contigo en todo momento y circunstancia es un gran regalo para mi.

Gracias Señor por tus bendiciones derramadas en tu hija, en mi familia y aun en la gente que me rodea, por tu Amor, tu Fidelidad y sobretodo tu paciencia; eres mi inspiración, mi fortaleza y se que estarás conmigo por siempre.

Gracias por existir y permíteme señor vivir un día a la vez.

### MAMA Y PAPA

Gracias Ma por darme la vida, por tu apoyo en todo el trayecto de mi vida, gracias por tu educación, tus valores, tus consejos, tus regaños, por que gracias a todo eso estoy donde estoy, gracias por tu vida dedicada a tus hijos, por ser una mujer muy fuerte, paciente y un pilar en nuestra familia .

Gracias Pa por darme la vida junto con mi Mamá, por tu apoyo, tus consejos, por enseñarme a ser responsable, trabajadora, independiente, todas estas virtudes las aprendí de ti, ya que de no haber sido por esto no hubiera llegado a la meta.

### JUAN, HUGO, MARGARITA

Gracias le doy a Dios por darme la oportunidad de ser su hermana, porque aunque a veces nos enojamos, aun estamos juntos y cada uno de ustedes aporta algo a mi vida, este momento lo comparto con cada uno y les agradezco su paciencia conmigo, su cariño y su compañía durante toda mi vida, los adoro con todo mi corazón además de admirar las virtudes que tiene cada uno.

A mis amigos

No terminaría de contar la cantidad de personas que contribuyeron a lo largo de mis estudios para que llegará hasta donde estoy.

Gracias Maribela porque me has demostrado ser una gran amiga, has estado en los momentos difíciles en mi vida, me has apoyado y sobre todo se que puedo contar contigo cuando sea.

Gracias a Rocio, Rosalba, Mayte, Armando, Arbaces, Dona, Gaby, Maye, Isra, Ara, Carlos, Jimmy, Chuchin, Mario, Bequi, Mariano, Charly, Mony, Ely, Pilar, Estelita, Salvador, Felipe, por ser personas importantes en mi vida y que me han demostrado su cariño y amistad.

Gracias Esther por tu apoyo, por permitirme desarrollar mi tesis, por tus consejos y tu amistad.

Gracias Ing. Jiménez por apoyarme para terminar mi tesis, por presionarme y por todo lo que aprendí de usted.

Gracias a LESA y MAVI por brindarme la oportunidad de conocer y crecer día con día y a toda su gente que me ha apoyado.

"Los viejos amigos no quedan atrás siguen viviendo y aun, ellos saben que tienen guardado un lugar muy dentro de mi corazón"

## TABLA DE CONTENIDO

<b>INTRODUCCIÓN</b>	<b>1</b>
<b>1. Antecedentes</b>	<b>2</b>
1.1 Desarrollo Farmacéutico	2
1.2 Inflamación	9
1.3 Farmacología	13
1.4 Cápsulas	16
1.5 Operaciones Unitarias empleadas para la preparación de Cápsulas de gelatina dura	26
<b>2. Objetivos general y Particulares</b>	<b>28</b>
<b>3. Planteamiento del Problema</b>	<b>29</b>
<b>4. Hipótesis</b>	<b>30</b>
<b>5. Material y Metodología</b>	<b>31</b>
5.1 Material y equipo	31
5.2 Reactivos	31
5.3 Preformulación	33
5.4 Formulación	40
5.5 Optimización	42
5.6 Estabilidad de la formula	44
<b>6. Resultados</b>	<b>45</b>
<b>7. Análisis de Resultados</b>	<b>56</b>
<b>8. Conclusiones</b>	<b>59</b>
<b>9. Referencias Bibliográficas</b>	<b>60</b>

## INTRODUCCIÓN

La gran cantidad de medicamentos que han aparecido en el mercado desde hace algunos años, así como los avances científicos en la Industria Farmacéutica, hacen que la actividad del diseño de formas farmacéuticas se vuelva cada día más complejo y de mayor responsabilidad, ya que además de desarrollar formas farmacéuticas se debe garantizar la seguridad y eficacia del medicamento en todo tiempo.

Existe un gran número de antiinflamatorios presentes en el mercado farmacéutico, los cuales en su mayoría presentan un mecanismo de acción similar, compartiendo la capacidad de suprimir los signos y síntomas de la inflamación, pero todos los fármacos de que se dispone tienen toxicidad a veces grave; dichos medicamentos han sido muy útiles para combatir cuadros inflamatorios agudos, de desaparición espontánea. Sin embargo su capacidad para modificar la progresión de la enfermedad en casos inflamatorios crónicos no se ha corroborado y sigue siendo un terreno de controversias incesantes. A diferencia de ello, está la eficacia de sustancias como el antiinflamatorio  $C_{17}H_{14}F_3N_3O_2S$ , para tratar sujetos con artritis reumatoide, osteoartritis, poliposis adenomatosa familiar, además de presentar un mecanismo de acción único, haciéndolo diferente a los antiinflamatorios comunes.

Por otra parte la forma farmacéutica empleada fue cápsulas de gelatina dura, debido a que es una forma farmacéutica en la cual se logra obtener una estabilidad del activo ya que no se emplea agua ni temperaturas elevadas para su realización, presenta una rápida biodisponibilidad y permite la administración de una manera simple.

En el presente trabajo se realizó un estudio de preformulación, el cual incluye caracterización del principio activo, degradación, compatibilidad fármaco- excipiente, así como los estudios de formulación y sobre la base de esto obtener un medicamento estable tanto física como químicamente.

## 1. ANTECEDENTES

### 1.1 DESARROLLO FARMACÉUTICO

Es el conjunto de actividades que se realizan dentro del conocimiento de la ciencia, tecnología y ética farmacéutica destinadas a obtener el máximo aprovechamiento de un fármaco como medicamento. (1)

El diseño de un producto nuevo es algo que esta influenciado por muchos factores. Estos factores pueden considerarse en términos de alcanzar los objetivos de producción y mercadotecnia, deben diseñarse productos que resulten estar al alcance de los clientes y que satisfagan sus necesidades, esto significa que deben tener una excelente calidad, por lo que se deben controlar todos los factores que se ven involucrados en la realización del medicamento y con esto contribuir a la seguridad y estabilidad del mismo. Lo que se propone es desarrollar productos menos complejos de lo que otra forma podría ser. El diseñador de medicamento, en su propio beneficio, deberá profundizar sus investigaciones hasta el nivel actual de conocimientos y más todavía hasta los últimos descubrimientos que él vaya haciendo, para cumplir con los requisitos actuales. (2) Las etapas que comprende el desarrollo farmacéutico se muestran en la figura 1.

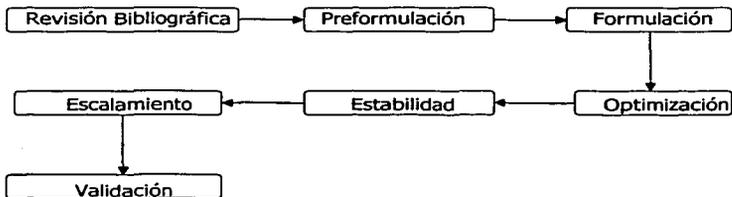


Fig. 1 Etapas del Desarrollo Farmacéutico

## Revisión Bibliográfica

Antes de empezar a conformar el concepto o modelo del diseño, es necesario reunir toda la información necesaria, la cual proviene de investigaciones propias sobre el o los fármacos, para definir sus propiedades en general. Esta información se verá complementada con investigaciones bibliográficas que concentren los conocimientos sobre el tema y que se encuentren en las diversas fuentes de información, ya sean fuentes oficiales o no oficiales. La finalidad es contar con la mayor cantidad de información que ayude a conocer al principio activo. (1) (2)

## Preformulación

Proceso ubicado dentro del desarrollo de medicamentos que involucra la aplicación de parámetros fisicoquímicos y biofarmacéuticos de un principio activo, con el objetivo de diseñar el mejor sistema para su aplicación dando como resultado una formulación eficaz, segura y estable. (3) (8)

El diseño de un producto nuevo es algo que está influenciado por muchos factores, estos factores son:

- ✓ Propiedades organolépticas  
Las propiedades organolépticas incluyen color, olor, sabor. Todas estas propiedades organolépticas serán importantes en el desarrollo de la forma de la forma farmacéutica o medicamento.
- ✓ Examinación microscópica  
Esta prueba nos proporciona información acerca de la forma del cristal, la cual de cierta manera puede interferir en el flujo del polvo o en la compresión de la

formulación especialmente si la formulación contiene un alto porcentaje de ingrediente activo.

- ✓ **Tamaño de partícula y área superficial**  
El tamaño de partícula y el área superficial de un fármaco son parámetros muy importantes en la formulación de formas farmacéuticas, pues de ellos dependen varias de las características del medicamento. El flujo de polvos es afectado por el tamaño de partícula, también la homogeneidad de mezclas, biodisponibilidad.
  
- ✓ **Pruebas Reológicas**  
Las pruebas reológicas nos proporciona información acerca del comportamiento del polvo, es decir su velocidad de flujo, densidad aparente y densidad compactada, resultando ser datos muy valiosos para poder llevar a cabo el desarrollo de la formulación.
  
- ✓ **Coefficiente de partición, pka y solubilidad**  
Otra característica que es importante conocer del fármaco para poder diseñar una forma farmacéutica adecuada, es su pka y su coeficiente de partición, para saber en donde va a absorberse y que tan rápida podrá ser su absorción. La solubilidad es una propiedad importante en el desarrollo de la formulación ya que independientemente de la forma farmacéutica, un fármaco tiene que estar en solución para ser biológicamente activo.<sup>(2)(3)</sup>
  
- ✓ **Compatibilidad fármaco-excipiente**  
Esta prueba es para el preformulador un método de selección de los excipientes para la formulación.

