

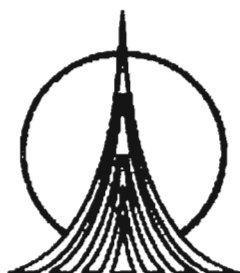


# UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES ZARAGOZA

ANÁLISIS DE ASPECTOS RELEVANTES DEL  
DESARROLLO DE FORMAS FARMACÉUTICAS  
SÓLIDAS VALIDABLES.

TESIS PROFESIONAL  
QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE:  
QUÍMICA FARMACÉUTICA BIÓLOGA  
P R E S E N T A :  
NORMA ANGÉLICA MARTÍNEZ GUADARRAMA



MÉXICO, D.F.

2005

0350553



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:**

**PRESIDENTE: Q.F.B. MAURO ARRIETA SÁNCHEZ**

**VOCAL: Q.F.B. MARTÍN RUEDA ESPINOSA**

**SECRETARIO: Q.F.B. FRANCISCO TOMÁS DELGADO CRUZ**

**SUPLENTE: Q.F.B. FRANCISCA ROBLES LÓPEZ**

**SUPLENTE: Q.F.B. MA. DE LOURDES CERVANTES MARTÍNEZ**

**LUGAR DONDE SE DESARROLLÓ EL TRABAJO EXPERIMENTAL :**

**CENTRO A.F. DE ESTUDIOS TECNOLÓGICOS S.A.**

**ÁREA DE TECNOLOGÍA FARMACÉUTICA FORMULACIONES**

*A mis padres:*

*Francisco y MaryCarmen*

*y mis hermanos:*

*Ignacio Gamaliel y Laura Annel*

*Reiterando que este logro es suyo.*

## **MI TRIBUTO.**

*¿Cómo yo podré darte las gracias? Oh, Señor, por tu gran amor que diste por mí en la cruz, las voces celestiales nunca expresarán mi gratitud, lo que yo soy y lo que espero ser, todo lo debo a ti.*

*¡¡¡ A DIOS sea la gloria !!! por lo que hizo por mí. Con su sangre me ha salvado, su poder me ha sanado, a DIOS sea la gloria por lo que hizo por mí.*

*Quiero vivir una vida que glorifique solo a ti y si ganare alguna fama, también al calvario la llevaré. Con su sangre me ha salvado, su poder me ha sanado, a DIOS sea la gloria por lo que hizo por mí.*

## **MI REGALO**

*No son muchos pero Dios los puso ahí, un poquito más cercanos, me los regaló a mí, para hacerme comprender un poco más el calibre del amor de mi Padre Celestial.*

*No son muchos, pero no los hay mejores en la tierra,  
Sin temor a los leones en la arena, sólo pendientes de que alguien me proteja, aunque el precio sea mayor,  
Son amigos, y no tengo que dar nombres o apellidos ...  
... porque ellos mismos ya se saben aludidos.*

*No son muchos pero Dios los puso ahí, extranjeros de otra talla, tan insólitos aquí, que me respetan y regañan a la vez, y me quieren como soy, aunque me conocen bien.  
Están cerca, no me es fácil engañarles, porque llevan mis heridas y miserias en su pecho, y jamás me echan en cara lo que han hecho, aún teniendo una razón,  
Son amigos, no hace falta dar sus nombres o apellidos ...  
... porque de sobra ellos se saben aludidos.*

*No son muchos pero Dios los puso ahí, peregrinos incansables, luchadores de marfil, forasteros con nostalgia del hogar, en sus frentes brilla el sol, en sus manos siempre hay pan ...  
... y en sus labios no hay engaño ni traición por que son sellos, y jamás he visto zánganos más bellos, ni me reído tanto como junto a ellos, aún en medio del dolor,  
Son amigos, y no quiero dar sus nombres ni apellidos ...  
... ellos lo saben y se dan por aludidos.*

*(M. Vidal)*

<b>Índice</b>	<b>Página</b>
<b>Introducción</b>	<b>1</b>
<b>Planteamiento del problema</b>	<b>3</b>
<b>Objetivos</b>	<b>5</b>
<b>Hipótesis</b>	<b>6</b>
<b>Metodología.</b>	<b>7</b>
<b>Capítulo 1. Validación de procesos.</b>	<b>9</b>
1.1. Tipos de validación	10
1.2. Relación con desarrollo	12
<b>Capítulo 2. Preformulación</b>	<b>14</b>
2.1. Tamaño y forma de partícula	16
2.2. Propiedades de flujo	27
2.3. Compactabilidad	30
2.4. Higroscopicidad	36
2.5. Polimorfismo y pseudopolimorfismo	39
<b>Capítulo 3. Formulación</b>	<b>43</b>
3.1. Selección de materiales	44
3.2. Selección de excipientes	48
3.3. Selección y diseño del proceso	50
3.4. Segregación	52
3.5. Caracterización de compactación	65
<b>Capítulo 4. Transferencia de Tecnología.</b>	<b>72</b>
4.1. Reporte de transferencia	75
4.2. Comentarios	98
<b>Capítulo 5. Reporte de desarrollo</b>	<b>99</b>

<b>Conclusiones</b>	101
Anexo 1. Informe de Preformulación.	1 – A1
Anexo 2. Informe de Formulación.	1 – A2
Anexo 3. Desarrollo de prueba de segregación.	1 – A3
<b>Bibliografía.</b>	
<b>Bibliografía complementaria.</b>	



## INTRODUCCIÓN.

La calidad de los productos se desarrolla a la par de los mismos a través del entendimiento de algunos factores como: la función terapéutica propuesta para el producto, la población a la que va dirigido, la ruta de administración, las características farmacológicas, farmacocinéticas, toxicológicas físicas y químicas del o los principios activos, así como el diseño del producto y el proceso de fabricación con el fin de comprender, a su vez, las diferentes relaciones que pudieran presentarse entre ellos y tomar las acciones necesarias para disminuir riesgos

La validación de procesos, es parte de los requerimientos de Buenas prácticas de fabricación para productos terminados, (21 CFR 210.100, .110); su objetivo es proveer la evidencia documentada que asegure que los productos son de calidad consistente y que el proceso es operado dentro de un estado de control, si durante el desarrollo se genera la documentación que sustente los resultados obtenidos, la validación es una confirmación del desempeño del proceso y las características del producto.

La información fundamental para la validación de un proceso, se obtiene a través de la colección y evaluación de datos comenzando desde la etapa de desarrollo hasta llegar a la etapa de producción, esto necesariamente incluye la calificación de equipos, instalaciones, personal, servicios, materias primas, y así mismo el producto, y es este último punto el que se pretende abordar en el presente trabajo, por lo que se considera de vital importancia generar la información más importante durante el desarrollo en sus diferentes etapas; una vez generada, es importante conjuntarla en un reporte de desarrollo que proporcione un conocimiento y entendimiento detallado del producto y de esta forma establecer las bases para asegurar que el producto es validable.

En el presente trabajo, se analizan algunos aspectos del desarrollo farmacéutico, que pueden tener impacto sobre la validación de los productos, específicamente, de formas farmacéuticas sólidas, la información se presenta en forma de texto, en el que se incluyen

aspectos teóricos, metodologías, resultados experimentales, análisis de resultados, conclusiones y comentarios y está ordenada en tres etapas generales del desarrollo:

- Preformulación,
- Formulación y
- Transferencia de Tecnología.

A través de dicho análisis se pretende sentar una base bien fundamentada para la validación de procesos.

## PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.

Más allá de ser un requerimiento legal, la validación de procesos forma parte de un sistema de aseguramiento de calidad en el que se plantea que un proceso se lleva a cabo consistentemente en un estado de control. Dicho control debe considerarse desde el desarrollo del producto, ya que es entonces cuando se seleccionan y caracterizan las materias primas, se diseña la fórmula y el proceso de fabricación llevando a cabo la identificación de variables de proceso, puntos críticos, la determinación de controles de proceso y el establecimiento de especificaciones.

Las características de funcionalidad de las materias primas pueden tener un efecto notable sobre el proceso de fabricación y la calidad del producto. Por esto, es muy importante que las propiedades físicas y de funcionalidad de los fármacos y excipientes sean caracterizadas, además de determinar el impacto de dichas variables debido a que pueden afectar el desempeño de la forma farmacéutica y el proceso de fabricación.

Además es importante diseñar el proceso de fabricación, establecer sus variables y límites de control, en algunas ocasiones un intervalo amplio para especificaciones puede ser aprobado, pero esto no tendrá impacto en un proceso que no se desempeña consistentemente.