✓ **Estabilidad**

Es función del preformulador, predecir la estabilidad física y química del fármaco en estudio, para poder recomendar al formulador, junto con los demás estudios, la forma farmacéutica apropiada para el fármaco, el empaque adecuado y las condiciones de fabricación y almacenaje del fármaco, para que este no se degrade, ni cambie su forma cristalina o estado de hidratación, y se obtenga con él un medicamento estable, seguro y biodisponible.

Tiene que estudiar si el calor, la luz, el oxígeno, la humedad, el pH y los excipientes que se pretenden utilizar en la formulación, pueden o no causar un efecto deteriorante del fármaco.

### **Formulación**

En esta etapa se utiliza la información bibliográfica y los resultados del estudio de preformulación obtenidos para llevar a cabo la selección de los excipientes, el desarrollo de formulas tentativas, visualizar durante el desarrollo de la formulación los puntos críticos que demandaran cuidado durante el proceso, que tan repetible puede ser nuestro proceso, todo ello con el fin de obtener la fórmula cualitativa y cuantitativa, el procedimiento de manufactura, los controles en proceso y fórmula con posibilidades de optimización. (2)

### **Optimización**

Es la etapa en la que se mejoran las características de la forma farmacéutica desarrollada y/o el proceso de manufactura, la herramienta es el Diseño Experimental. Las variables a considerar en un diseño farmacéutico, son por un lado resultantes de nuestro proceso, así como de las fórmulas que tengamos en estudio. El primer grupo de variables a considerar son las independientes, es decir que se encuentran bajo el control directo del formulador o investigador, las concentraciones de los componentes de la fórmula o los cambios o variaciones en los procesos.

Las variables dependientes son las respuestas o características resultantes que se observan en nuestro sistema de liberación de fármaco. (1) (2)

### Estabilidad

Es la etapa en la cual, con la fórmula definitiva, se procede a fabricar lotes con los cuales se obtendrá información necesaria para reafirmar datos de estabilidad física y/o química, además de obtener un registro de acuerdo a la legislación actual. (3)

La estabilidad es la propiedad de un medicamento contenido en un envase de determinado material para mantener durante el tiempo de almacenamiento y uso las características físicas, químicas, fisicoquímicas, microbiológicas y biológicas entre los límites especificados. (4)

Los estudios de estabilidad acelerada están diseñados para incrementar la velocidad de degradación química y/o Biológica o el cambio físico de un medicamento, por medio del empleo de condiciones exageradas de trabajo, estos estudios proporcionan información para el registro de un medicamento o modificaciones a las condiciones de registro. Se deben llevar a cabo en tres lotes piloto o de producción con la formulación y el material de envase con el que se va a someter a registro. Para medicamentos con fármacos nuevos se lleva a cabo por un periodo de tiempo de 180 días bajo las condiciones que se mencionan en la tabla 1. (4)

Tabla1.Condiciones de almacenamiento	Análisis
40°C ± 2°C con 75% de humedad relativa ± 5% para formas farmacéuticas sólidas	30, 60, 90 y 180 días
40°C ± 2°C a humedad ambiente para formas farmacéuticas líquidas y semisólidas	30, 60, 90 y 180 días
30°C ± 2°C a humedad ambiente para todas las formas farmacéuticas	Inicial 90 y 180 días

Para medicamentos con fármacos conocidos se establece por un periodo de 90 días como se presenta en la tabla 2: (4)

<b>Tabla 2. Condiciones de almacenamiento</b>	<b>Análisis</b>
40°C ± 2°C con 75% de humedad relativa ± 5% para formas farmacéuticas sólidas	30, 60 y 90 días
40°C ± 2°C a humedad ambiente para formas farmacéuticas líquidas y semisólidas	30, 60 y 90 días
30°C ± 2°C a humedad ambiente para todas las formas farmacéuticas	Inicial y 90 días

Las pruebas de estabilidad acelerada son estudios que están diseñados para incrementar la velocidad de degradación química y/o biológica o el cambio físico que se presenta en las formas farmacéuticas ya acondicionadas.

La adecuada conservación de las cápsulas supone que no deben ablandarse ni endurecerse excesivamente durante el almacenaje, que se mantengan intactas durante su manipulación y transporte, que no cambien de color, que su contenido no se vierta al exterior y que la velocidad de disolución de los principios activos que contengan no se modifiquen en forma apreciable con el tiempo.

### **Escalamiento**

Es la transferencia de tecnología a la planta farmacéutica, iniciando desde el nivel de laboratorio hasta un lote de producción considerando: equipo, condiciones de operación, personal, instalaciones, etc. (15)

A pesar de que hay varios factores que determinan el éxito en la transición del laboratorio a la producción comercial de un fármaco, el escalamiento del proceso es un área de vital importancia. Cuando el proceso ha sido desarrollado apropiadamente para ser escalado, se asegura que el tiempo de transición de la investigación a la producción comercial del producto, sea mínimo.

### **Validación**

En la Industria Farmacéutica, actualmente se tiene particular interés en validar los procesos de fabricación y métodos analíticos utilizados en la determinación de materia prima y principios activos, con el objeto de asegurar lote a lote de manera consistente la calidad del producto. En la etapa de validación se pretende establecer la evidencia documentada, que proporcione un alto grado de seguridad, que un proceso específico constantemente producirá un producto que cumpla las especificaciones y atributos de calidad predeterminados. (5)

La importancia que tiene la validación es:

- Reducción de costos
- Más eficiencia
- Menos reprocesos, rechazos, etc.
- Garantizar la calidad

## 1.2 INFLAMACIÓN

El proceso inflamatorio incluye una serie de fenómenos que pueden ser desencadenados por diversos estímulos (Interacciones antígeno-anticuerpo, agentes infecciosos y lesiones térmicas o físicas de otra índole). Cada tipo de estímulo desencadena un patrón característico de reacción o respuesta que constituye una variante relativamente menor del mismo fenómeno. A nivel macroscópico, la respuesta por lo común se acompaña de los conocidos signos clínicos como eritema, edema y dolor a la palpación y espontáneo. Las respuestas inflamatorias surgen en tres fases diferentes y cada una al parecer es mediada por mecanismos distintos: (6)

- 1) Una fase transitoria aguda que se caracteriza por vasodilatación local y mayor permeabilidad capilar.
- 2) Una fase subaguda tardía que se identifica mas bien por infiltración de leucocitos y fagocitos.
- 3) Una fase proliferativa crónica en que se advierten degeneración y fibrosis tisulares.

La habilidad para desencadenar una respuesta de esta índole es esencial para la supervivencia, dados los innumerables agentes patógenos y lesivos ambientales existentes, aunque en algunas situaciones y enfermedades la respuesta que se expone puede ser intensificada y perpetuada sin un beneficio manifiesto.

### **Dolor**

Casi siempre los antiinflamatorios no esteroides son clasificados como analgésicos leves, pero esta clasificación no es del todo precisa. En la evaluación de la eficacia analgésica, el tipo de dolor y también su intensidad son importantes.

En algunas formas de dolor posoperatorio, por ejemplo, los antiinflamatorios de esta categoría pueden ser mejores que los analgésicos opioides. Aún más, son particularmente eficaces en situaciones en que la inflamación ha sensibilizado a los receptores del dolor a estímulos mecánicos o químicos que normalmente son indoloros. (6)

El dolor que acompaña a la inflamación y lesión tisular quizás es consecuencia de la estimulación local de las fibras del dolor y presenta mayor sensibilidad a él, en parte como consecuencia de una mayor excitabilidad de las neuronas centrales de la médula espinal.

### **Fiebre**

La regulación de la temperatura corporal necesita un equilibrio finísimo entre la producción y pérdida de calor, el hipotálamo regula el punto "prefijado" en que se conserva la temperatura del cuerpo. En la fiebre, el nivel de este punto "termorregulador" aumenta y los antiinflamatorios no esteroides intervienen en su normalización. Los fármacos en cuestión no influyen en la temperatura corporal si aumenta por factores como ejercicio o incremento de la temperatura ambiental. (6)

La fiebre puede ser consecuencia de infección o secuela de lesión tisular, inflamación, rechazo de injerto, cáncer u otros cuadros patológicos, además es un efecto colateral frecuente de las prostaglandinas si son administradas a mujeres como abortiferos.

### **Antiinflamatorios**

Los agentes antiinflamatorios comparten la importante propiedad de inhibir la ciclooxigenasa 1 (COX-1) y ciclooxigenasa 2 (COX-2), y con ello la síntesis de prostaglandinas y tromboxanos ( como se muestra en la figura 1). Se piensa que la inhibición de la COX-2 media las acciones antipirética, analgésica y antiinflamatoria de

los antiinflamatorios, pero la inhibición simultánea de COX-1 ocasiona efectos colaterales no deseados, en particular, los que culminan en úlceras gástricas. El mecanismo de acción de los antiinflamatorios se presenta en la figura No. 2 (7)

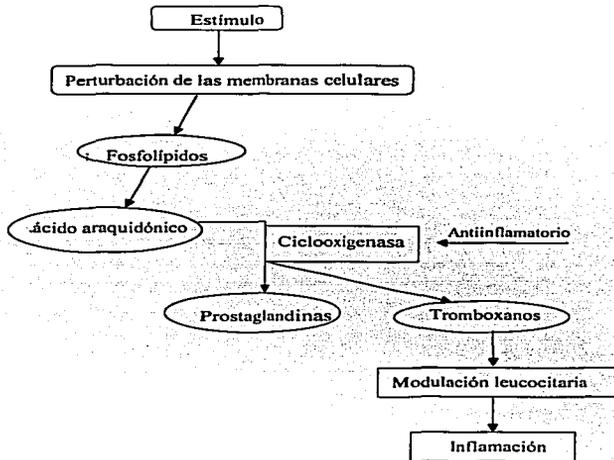


Figura 2. Esquema del sitio de acción de los antiinflamatorio

Todos los antiinflamatorios no esteroideos son además antipiréticos y analgésicos, pero existen diferencias importantes en sus actividades; por ejemplo, se puede tener un fármaco con actividad antipirética y analgésica pero sólo débilmente antiinflamatorio. Los fármacos en cuestión, cuando se utilizan como analgésicos suelen ser eficaces sólo contra el dolor de intensidad pequeña o moderada. Como antipiréticos aminoran la temperatura corporal en estados febriles. El cuadro 1 incluye una clasificación de los compuestos antiinflamatorios y otros analgésicos y antipiréticos con base en sus categorías químicas: (8)