Durante el desarrollo se debe generar y documentar aquella información que describa y soporte al proceso y al producto, dicha información es de suma importancia ya que es sabido que algunos problemas encontrados durante la validación pudieron evitarse contando con la información adecuada en las etapas de desarrollo. De igual forma, la implantación de metodologías que permitan caracterizar apropiadamente un producto evitará que se presenten problemas durante la validación del mismo.

En el desarrollo de formas farmacéuticas sólidas y principalmente aquellas de compresión directa es importante caracterizar a las materias primas y la formulación completa porque son parte de la información requerida para conocer más el comportamiento del producto, determinar controles si fueran necesarios y comparar el proceso a nivel desarrollo y a

escala industrial. (Por ejemplo: el flujo, la compresibilidad, la compactabilidad, la tendencia a la segregación). Toda esta información permitirá seleccionar la fórmula más conveniente además de establecer condiciones de manejo del producto así como evitar posibles problemas con el mismo.

Una visión de validación de procesos aplicada durante el desarrollo permite realizar ajustes precisos a la fórmula o proceso, por lo que desarrollar productos que sean validables permite prever problemas, establecer parámetros de calidad confiables, reducir tiempo y costos, con lo que se obtienen beneficios para las empresas.

**OBJETIVOS.**

**OBJETIVO GENERAL:** Plantear a través del análisis de algunas fases del desarrollo de formas farmacéuticas sólidas (Preformulación, Formulación, Transferencia de Tecnología) la información necesaria que impacte en el diseño para que los productos desarrollados en la Industria Farmacéutica sean validables

**OBJETIVOS ESPECÍFICOS:**

- Describir la importancia del desarrollo farmacéutico en el desarrollo de productos validables mediante el análisis de la información generada en las etapas del desarrollo de formas farmacéuticas sólidas y de su relación con la validación de procesos.
- Establecer los criterios para identificar los puntos críticos del proceso de fabricación y formulación
- Implementar la caracterización de propiedades de compresión de la fórmula desarrollada mediante el uso de un cuantificador de fuerza acoplado a la tableteadora.
- Implementar la evaluación de la segregación de mezclas de polvos usando un método estático y vibración para ser usada como criterio de selección de fórmulas.
- Evaluar los estudios de Transferencia de Tecnología como base de la Validación de procesos.
- Diseñar un reporte de desarrollo que contenga la información que soporte el desarrollo de un producto y establezca las bases para la validación del proceso.

## HIPÓTESIS

La generación, documentación y análisis de la información en cada etapa del desarrollo de formas farmacéuticas sólidas, así como el establecimiento de su relación con la validación permitirá obtener productos adecuadamente caracterizados y potencialmente validables.

## METODOLOGÍA

En este documento, los productos con los que se realizaron las diferentes evaluaciones, serán nombrados primero por la acción terapéutica del o los activos y luego por la forma farmacéutica; a continuación, se presenta una lista de codificación de cómo se nombrará a los productos y sus activos:

<b><i>Producto</i></b>	<b><i>Clave para nombrar el producto</i></b>	<b><i>Clave para nombrar los activos.</i></b>
Antibiótico comprimidos	$\alpha$ comprimidos	$\alpha$ I
Mucolítico comprimidos	$\beta$ comprimidos	$\beta$ I
Analgésico, Antihistamínico, Anticongestionante comprimidos	$\gamma$ comprimidos	$\gamma$ I, $\gamma$ II, $\gamma$ III.
Dopaminérgico cápsulas	$\chi$ cápsulas	$\chi$ I
Antihemético comprimidos	$\omega$ comprimidos	$\omega$ I

Se realizó el análisis de la información generada durante las etapas de preformulación y formulación para los productos  $\alpha$  comprimidos,  $\beta$  comprimidos,  $\gamma$  comprimidos, determinando para cada uno aquella que pudiera ser clave durante la validación, se propusieron estudios complementarios y se propuso un formato para la elaboración de un informe en cada etapa mencionada.

Como parte de los estudios de formulación se implementó una prueba para la evaluación de la tendencia a segregación de mezclas de polvos en condiciones estáticas y mediante la simulación de condiciones extremas de movimiento, tomando como referencia una mezcla de

polvos de la que se tienen antecedentes de que segrega y una mezcla de polvos que no segrega; la evaluación se realizó para los productos  $\beta$  comprimidos y  $\gamma$  comprimidos.

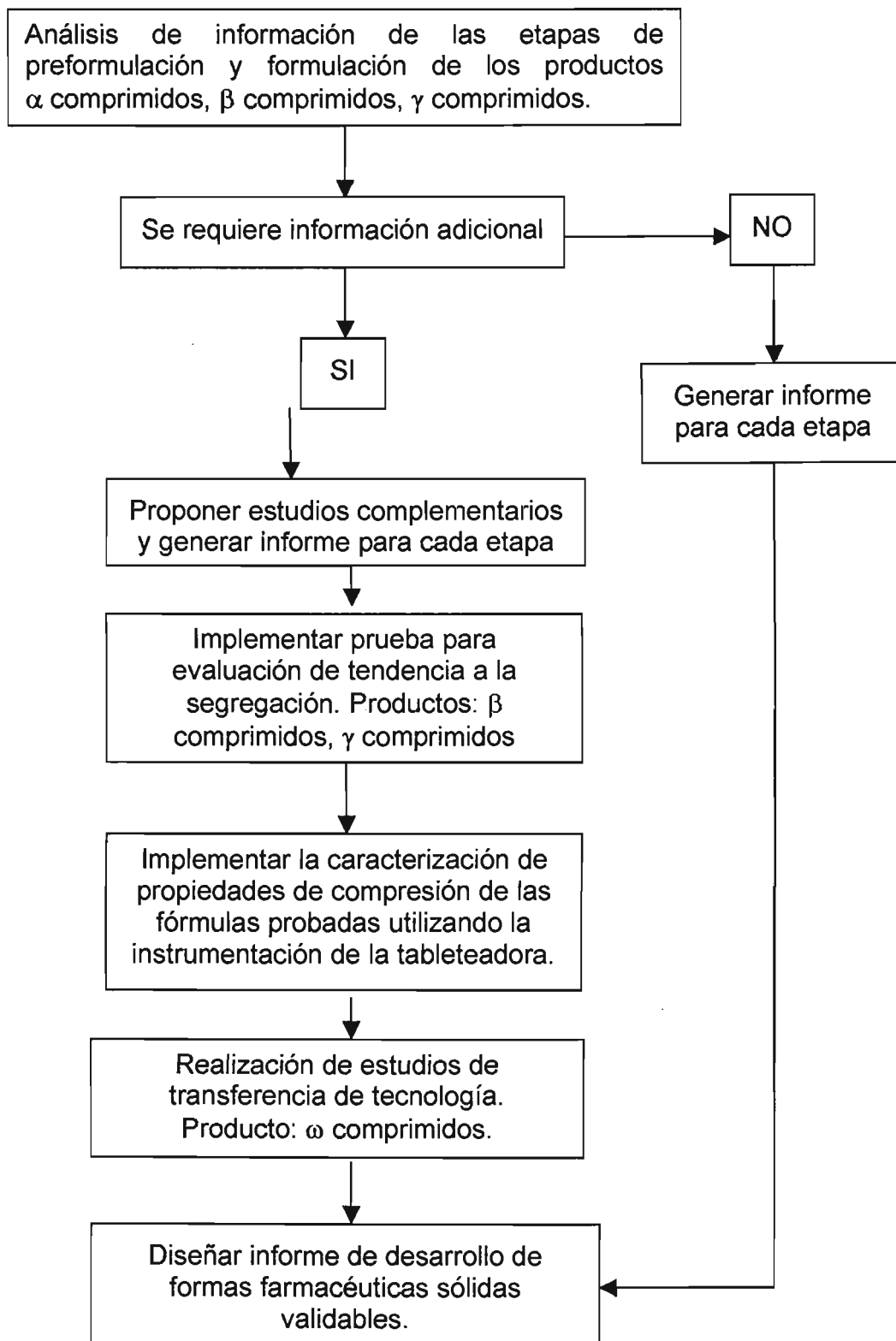
Así mismo, se implementó la caracterización de las propiedades de compresión para estos productos utilizando un cuantificador de fuerzas acoplado a una tableteadora.