**Cuadro 1. Clasificación química de analgésicos, antipiréticos y antiinflamatorios no esteroideos**

- Derivados del ácido salicílico  
Aspirina, salicilato de sodio, trisalicilato de magnesio y colina, ácido salicílico.
- Derivados del para-aminofenol  
Acetaminofén
- Indol y ácidos indenacéticos  
Indometacina, sulindac, etodolac
- Ácidos heteroarilacéticos  
Tolmetín, diclofenaco, ketorolaco
- Ácidos arilpropiónicos  
Ibuprofeno, naproxeno, flurbiprofeno, ketoprofeno, fenoprofeno, oxaprozina
- Ácidos atranilícos  
Ácido mefenámico; ácido meclofenámico
- Ácidos enólicos  
Oxicam (piroxicam, tenoxicam), pirozalidindionas (fenilbutazona)
- Alcanonas  
Nabumetona

La aplicación clínica principal de estos compuestos es como antiinflamatorio en el tratamiento de trastornos musculoesqueléticos. En términos generales, brindan únicamente alivio sintomático del dolor y de la inflamación que acompañan a las enfermedades y no detienen la evolución de la lesión patológica de tejidos durante episodios graves.

### 1.3 Farmacología

#### $C_{17}H_{14}F_3N_3O_2S$

El  $C_{17}H_{14}F_3N_3O_2S$  es un medicamento diseñado para aliviar el dolor y la inflamación causados por la osteoartritis y la artritis reumatoide en adultos.

#### Farmacodinamia

$C_{17}H_{14}F_3N_3O_2S$  es un antiinflamatorio no esteroideo con propiedades antiinflamatorias, analgésicas y antipiréticas en animales de laboratorio. En el organismo humano existen dos enzimas llamadas COX-1 y COX-2. La enzima COX-1 interviene en la regulación del funcionamiento normal de las células del estómago y la sangre. Por otro lado, la enzima COX-2 participa en los procesos de dolor e inflamación causados por la artritis. Se cree que su mecanismo de acción se basa en la inhibición de la COX-2, y a concentraciones terapéuticas en el ser humano  $C_{17}H_{14}F_3N_3O_2S$  no inhibe la enzima COX-1. (1) (6)

#### Farmacocinética

$C_{17}H_{14}F_3N_3O_2S$  alcanza su máxima concentración plasmática aproximadamente 3 horas después de la administración de una dosis oral. Después de varias dosis del producto, los niveles del fármaco en el plasma se estabilizan alrededor del quinto día del tratamiento. En individuos sanos, tiene una elevada afinidad por las proteínas (~97%) a las dosis clínicas usadas. Los estudios in vitro indican que el fármaco se une principalmente a la albúmina y, en menor grado, a las glicoproteínas ácidas.

El volumen aparente de distribución normalizada es de aproximadamente 400 L, lo cual sugiere que el fármaco se distribuye ampliamente en los tejidos.  $C_{17}H_{14}F_3N_3O_2S$  no tiene una afinidad especial por los eritrocitos. (11)

Se metaboliza principalmente a través de la vía del citocromo P450 2C9. Se han identificado tres metabolitos en el plasma humano: un alcohol primario, el ácido carboxílico correspondiente y su conjugado glucurónico. Estos metabolitos son inactivos como inhibidores de las enzimas COX-1 y COX-2. En pacientes que padecen o se sospecha que padecen deficiencias metabólicas del citocromo P450 2C9 con base en su historia médica, debe procederse con precaución debido a que el fármaco puede alcanzar niveles elevados como resultado de una eliminación metabólica menos eficiente en dichos pacientes. (10) (11) (9)

Es metabolizado principalmente en el hígado y una pequeña parte (<3%) del fármaco se recupera sin haber sufrido cambios en orina y heces. Después de tomarse una sola dosis oral del fármaco radiomarcado, aproximadamente el 57% de la dosis se excretó en las heces y el 27% en la orina. El metabolito primario tanto en las heces como en la orina fue el ácido carboxílico (73% de la dosis) con pequeñas cantidades del conjugado glucurónico en la orina. La baja solubilidad del fármaco aparentemente prolonga el proceso de absorción, lo cual a su vez causa más variaciones en la vida terminal media ( $t_{1/2}$ ) del fármaco. En condiciones de ayuno, la vida media efectiva es de aproximadamente 11 horas y la eliminación plasmática aparente es de unos 500 ml/min. (10) (11)

### **Efectos secundarios**

Los efectos secundarios más comúnmente observados fueron: indigestión, diarrea y dolor abdominal. En contadas ocasiones, serios problemas estomacales como sangrado pueden ocurrir sin previo aviso.

El porcentaje de pacientes que tuvo que dejar de tomar  $C_{17}H_{14}F_3N_3O_2S$  debido a los efectos secundarios ( 7.1%) fue similar al de los que tomaron una tableta de azúcar (6.1%).<sup>(11)</sup>

#### **Interacción con otros fármacos.**

La administración de  $C_{17}H_{14}F_3N_3O_2S$  junto con inhibidores del citocromo P450 2C9 puede causar interacciones farmacológicas importantes. Los estudios in vitro indican que  $C_{17}H_{14}F_3N_3O_2S$  no inhibe los citocromos P450 2C9, 2C19 ó 3A4.

De acuerdo con los estudios clínicos, podría tener una interacción importante con el fluconazol y el litio. Además, la experiencia en el uso de antiinflamatorios no esteroideos sugiere la posibilidad de una interacción farmacológica con la furosemida y los inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina.<sup>(10)</sup>

## 1.4 Cápsulas

Las cápsulas son cuerpos huecos (pequeños receptáculos), obtenidos por moldeamiento de gelatina, pudiendo ser de textura dura o blanda; dentro de los cuales se dosifica él o los principios activos y aditivos (excipientes) en forma sólida (mezcla de polvos y microgránulos) o líquida. Las cápsulas duras están constituidas por dos secciones que se unen posteriormente a su dosificación (éstas no se abren después de haber sido selladas). Ambas se fabrican en varios tamaños y formas, en el caso de las cápsulas blandas se pueden administrar también por vía vaginal. Tanto las cápsulas duras como las blandas pueden ser de liberación controlada, en el caso de las segundas también se pueden presentar de tipo entérico. (12)

Las cápsulas tienen una serie de **ventajas**:

Protección del fármaco. Las cápsulas de gelatina son las únicas formas posológicas en que se ingiere el medicamento con su recipiente, resultando así una múltiple protección, de principio a fin, para el fármaco, que lo pone a cubierto de las contingencias de la oxidación, acceso de polvo, etc., aunque no ante la humedad, no son frágiles, y esa integridad se puede mejorar por medio de la administración en envases termomoldeados ("blister"). Pueden hacerse herméticas, con lo que se les añade protección contra sustituciones o adulteraciones. (13)

- Caracteres organolépticos excepcionales. Aparte de la elegancia farmacéutica que revela una cápsula correctamente terminada, es posible una selección de colores que le hacen más grata a la vista. Los fármacos de sabor desagradable se aceptan bien, son cómodas de ingerir, ya que en contacto con la saliva se tornan resbaladizas y de fácil deglución.

- **Identificación.** Por selección adecuada de los colores es posible identificar inequívocamente la naturaleza del medicamento dado en las cápsulas. Ello no sólo es importante en la Industria Farmacéutica, en la que se evitarán errores graves, sino también en la administración; ya que de hecho muchos pacientes reconocen la medicación a la que están sometidos, sólo por el color de las cápsulas.
- **Facilidad de composición.** El contenido en sí, queda reducido a un número muy limitado de sustancias coadyuvantes o excipientes lo cual permite controlar las posibles incompatibilidades.

Estabilidad de los fármacos. No sólo por su cubierta proteica, que resguarda de las contingencias externas, sino que por su manufactura, la cápsula brinda estabilidad de formulación superior a otras formas, incluso comprimidos. El número de excipientes que acompañan al fármaco, son pocos; el agua no interviene en ninguna etapa de su elaboración, e incluso, con algunos artificios, es posible vehiculizar en una cápsula, componentes química o físicamente incompatibles. (13)

- **Biodisponibilidad.**- la rápida disgregación estomacal de las cápsulas libera un polvo fino, con una gran superficie y por ende, con gran facilidad para la solubilización y posterior transferencia al medio interno.

Con todo lo mencionado, las cápsulas tienen una serie de **desventajas**, que por ser de alcance limitado, no representan prohibiciones absolutas:

- **Mayor costo de producción;** debido a la necesidad de proveerse fuera de cápsulas rígidas vacías, y de encargar la totalidad de la confección de las elásticas, constituye un factor que limita la planeación y ejecución de la producción; así como un incremento en los costos, especialmente para

establecimientos pequeños y medianos. A ello se suma la lentitud de la maquinaria de llenado actualmente disponible.

- Uniformidad de peso dificultosa, sean manuales o mecánicos, los sistemas de llenado de las cápsulas rígidas se encuentran sujetos a una serie de variables que hacen penosa y lenta la tarea de mantener el peso del contenido dentro de márgenes estrechos.
- Son sensibles a las variaciones térmicas y sobre todo a la variación de la humedad relativa del ambiente, requiriendo por ello, precauciones especiales para su almacenamiento, estén vacías o llenas.
- No se puede administrar en niños, pacientes geriátricos o pacientes inconscientes.

### **Clasificación de las cápsula**

Existen dos formas de poder clasificar a las cápsulas. La primera toma en cuenta el tipo de acabado final de la cápsula, con lo que encontramos a las **cápsulas de gelatina dura o rígida y las de gelatina blanda o flexible.** (13)

### **Cápsulas de gelatina dura**

Aunque tanto las cápsulas blandas o elásticas, como las rígidas o duras, se confeccionan básicamente con gelatina, existen diferencias en su composición. Las rígidas no llevan plastificante adicional, y en general, se confeccionan con solución de gelatina adicionada de otros componentes. La gelatina es el componente más importante en las cápsulas, pero hay otros componentes presentes, como se indica en la tabla 3. (13)(15)

Gelatina
Colorante
Agente opacificante
Conservadores
Agente de saborización
Agua

## **Gelatina**

Se utiliza gelatina de primera calidad y pureza aceptable (tipo "diamante"). Estos criterios se hacen muy rigurosos en lo que respecta al contenido microbiano el cual debe estar por debajo de 500 UFC y negativo respecto a E. Coli, Salmonella, ya que las bacterias son capaces de desdoblarse, dando como resultado productos odoríferos, burbujas de gases por fermentación anaeróbica y reducción de la viscosidad. Esta gelatina es preparada por hidrólisis de colágeno obtenido de tejido conectivo de origen animal, hueso, piel y tendón, dicha gelatina puede variar en sus propiedades químicas y físicas, dependiendo de la fuente de colágeno y la manera de extracción. (16)

Existen dos tipos de gelatina, Tipo A la cual es producida por una hidrólisis ácida, es obtenida principalmente de piel de cerdo, Tipo B, producida por hidrólisis alcalina obtenida principalmente de huesos de animal. La gelatina de huesos rendirá una película firme resistente, pero con tendencia a volverse turbia y astillable, en tanto que la de recortes de cuero porcino, confiere a aquella claridad y plasticidad. (15)

### **Colorante**

Varios tintes sintéticos solubles (tintes de alquitrán de hulla) y pigmentos insolubles son empleados, comúnmente se utilizan pigmento de óxido de hierro. Los colorantes no solo juegan un papel importante en la identificación del producto, sino en la presentación que se le da al paciente. (16)

El color puede ser seleccionado en consideración al estado de enfermedad del paciente por ejemplo: se asocian 4 colores con ciertos grupos de tratamientos, blanco: analgesia, naranja-amarillo: estimulante y depresivos, lavanda: efecto alucinógeno.

### **Agente opacificante**

El dióxido de titanio puede ser incluido para dar una cubierta opaca. Las cápsulas pueden ser empleadas para proveer protección al principio activo en el caso de que se vea afectado por la luz, además puede disimular el contenido. (16)

### **Conservadores**

Las farmacoceas toleran la presencia de dióxido de azufre en proporción menor de 0.15%; partiendo de gelatinas "diamante" es posible prescindir de éste y de otros conservadores a menudo seleccionados (parabenos). (16)

### **Agente de saborización**

Se emplea una variedad de esencias, que permitirá disimular tanto el olor de la gelatina como la de los fármacos vehiculizados. (16)

### **Agua**

El agua en la que se disuelve la gelatina debe ser destilada, o bien intercambiada-filtrada, pero en todo caso libre de  $CO_2$ .

## **Fabricación**

El proceso de manufactura de las cápsulas de gelatina dura vacías comprende las siguientes etapas: (13)

- a) Es iniciada con la fusión de la gelatina, su posterior mezclado con agua purificada, los colorantes y agentes opacificantes en su caso. A partir de esta etapa es importante que se cuide la temperatura y viscosidad de la mezcla.
- b) Posteriormente los tanques conteniendo la mezcla de gelatina, son acopladas a las líneas de fabricación de cápsulas, es importante indicar que en forma simultanea son fabricados cabezas y cuerpos.
- c) La mezcla es alimentada a los contenedores en los cuales los pernos de acero inoxidable montados en una placa de acero son sumergidos.
- d) Posteriormente las placas son removidas de la solución y transportadas por el túnel de secado.
- e) Una vez que concluye el ciclo de secado, cuerpos y cabeza son recortados a una longitud previamente establecida, desprendidos y unidos mediante un proceso mecánico. (15)(16)

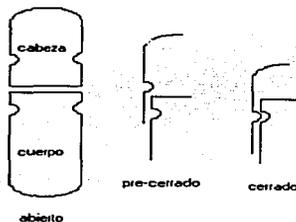
## **Condiciones de almacenamiento**

Las cápsulas de gelatina dura vacías se almacenan en recipientes herméticos hasta el momento de ser dosificadas. Por su naturaleza, se deben proteger de contaminación microbiana, polvo, luz, excesos de temperatura, entre otros. La exposición prolongada a los ambientes húmedos o muy secos provocaría una captación o pérdida de agua; en el primer caso se ablandarían y se tomarían pegajosas, en el segundo caso quebradizas, variando además sus dimensiones. Las condiciones ideales de almacenamiento son de 20°-25° C y un 40% de humedad relativa. (13)

## Características

Las cápsulas son suministradas en una variedad de tamaños, los cuales son distinguidos por la numeración designada por los proveedores de acuerdo a su capacidad, estos tamaños van desde el No.5 que es la más pequeña, hasta el No.000, que es la más grande. En medicina veterinaria se emplean cápsulas de mayor tamaño. La capacidad aproximada para las cápsulas del 000 al 5 oscila entre 600 y 30 mg. La tabla 4 presenta algunos de los datos físicos de las mismas para el llenado, en cifras que son aproximadas.

Algunas empresas han presentado cápsulas de gelatina dura en forma de bala, o con extremos angulados en vez de redondeados. Más interesantes son los nuevos formatos destinados a asegurar un acoplamiento de cuerpo y cabeza perfecto, con ello evitando el desprendimiento de ambos, una vez llena la cápsula, esto puede ocurrir por la vibración, trato rudo, etc. Entre estos tipos se destacan las llamadas "snap-fit", diseñadas de tal manera que el cuerpo tenga cerca de su extremo abierto una depresión o costilla circular y la cabeza una saliente interior que, al cerrar finalmente la cápsula hacen un encastre firme, figura 3. (13)



**Figura 3. Cápsula de gelatina dura, con ajuste firme.**

Para llevar a cabo el llenado de las cápsula deben ser consideradas sus características, para obtener el peso aproximado que se desea, ver tabla 4. (13)

**Tabla 4. Características físicas de las cápsulas**

No. cápsula	000	00	0	1	2	3	4	5
Capacidad(ml)	1.37	0.95	0.68	0.54	0.37	0.30	0.21	0.13
Capacidad (mg)	1100	770	550	330	250	200	150	100
Peso (mg)	169	129	106	79	65	53	43	27
Longitud del cuerpo (mm)	22.35	20.35	18.6	16.73	15.58	13.80	12.52	9.36
Longitud de la cabeza (mm)	14.36	13.1	10.8	9.66	9.00	8.12	7.25	5.58
Diámetro del cuerpo (mm)	9.52	8.12	7.24	6.60	6.00	5.46	4.95	4.57
Diámetro de la cabeza (mm)	9.90	8.50	7.62	6.90	6.30	5.71	5.20	4.82
Longitud total cerrada (mm)	28	23.5	21.2	19.2	18	16	14	10.3

### Composición del contenido de la cápsula de gelatina dura

Para el desarrollo de las formulaciones empleadas en cápsulas de gelatina dura, se debe considerar que la forma farmacéutica no es fraccionable y que representara una dosis.

### Ingrediente activo

La cantidad y tipo de ingrediente activo influye en el tamaño de cápsula a emplear, en la naturaleza y cantidad de excipientes a emplear en la formulación.

### Diluentes

Con frecuencia son necesarios, ya que estos ayudan a incrementar el volumen

en la formulación (relleno). Los diluentes comúnmente empleados son lactosa de almidón, fosfato de calcio dibásico, almidón pregelatinizado, estos mejoran el flujo y compatibilidad. Las formulaciones que se dosificarán por medio de máquina se pueden ver beneficiadas si se emplea celulosa microcristalina. (13)

### **Deslizantes**

Los deslizantes son empleados ya que aseguran un flujo uniforme y rápido al polvo, son pequeñas partículas que cubren la masa de polvo y aumentan el flujo. La selección de la concentración se hace en base a la cantidad de activo y la necesidad de que se tenga, los más utilizados son: silicio coloidal, almidón de maíz y estearato de magnesio.

### **Lubricantes**

La formulación de polvo para cápsulas usualmente requiere de lubricantes, disminuyen la adhesión y fricción del polvo a la superficie de metal. Algunos lubricantes empleados son: estearato de magnesio, ácido esteárico.

### **Desintegrantes**

Estas sustancias son empleadas para facilitar la desintegración de la cápsula, presentan propiedades de hinchamiento al contacto con la humedad o de capilaridad. En la actualidad ha surgido una nueva familia de superdesintegrantes ya que se requiere dosis pequeñas para que lleve a cabo su efecto, algunos superdesintegrantes son: croscarmelosa sódica, glicolato almidón de sodio y crospovidona.

### **Cápsulas de gelatina blanda**

Las cápsulas de gelatina blanda comparten algunas de las ventajas de las cápsulas de gelatina dura, adicionales a ellas se observa que presenta una hermeticidad y protección brindada por la cubierta de gelatina que presenta un

mayor espesor. La cubierta gelatinosa tiene una composición más compleja. Los componentes principales son gelatina, agua y plastificante, variando la composición de estas dependiendo del activo que van a contener. Los ingredientes de las bandas de gelatina son preparados del modo convencional, pero la homogenización se lleva a cabo con vacío, para evitar aire incorporado a la cápsula. (13)

Las formas farmacéuticas orales en cápsula de gelatina blanda son elaboradas de tal manera que el cierre por calor de la cubierta de gelatina se abre para liberar su medicación líquida en el estómago en menos de 5 minutos después de la ingestión, es por ello que su uso continua en estudio para activos poco solubles en agua y que presentan problemas de biodisponibilidad. (16)

### **Controles a considerar en la elaboración de cápsulas**

Al llevar a cabo la elaboración de la forma farmacéutica, se requiere considerar algunos controles durante las etapas de realización. (13)

#### **- Caracteres organolépticos**

Resulta de gran importancia la apariencia visual la inspección de defectos de presentación o forma aparente, la falta de uniformidad entre otras, se debe determinar la dimensión promedio de la cápsula cerrada, de igual manera se debe registrar el olor, ya que no debe ser anómalo o de gelatina fermentada o putrefacta.

#### **- Caracteres químicos**

Estas características se hallan descritas en la farmacopea, arsénico (no más de 0.8 p.p.m.) metales pesados ( no más de 50 p.p.m.), residuos de ignición ( no más del 2%). En todo tipo de cápsula se debe realizar una identificación del o los activos y los contaminantes más probables, en el caso de cápsulas coloreadas, se procederá a identificar el colorante.

### - Caracteres de estabilidad

Estos estudios se realizan de preferencia durante los estudios de preformulación y formulación tentativa, tales estudios de estabilidad se llevan a cabo sobre: efectos de la humedad, estabilidad del color a la radiación, condiciones de almacenamiento; estabilidad del fármaco en condiciones normales y anómalas.

### -Caracteres farmacéuticos

Son los definitivos para afirmar la calidad de una cápsula, se debe estudiar:

- Variación de peso
- Uniformidad de contenido
- Valoración

## 1.5 Operaciones Unitarias empleadas para la preparación de Cápsulas de gelatina dura

### • Mezclado

Es un método por el cual se pueden incorporar de manera homogénea los componentes de la formulación, es decir se colocan las partículas de un material entre las partículas de otro ó de otros, para ello es necesario considerar algunos factores como lo son el tamaño y distribución de partícula, su densidad, forma y características de la superficie.

En este proceso habrá que fluidizar el conjunto de partículas como un requisito previo a la posibilidad de homogenizarlo, esto será la base para iniciar el mezclado, es indispensable contar con un polvo que presente un flujo excelente ya que de ello depende el llenado de las cápsulas.

De igual manera previo al mezclado, es conveniente preparar el material por mezclar, a través de una disminución del tamaño de partícula y un tamizado que evite la formación de aglomerados, en especial si las partículas son muy finas.

Este método es uno de los más empleados por sus bajos costos, reducción de tiempos en operación; aunque si no se cuenta con los cuidados necesarios se pueden presentar problemas de segregación, desmezclado, variación en la dosis. (17)

- **Granulación**

Las razones por las que se lleva a cabo el proceso de granulación son; para dar a los materiales características que permitan o faciliten operaciones subsiguientes o para dar propiedades que sean adecuadas a los gránulos como producto terminado. Algunas características que pueden mejorarse a través de la granulación son: (17)

- ▷ El incremento de la velocidad de flujo de sólidos
- ▷ El tamaño de las partículas y distribución de las mismas
- ▷ La forma de las partículas

El método de obtención de gránulos más empleado en la mayoría de las veces es el de granulación húmeda, este procedimiento consiste en mezclar los polvos con un disolvente adecuado para producir aglomerados, pasar la masa húmeda por una malla para obtener gránulos húmedos, los cuales después de secarse dan por resultado el producto granulado. El granulado seco se pasa por una malla para desagregar algunos gránulos pegados.

La desventaja que presenta este método es el tiempo que se invierte en obtener el gránulo, el costo, además que se pueden presentar problemas de disolución si no se tienen los cuidados necesarios. (17)

## 2. OBJETIVO GENERAL

Desarrollar una forma farmacéutica en cápsulas de gelatina dura, que contenga el antiinflamatorio  $C_{17}H_{14}F_3N_3O_2S$ , que sea química y físicamente estable y además debe de cumplir con las especificaciones de calidad establecidas para el producto.

### OBJETIVOS PARTICULARES

- ❖ Realizar la caracterización del principio activo, así como determinar la compatibilidad de este con los excipientes, para llevar a cabo el desarrollo de la formulación.
- ❖ Determinar las propiedades reológicas del principio activo, para observar el comportamiento de nuestro polvo y con ello determinar que excipientes emplear para favorecer el desarrollo de la formulación.
- ❖ Desarrollar formulaciones en base a los resultados obtenidos en la etapa de preformulación y obtener así nuestra forma farmacéutica.
- ❖ Comprobar en la formulación propuesta la estabilidad del fármaco, mediante estudios de estabilidad acelerada, incluyendo el material de empaque con el que se acondicionará.

### **3. Planteamiento del Problema**

En la actualidad existen un gran número de antiinflamatorios, los cuales en su mayoría actúan inhibiendo la COX-1 y COX-2, además resultan de gran ayuda al combatir cuadros inflamatorios agudos, pero al presentarse cuadros más severos no resultan ser eficaces. Los individuos que se someten a tratamientos prolongados con antiinflamatorios corren el riesgo 3 veces mayor de sufrir efectos gastrointestinales graves.

Es por ello que el progreso en el terreno de síntesis de antiinflamatorios, ha producido compuestos orientados unicamente a la inhibición de la COX-2, la cual media la actividad antiinflamatoria de los medicamentos, ya que al inhibir la COX-1 se generan muchos de los efectos adversos de los antiinflamatorios. Debido a esto, se pretende desarrollar un medicamento que generará menor riesgo de efectos adversos debido al uso de un agente inflamatorio el cual inhibe específicamente la COX-2, además que se busca que el producto tenga un costo razonable, para que puede ser accesible a todos los estratos de la sociedad.

#### 4. HIPÓTESIS

Mediante los estudios de preformulación y formulación se podrá llevar a cabo el desarrollo de una formulación en cápsulas de gelatina dura, la cual cumpla las especificaciones de calidad establecidas, además de ser física y químicamente estable, a un precio accesible para la comunidad.

## **5. METODOLOGÍA**

### **5.1 Material y Equipo**

Microscopio óptico

Frascos viales transparentes

Tamices de acero inoxidable malla No. 20, 30, 40, 60,80,100, 150,Base.

Embudo metálico

Soporte Universal

Espátulas de acero inoxidable

Probeta de 100 ml

Cámara de elución

Cromatoplasas de Silica gel

Capilares

Estufas BlueM 981, 2000

Estufa Thelco 10-W-12

Encapsuladora Elanco

Desintegrador Elecsa

Lámpara de Luz U.V

Balanza Analítica, Sartorius BP2215

Balanza Semianalítica , Sartorius 310

Karl Fischer

Medidor de punto de fusión, Fischer-Johns

### **5.2 Reactivos**

Agua desmineralizada

NaOH 2 N

HCl 2 N

Acetato de Etilo

Acetona

Alcohol Isobutilico

Metanol

Hexano

Benceno

Cloroformo

Alcohol Etilico

Agua

Ácido Acético

Trietanolamina

Acetonitrilo

### **5.3 PREPORMULACIÓN**

#### **CARACTERIZACIÓN DEL PRINCIPIO ACTIVO**

##### **- Descripción:**

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

##### **Punto de fusión:**

Colocar una pequeña cantidad del activo sobre un portaobjetos y colocar el cubreobjetos. Colocar en el aparato de Fisher-Johns, incrementar la temperatura auxiliándose de la perilla de calentamiento a una velocidad que permita observar la fusión del activo(velocidad lenta). Registrar el intervalo en el cual comienza a fundir la muestra y el termino de fusión.

##### **Solubilidad:**

Colocar aproximadamente 50 mg de la muestra en tubos de ensaye, adicionar poco a poco y con agitación continua, porciones de 0.5 ml del disolvente. (Agua, Etanol, Metanol, Acetona)

##### **Identificación:**

##### **Espectro U.V:**

Pesar aproximadamente 10 mg de activo, colocar la muestra en un matraz volumétrico de 100 ml, disolver y aforar con metanol, agitar la solución hasta observar completa incorporación, tomar una alícuota de 1 ml. Transferir la alícuota a un matraz de 10 ml y afora con metanol, agitar e incorporar. Colocar la muestra en una celda de cuarzo de 1 cm de ancho y realizando un barrido espectrofotométrico de 230 nm a 320 nm, empleando metanol como blanco. Obtener un máximo a 254nm.

### **Residuos de ignición:**

Realizar de acuerdo al Método General de Análisis 0751 según la farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos 7ta. Edición. El límite de especificación para el  $C_{17}H_{14}F_3N_3O_2S$  es 0.5% máximo.

### **Metales Pesados:**

Proceder en base al MGA 0561 Método II de la FEUM 7ta. Edición. El límite de especificación para el  $C_{17}H_{14}F_3N_3O_2S$  es no más de 10 ppm.

### **Valoración (HPLC):**

Fase móvil: Acetonitrilo-agua-ácido acético-trietanolamina (47:53:0.1:0.03).

Solución Estándar: Pesar exactamente alrededor de 10.0 mg de  $C_{17}H_{14}F_3N_3O_2S$  SRef y transferir a un matraz volumétrico de 25 mL, adicionar 10 mL de fase móvil, someter a baño de ultrasonido durante 10 minutos, dejar enfriar y posteriormente aforar con el mismo disolvente y mezclar.

Transferir una alícuota de 5 mL a un matraz volumétrico de 50 mL, aforar con fase móvil y mezclar. Concentración de 40 $\mu$ g/ mL.

Preparación de la muestra: Preparar una solución que contenga 40 $\mu$ g/ mL de  $C_{17}H_{14}F_3N_3O_2S$ . Inyectar por separado en el cromatógrafo volúmenes iguales de la Preparación Estándar y la Preparación Muestra, registrar los cromatogramas y calcular la cantidad de  $C_{17}H_{14}F_3N_3O_2S$  en la muestra con respecto a la sustancia de referencia. El límite de especificación para el  $C_{17}H_{14}F_3N_3O_2S$  es 98.5% a 101.5% B.S

## CARACTERIZACIÓN REOLÓGICA

### Densidad Aparente

- Pesar una probeta vacía de 50 mL ( $P_1$ )
- Adicionar materia prima o granulado hasta el nivel de 20 mL, registrar el volumen exacto (V).
- Pesar la probeta con materia prima o granulado ( $P_2$ ).
- Realizar la prueba tres veces
- Realizar el calculo de densidad aparente; de acuerdo a la siguiente formula:

$$D_a = P_2 - P_1 / V$$

### Densidad Compactada

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

$$D_c = P_2 - P_1 / V_c$$

### Índice de Carr

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

$$\% C = \left[ \frac{(D_c - D_a)}{D_c} \right] \times 100$$

Posteriormente evaluar el valor obtenido de acuerdo a la tabla 5:

<b>% Compresibilidad</b>	<b>Flujo y Compresibilidad</b>
1-10	Excelente
11-15	Buena
16-20	Regular
21-25	Pobre
26-31	Muy Pobre
32-37	Pésima

Referencia Pharmacopeial Forum

### Velocidad de flujo

Colocar un embudo de vidrio en un soporte universal, sujetar con pinzas para bureta a una altura aproximada de 7 cm de altura de la base. Cubrir la salida del embudo con tela o papel, colocar una caja Petri al centro de la salida del embudo; pesar aproximadamente 20 gr de materia prima (m) y adicionar al embudo,

retirar la tela o papel y con cronómetro tomar el tiempo que tarda en fluir el polvo ( t ). Determinar la velocidad de flujo ( Vf ) de acuerdo a la siguiente ecuación:

$$V_f = m / t$$

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

### Ángulo de Reposo

Para llevar a cabo esta prueba se utiliza el polvo del punto anterior, se mide la altura en cm ( h ) del montículo formado por el polvo y el radio ( r ) de la circunferencia formado por el polvo, con estos datos calcular el Angulo de Reposo de acuerdo a la siguiente fórmula:

$$\theta = \text{tang}^{-1} \left( \frac{h}{r} \right)$$

Realizar la prueba por triplicado. Evaluar el valor obtenido de acuerdo a la siguiente tabla:

<b>Tabla 6. Relación del Angulo de Reposo y Flujo</b>	
<b>Angulo de Reposo</b>	<b>Flujo</b>
< 25	Excelente
25-30	Buena
30-40*	Regular
> 40	Muy Pobre

\*Podría mejorar con la adición de un deslizante

### **Distribución del tamaño de Partícula**

- Pesar de manera individual cada uno de los tamices, así como su base y tapa, registrar los pesos de cada uno (  $P_i$  ).
- Armar el juego de tamices en el siguiente orden: base, malla No. 150, 100, 80, 60,40,30 y 20.
- Pesar aproximadamente 20 gr de la muestra (  $M$  ) y colocar sobre la malla No. 20
- Tapar la malla No. 20, asegurar con sus respectivos dispositivos, accionar el Equipo por 15 minutos.
- Transcurrido el tiempo, pesar cada malla, la base y registrar sus pesos (  $P_f$  ).
- Realizar la prueba tres veces
- Determinar el % de muestra retenida con la siguiente formula:

$$\% \text{ Retenido} = \frac{P_f - P_i}{M} \times 100$$

### **Estabilidad del Principio Activo**

a) Estabilidad en estado sólido.-Colocar en frascos viales transparentes aproximadamente 50 mg de muestra ( identificar previamente cada frasco) y someter a las siguientes condiciones:

- Luz Solar a temperatura ambiente 1 mes
- 65 ° C 1 mes

Las muestras se analizan cada tercer día por Cromatografía en Capa Fina (CCF) comparando con un estándar que se prepara al momento del análisis. Utilizar como fase móvil una mezcla Hexano: Acetato de Etilo ( 7:3 ).

### **Degradación del Principio Activo**

Colocar en frascos viales transparentes 50 mg de muestra y adicionar a cada frasco 0.5 ml de las soluciones descritas a continuación:

- NaOH 2 N
- HCl 2 N
- Peróxido de hidrógeno al 30 %
- Agua Desmineralizada

Colocar los frascos en la estufa a 65 °C previamente etiquetados e identificados a excepción del frasco de peróxido de hidrógeno que se coloca a 30°C. Analizar por Cromatografía en Capa Fina (CCF) cada tercer día comparando con un estándar preparado al momento del análisis.

Evaluar tanto cambios físicos ( visualmente) como químicos ( CCF ).

Fase móvil: Hexano: Acetato de Etilo (7:3).

### Compatibilidad con excipientes

Colocar en frascos transparentes (previamente identificados) el Activo con cada uno de los excipientes seleccionados en una proporción 1:1 y mezclar. Los excipientes empleados se muestran en la tabla No. 7

Tabla 7. Excipientes Empleados en el Estudio	
Fosfato dibásico de calcio	Dióxido de silicio coloidal
Avicel PH 102	Almidón de Maíz
Avicel PH 200	Croscarmelosa
Lactosa SuperTab	Primogel
Estearato de Magnesio	Crospovidona
PVP K30	Ácido Esteárico
Prosolv 90	Lactosa monohidratada

Colocar las muestras en la estufa a 65°C. La evaluación química se realiza por Cromatografía en Capa Fina, así como una evaluación física que es visual.

Fase móvil empleada: Hexano: Acetato de Etilo (7:3).

#### 5.4 FORMULACIÓN

Partiendo de los datos obtenidos en el estudio de preformulación se seleccionaron los excipientes que ayudaran a obtener nuestra formula, para ello se varían las proporciones de acuerdo a los resultados obtenidos en las pruebas reológicas.

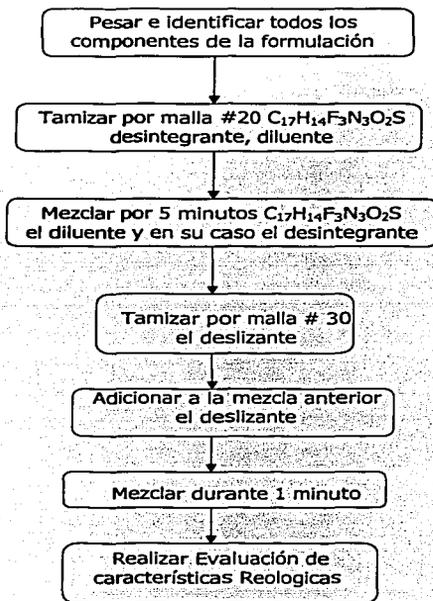
Las formulaciones tentativas se muestran en la siguiente tabla

**Tabla 8. Formulaciones Tentativas**

Componente	Fórmula (%)				
	1	2	3	4	5
$C_{17}H_{14}F_3N_3O_2S$	40	40	40	40	40
Fosfato de dibásico $Ca^{2+}$	59	-	-	-	8
Prosolv 90	-	59	-	-	-
Pregel	-	-	38	-	-
Avicel PH 200	-	-	20	-	50
Almidón de Maíz	-	-	-	56	-
Croscarmelosa Sódica	-	-	-	2	-
Dióxido de silicio coloidal	-	-	1	2	2
Estearato de Magnesio	1	1	1	-	-

La metodología empleada en la fabricación de los lotes se muestra en la siguiente figura:

**Fig.4 Proceso General de Fabricación**



## 5.5 OPTIMIZACIÓN

Al observar el comportamiento reológico de las 5 formulaciones propuestas se procede a realizar las pruebas reológicas a los diluentes que se muestran en la siguiente tabla, con la finalidad de obtener el diluyente que presente el mejor flujo y de esta forma favorecer el de nuestro activo:

Tabla 9. Diluentes sometidos a reología
Avicel PH 200
Prosolv 90
Avicel PH 102
Fosfato dibásico de Calcio

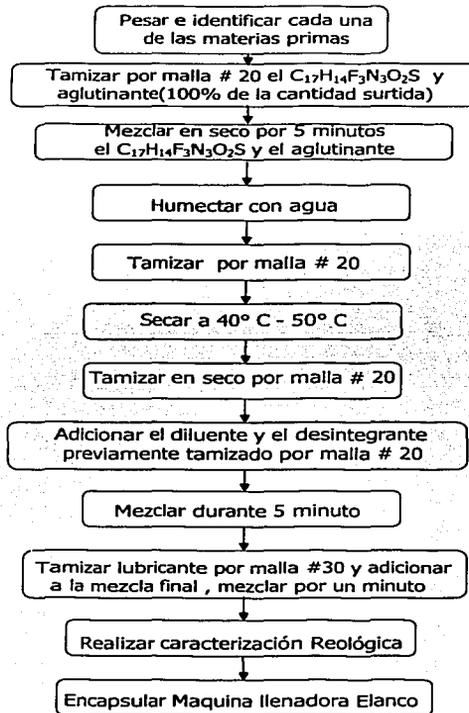
Con los resultados obtenidos en las pruebas reológicas, se proponen las formulaciones que se muestran en la siguiente tabla:

Tabla 10. Formulaciones propuestas para la optimización del proceso

Componente	Fórmula (%)	
	6	7
$C_{17}H_{14}F_3N_3O_2S$	40	40
Fosfato de dibásico $Ca^{2+}$	-	55
Avicel PH 200	55	-
PVP K90	-	2
PVP K30	2	-
Croscarmelosa Sódica	2	2
Estearato de Magnesio	1	1

El proceso general de fabricación se describe en la siguiente figura:

Fig.5 Proceso de fabricación proveniente de la optimización de las fórmulas.



## 5.6 ESTABILIDAD DE LA FORMULA

El estudio de Estabilidad Acelerada se lleva a cabo de acuerdo con lo establecido en la NOM-073-SSA1-1993 de Estabilidad de Medicamentos, para esto se deben fabricar tres lotes piloto de manera individual, estos derivados de la fórmula final, acondicionando el producto en su envase primario y secundario bajo las condiciones de almacenamiento que menciona la norma para medicamentos con fármacos conocidos.

- $40^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$  con 75% de humedad relativa  $\pm 5\%$  para formas farmacéuticas sólidas
- $30^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$  a humedad ambiente para todas las formas farmacéuticas

El tiempo de análisis de la muestra es: Inicial, 30, 60 y 90 días

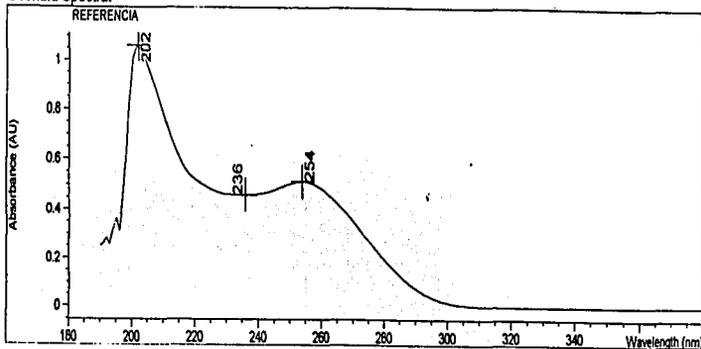
Las determinaciones que se realizan al medicamento son: descripción, valoración y prueba de hermeticidad.

**6. RESULTADOS****ANÁLISIS DE MATERIA PRIMA**

<b>Tabla 11. Resultados de la caracterización del <math>C_{17}H_{14}F_3N_3O_2S</math></b>		
<b>Determinación</b>	<b>Especificación</b>	<b>Resultado</b>
Descripción	Polvo blanco cristalino, inodoro	Cumple
Solubilidad	Fácilmente soluble en metanol, soluble en etanol, insoluble en agua	Cumple
Identidad U.V Exhibe un máximo a 254 nm	Exhibe máximos a la misma longitud de onda que una solución de referencia	Corresponde (ver espectro U.V)
Punto de Fusión	159° C - 161°C	159° C - 160°C
Residuos de Ignición	0.5% máximo	0.4%
Metales Pesados	No mas de 10 ppm	< de 10 ppm
Valoración	98.5% a 101.5% En B.S	98.8% B.S

Method file : CELECOX.M ( modified ) Last update: Date 5/15/2003 Time 1:35:03 PM  
 Information : IDENTIFICACION  
 Data File : C:\HPCHEM\1\DATA\CELEAL.SD Created : 7/31/01 12:04:50

## Overlaid Spectra:



#	Name	Peaks(nm)	Abs(AU)	Valleys(nm)	Abs(AU)
1	REFERENCIA	202.0	1.06120	236.0	0.46115
1		254.0	0.51317	***	***

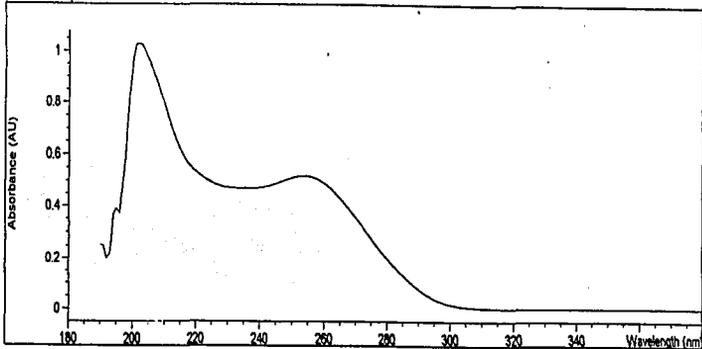
Report generated by : QFB ALICIA RANGEL

Signature: .....

Figura. 6 Espectro U.V del  $C_{17}H_{14}F_3N_2O_5$  ( Referencia )

Method file : CELECOX.M ( modified ) Last update: Date 7/31/2001 Time 11:49:48 AM  
Information : Default Method  
Data File : <untitled>

Overlaid Spectra:



#	Name	Abs<254nm>
1		0.51958

Report generated by : QFBTLD

Signature: .....

Figura. 7 Espectro U.V del  $C_{17}H_{14}F_3N_2O_5S$  ( muestra)

Los resultados de la caracterización reológica del  $C_{17}H_{14}F_3N_3O_2S$  se muestran en la siguiente tabla, siendo el promedio de las tres determinaciones realizadas:

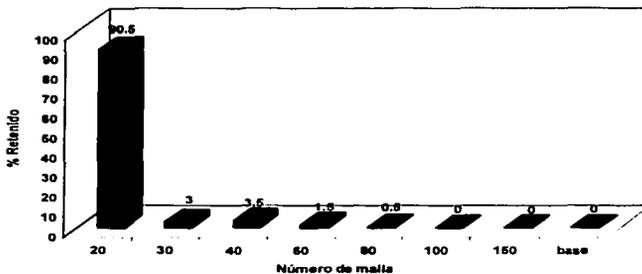
**Tabla 12. Propiedades reológicas del  $C_{17}H_{14}F_3N_3O_2S$**

Determinación	Resultado
Densidad aparente	0.816 g/ml
Densidad compactada	0.227 g/ml
Índice de Carr	18.06 %
Velocidad de flujo	No presenta flujo
Angulo de reposo	No se determina

**Tabla 13. Distribución del tamaño de partícula del  $C_{17}H_{14}F_3N_3O_2S$**

Número de malla	% Retenido
20	90.5
30	3.0
40	3.5
60	1.5
80	0.5
100	0.0
150	0.0

Figura 8. Distribución del tamaño de partícula



Los resultados obtenidos en el estudio de estabilidad del activo se muestran en la siguiente tabla:

Tabla 14. Estabilidad del $C_{17}H_{14}F_3N_3O_2S$		
Condición	Degradación	
	Física	Química
Luz solar a temperatura ambiente	Sin Cambio	Sin Cambio
65°C	Sin Cambio	Sin Cambio

Tabla 15. Degradación del  $C_{17}H_{14}F_3N_3O_2S$ 

Condición	Degradación	
	Física	Química
NaOH 2N a 65°C	Sin Cambio	Sin Cambio
HCl 2N a 65°C	Sin Cambio	Sin Cambio
H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> al 30% a temperatura ambiente	Sin Cambio	Sin Cambio
Humedad a 65°C	Sin Cambio	Sin Cambio

Tabla 16. Compatibilidad del  $C_{17}H_{14}F_3N_3O_2S$ -excipientes

Excipiente	Degradación	
	Física	Química
Fosfato dibásico de calcio	--	--
Avicel PH 102	--	--
Avicel PH 200	--	--
Lactosa supertab	+	+
Estearato de Magnesio	--	--
PVP K30	--	--
Prosolv 90	--	--
Dióxido de silicio coloidal	--	--
Almidón de Maíz	--	--
Croscarmelosa Sódica	--	--
Primogel	--	--
Crospovidona	--	--
Acido Esteárico	--	--
Lactosa monohidratada	+	+

-- Sin degradación  
 + Con degradación

**Estudios de Formulación**

Al término de las formulaciones propuestas en la tabla 10 se llevo a cabo la caracterización reológica, obteniéndose los siguientes resultados:

**Tabla 17. Caracterización reológica de las formulaciones tentativas**

Prueba	Formulaciones				
	1	2	3	4	5
Velocidad de flujo	-	-	-	-	-
Angulo de reposo	*	*	*	*	*
Densidad aparente	*	*	*	*	*
Densidad compactada	*	*	*	*	*
Índice de Carr	*	*	*	*	*

\* No se determinó

- Negativo

**Optimización**

**Tabla 18. Caracterización reológica a diluentes**

Determinación	Diluyente			
	Avicel PH 200	Prosolv 90	Avicel PH 102	Fosfato dibásico de Calcio
Densidad aparente (g/ml)	0.41	0.38	0.31	0.36
Densidad compactada (g/ml)	0.45	0.42	0.41	0.42
Índice de Carr (%)	9.86	10.11	23.68	14.89
Velocidad de flujo (g/s)	8.26	14.55	*	7.21
Ángulo de reposo	19.2	28.7	*	22.95

\* No se determinó

Tabla 19. Propiedades reológicas de las formulaciones optimizadas

Prueba	Formula	
	6	7
Densidad aparente (g/ml)	0.46	0.74
Densidad compactada (g/ml)	0.51	0.82
Índice de Carr (%)	9.98	9.56
Velocidad de flujo (g/s)	3.38	4.96
Angulo de reposo	20.2	20.8

De acuerdo a los resultados obtenidos las formulación final para el  $C_{17}H_{14}F_3N_3O_2S$  se muestra en la siguiente tabla:

Tabla 20. Formulación Final	
Componente	%
$C_{17}H_{14}F_3N_3O_2S$	40
Fosfato dibásico de calcio	55
Croscarmelosa Sódica	2
P.V.P	2
Estearato de Magnesio	1

## Estabilidad

Los resultados obtenidos en el estudio de estabilidad acelerada realizado en 3 lotes piloto se muestra en las siguientes Tabla:

**Tabla 21. Resultados de condiciones de estudio Iniciales**

DETERMINACIÓN	LOTE 1	LOTE 2	LOTE 3
Descripción: cápsulas de gelatina dura del No.3(tapa azul y cuerpo naranja) conteniendo un gránulo blanco, homogéneo, libre de partículas y material extraño	CUMPLE	CUMPLE	CUMPLE
Valoración 90.0-110.0%	103.66%	101.75%	104.51%
Hermeticidad 0 cápsulas en 10 Blisters	0 cápsulas en 10 Blisters	0 cápsulas en 10 Blisters	0 cápsulas en 10 Blisters

Los resultados obtenidos en los tres lotes piloto sometidos a  $30^{\circ}\text{C} \pm 2$  Humedad ambiente se muestran en la Tabla 22.

**Tabla 22. Resultados de condiciones de estudio a  $30^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$  Humedad ambiente**

DETERMINACIÓN	LOTE 1			LOTE 2			LOTE 3		
	1 MES	2 MES	3 MES	1 MES	2 MES	3 MES	1 MES	2 MES	3 MES
Descripción: cápsulas de gelatina dura del No.3(tapa azul y cuerpo naranja) conteniendo un gránulo blanco, homogéneo, libre de partículas y material extraño	CUMPLE								
Valoración 90,0-110,0%	102,49 %	98,67 %	104,89 %	102,73 %	101,52 %	104,18 %	103,25 %	102,35 %	101,82 %
Hermeticidad 0 cápsulas en 10 Blisters	0 cápsulas en 10 Blisters								

Los resultados obtenidos en los tres lotes piloto sometidos a  $40^{\circ}C \pm 2^{\circ}C$  con 75% de HR  $\pm$  5% se muestran en la Tabla 23.

**Tabla 23. Resultados de condiciones de estudio a  $40^{\circ}C \pm 2^{\circ}C$  con 75% de HR  $\pm$  5%**

DETERMINACIÓN	LOTE 1			LOTE 2			LOTE 3		
	1 MES	2 MES	3 MES	1 MES	2 MES	3 MES	1 MES	2 MES	3 MES
Descripción: cápsulas de gelatina dura del No.3(tapa azul y cuerpo naranja) conteniendo un gránulo blanco, homogéneo, libre de partículas y material extraño	CUMPLE								
Valoración 90.0-110.0%	103.66 %	103.21 %	104.13 %	98.99 %	102.19 %	103.00 %	101.76 %	101.19 %	100.90 %
Hermeticidad 0 cápsulas en 10 Blisters	0 cápsulas en 10 Blisters	0 cápsulas en 10 Blisters	0 cápsulas en 10 Blisters	0 cápsulas en 10 Blisters	0 cápsulas en 10 Blisters	0 cápsulas en 10 Blisters	0 cápsulas en 10 Blisters	0 cápsulas en 10 Blisters	0 cápsulas en 10 Blisters

## 7. ANÁLISIS DE RESULTADOS

En la etapa de análisis del principio activo, se demostró a través de las distintas pruebas efectuadas que éste cumple con las especificaciones de calidad establecidas por lo que se considera aprobado para su uso en los estudios posteriores, así como la fabricación de las cápsulas de  $C_{17}H_{14}F_3N_3O_2S$ .

De acuerdo con los resultados obtenidos en la caracterización reológica del activo, se observa que el polvo no presenta flujo por lo tanto no se determinó el ángulo de reposo, al llevar a cabo la distribución de tamaño de partícula se observó que existe adherencia del polvo a las mallas, además, que el 90.5% del polvo se concentra en la malla # 20, es decir que el flujo de un polvo no solo estará determinado por el tamaño de partícula, sino se debe considerar la forma del cristal, y el % de humedad que este presente; es por estos motivos que se hace necesaria la adición de excipientes que mejoren las características reológicas del activo ya que independientemente de la forma farmacéutica que se desarrolle, siempre se maneja el polvo en alguna etapa de la producción y es necesario contar con un polvo que fluya bien, así no se tendrán problemas en el mezclado, debido a una falta de homogenización en el mismo, se deslizará fácilmente en la tolva y con ello será más fácil su manejo.

Al llevar a cabo las pruebas de degradación (evaluadas visualmente por cromatografía en capa fina)  $C_{17}H_{14}F_3N_3O_2S$  se muestra estable bajo las condiciones de humedad, temperatura, condiciones ácidas, básicas y en presencia de agentes oxidantes. Con estos resultados podemos determinar bajo qué condiciones de fabricación se puede trabajar, así como las condiciones de almacenaje del medicamento para que este no se degrade, ni cambie con el paso del tiempo.

En los estudios de compatibilidad del  $C_{17}H_{14}F_3N_3O_2S$  con los excipientes propuestos en la tabla 7 evaluados por cromatografía en capa fina, se observa una mancha ajena a la del activo, presente en la placa realizada, en la mezcla del activo con la lactosa supertab y monohidratada, motivo por el que se descartan para ser empleadas en la formulación y solo se seleccionan los excipientes que no presentan incompatibilidad.

Se llevo a cabo el diseño de 5 formulaciones, en las cuales se varió el diluyente, deslizante y lubricante con la finalidad de obtener un polvo que presentara un flujo dentro de lo indicado en la tabla 6 evaluando los parámetros que se muestran, pero en las formulaciones realizadas no se observa flujo y por lo consiguiente es imposible evaluar el ángulo de reposo, al observar estos resultados se decidió no determinar la densidad aparente, densidad compactada, así como el %C ya que para la forma farmacéutica que se desea es indispensable contar con un polvo que presente un flujo excelente ya que posteriormente será dosificado a través de una tolva.

Es por estos motivos que se decidió caracterizar reológicamente a 4 diluyentes, y con base en los resultados mostrados en la tabla 18 se eligieron 2: Avicel PH 200 y fosfato dibásico de calcio, ya que ambos presentan un excelente flujo, así mismo se decidió granular el activo ya que este se presenta en un 40% en la formulación y por sus características reológicas se observa que éste es el que impide el flujo.

Posteriormente y considerando los resultados obtenidos con anterioridad, se desarrollaron dos formulaciones que se muestra en la tabla 10, al término de las mismas se lleva a cabo la caracterización reológica del polvo, en la cual (tabla 19) se observa para ambos casos un flujo excelente así como el Índice de Carr.

Al llevar a cabo el dosificado del polvo de los lotes de la formulación 6 y 7 ambos de 30 g en las cápsulas del #3 se observa que el peso promedio de 10 cápsulas en la formulación 6 es de 152.3 g, mientras que el de la formulación 7 es de 256.5 g, es decir que el polvo de la formulación 6 ocupa un mayor volumen lo que representa una densidad aparente menor, es por ello que se decide tomar como fórmula final la No.7 ya que el reacomodo de sus partículas nos permite tener una densidad aparente mayor por lo tanto una mayor masa por volumen. Como se hace evidente en los resultados obtenidos en la caracterización reológica de cada formulación.

La fórmula final es sometida a Estudios de Estabilidad Acelerada utilizando como material de envase primario PVC, con estos estudios se demostró que no existe variación en la formulación de cápsulas de  $C_{17}H_{14}F_3N_3O_2S$ , no hay cambio físico. Los resultados de las valoraciones están dentro de los establecidos, en cuanto a la prueba de hermeticidad, no hay cápsulas húmedas.

En todos los parámetros se demostró estar dentro de las especificaciones, por lo cual se considera tener una formulación estable y sin interacciones físicas, químicas o con el envase seleccionado para su acondicionamiento.

## 8. CONCLUSIONES

Con base en los resultados obtenidos se concluye:

- El activo  $C_{17}H_{14}F_3N_3O_2S$  cumple con las especificaciones de calidad establecidas por lo que se puede emplear en la fabricación de cápsulas.
- El  $C_{17}H_{14}F_3N_3O_2S$  es un polvo que no presenta degradación por hidrólisis alcalina y ácida principalmente, además de no sufrir oxidación en presencia de  $H_2O_2$  lo cual facilita su manejo al llevar a cabo la fabricación.
- El  $C_{17}H_{14}F_3N_3O_2S$  presenta incompatibilidad con Lactosa.
- El  $C_{17}H_{14}F_3N_3O_2S$  no presenta incompatibilidad alguna con los excipientes seleccionados para su formulación.
- Los estudios de Formulación resultaron ser de gran ayuda, ya que se logró obtener una fórmula adecuada para la fabricación de  $C_{17}H_{14}F_3N_3O_2S$  en cápsulas de gelatina dura.
- Dado que el polvo no presentaba flujo, se recurrió a la granulación, lo cual facilitó el flujo de la formulación así como su dosificación.
- Los resultados del Estudio de Estabilidad Acelerada demuestran que las cápsulas del fármaco  $C_{17}H_{14}F_3N_3O_2S$  cumplen con las especificaciones de calidad preestablecidas y son estables química y físicamente.

**ESTA TESIS NO SALE  
DE LA BIBLIOTECA**

## 9. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Poott Fernando. Curso de Desarrollo Farmacéutico Agilent Technologies México, 2001, pp 1-10.
2. Villafuerte L. **Diseño de Medicamentos**. Publicado por :Cosnet-ENBC-IPN de México 1984, pp 1-5, 130-137, 239-242.
3. Pool J.W., Preformulación, Manual de FMC 1982
4. Secretaría de Salud, Norma Oficial Mexicana NOM 073-SSA1-1993, Estabilidad de Medicamentos.
5. Rueda Martín. Apuntes de Desarrollo Farmacéutico, Facultad de Química, 2001
6. Goodman J., Gilman G.A., **Las Bases Farmacológicas de la Terapéutica**, Novena Edición, Vol. 1, Mac Graw Hill Interamericana, 1999, pp 661-703.
7. Katzung B. **Farmacología Básica y Clínica**, Cuarta Edición, Editorial Manual Moderno, México 1991, pp 438-442
8. Cartensen J.T, **Preformulation in Modern Pharmaceutics** , Editorial Marcel, New York 1990, pp 213-235.
9. Rosenstein E. **Diccionario de Especialidades Farmacéuticas**, PLM, México 2001, pp 358-359
10. [www. C<sub>17</sub>H<sub>14</sub>F<sub>3</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>S.com/spanish/us\\_prescribing\\_info.asp](http://www.C17H14F3N3O2S.com/spanish/us_prescribing_info.asp)
11. [www. C<sub>17</sub>H<sub>14</sub>F<sub>3</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>S.com/spanish/ C<sub>17</sub>H<sub>14</sub>F<sub>3</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>S\\_facts.asp](http://www.C17H14F3N3O2S.com/spanish/C17H14F3N3O2S_facts.asp)
12. Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos, Séptima Edición, 2000
13. Helman J. **Farmacotecnia Teórica y Práctica** Tomo VI, Editorial Continental, Tercera Edición, México. 1982, pp 1663-1680
14. Lachman L. Liberman A.H., **The Theory and Practis of Industrial Farmacy**, Tercera Edición, Philadelphia USA. 1986 PP 315-329, 398-411

15. Genaro R.A., **Remington Vol. I y II, Farmacia**, Editorial Médica Panamericana, 17ª Edición, 1987, pp 2509-2516
16. Ridway K. **Hard Capsules Development and Technology**, Editado por: The Pharmaceutical Society of Great Britain, London. 1987. pp 13-26, 49-59.
17. Villafuerte L. **Productos Farmacéuticos Sólidos. Operaciones Unitarias Farmacéuticas**. Editado por ENCB-IPN, México 1998 Vol.1. pp. 65-72, 139-149.