Se realizaron los estudios de transferencia de tecnología para el productos  $\omega$  comprimidos tomando en cuenta la información generada en las etapas anteriores, como son los puntos críticos considerados en el desarrollo de la fórmula y del proceso; así mismo, se realizó la comparación del comportamiento de dicho producto a nivel laboratorio, piloto e industrial y se propuso un formato de informe de esta etapa.

Finalmente, se diseñó un informe de desarrollo considerando la información en cada etapa que pueda impactar la validación



**DIAGRAMA DE FLUJO DE METODOLOGÍA DEL ANÁLISIS, GENERACIÓN Y DOCUMENTACIÓN DE INFORMACIÓN RELEVANTE PARA EL DESARROLLO DE FORMAS FARMACÉUTICAS SÓLIDAS VALIDABLES.**



## CAPITULO 1. VALIDACIÓN DE PROCESOS (Terminología).

### VALIDACIÓN DE PROCESOS.

La validación de procesos es "el establecimiento de evidencia documentada el cual provee un alto grado de confianza de que un proceso específico producirá consistentemente un producto que cumpla sus especificaciones predeterminadas y características de calidad" (1) Esta definición puede dividirse en tres componentes:

- ⇒ Evidencia documentada: La cual incluye experimentos, datos y resultados analíticos que soporten la fórmula maestra, especificaciones y archivos del proceso de fabricación.
- ⇒ Reproducibilidad: Varios lotes deben ser fabricados para demostrar reproducibilidad, se requieren al menos tres lotes.
- ⇒ Especificaciones predeterminadas: Los controles en proceso y especificaciones del producto deben ser establecidas durante el desarrollo del producto y del proceso. (1)

La calidad del producto debe ser definida tan pronto como sea posible durante el desarrollo llevando a cabo la identificación y caracterización de materias primas, identificación de variables de proceso, calificación de instalaciones y equipo además de los estudios de escalamiento y transferencia. (2)

#### 1.1. TIPOS DE VALIDACIÓN.

**VALIDACIÓN PROSPECTIVA.-** Se le considera como parte integral de un programa cuidadosamente planeado y lógico del desarrollo de un producto o proceso. Un programa

efectivo de validación prospectiva deberá estar apoyado por una documentación extensa generada desde el desarrollo del producto hasta la producción industrial, obteniendo el historial del producto de manera completa; dicha documentación es llamada documentación maestra, la cual cuenta con reportes, procedimientos, protocolos, especificaciones, métodos analíticos y algunos otros documentos pertenecientes a la fabricación, los cuales pueden fundamentar los aspectos del proceso del producto. (3)

La validación prospectiva es conducida antes de la distribución de un nuevo producto, incluye aquellas consideraciones antes de que un nuevo producto sea introducido o cuando hay un cambio en el proceso de fabricación el cual puede afectar las características del producto, así como uniformidad e identidad. (1)

Los siguientes son considerados elementos clave de la validación prospectiva:

- Equipo y proceso. Estos deben ser diseñados o seleccionados de manera que las especificaciones del producto sean obtenidas consistentemente. Esto debe ser realizado con la participación de todos los grupos a los que concierne asegurar la calidad del producto, por ejemplo: Ingeniería, producción y aseguramiento de calidad.
- Sistema para asegurar revalidación oportuna. Debe haber un sistema de calidad el cual pida revalidación cada vez que haya cambios en el empaque, formulación equipo o proceso el cual pueda impactar sobre la efectividad o características del producto. Es más, cuando se realizan cambios de proveedor, ya que puede haber potencialmente efectos adversos en las características de las materias primas. La determinación de diferencias adversas en materias primas indica una necesidad de revalidar el proceso.
- Documentación. Es esencial que el programa de validación esté documentado y sea mantenido apropiadamente. El paquete completo será referido como archivo maestro contendrá el progreso del producto hasta que se comienza a producir a nivel comercial, proveyendo una historia del producto tan completa como sea posible; consistirá de reportes, procedimientos, protocolos, especificaciones, métodos

analíticos y cualquier otro documento referente a la formulación y al proceso, además, se pueden incluir referencias cruzadas. El archivo maestro debe contener toda la información que fue generada durante el desarrollo del producto que sea relevante para la validación de un proceso.

**VALIDACIÓN RETROSPECTIVA.-** Es el estudio de productos que han sido fabricados por un tiempo considerable por un proceso bien establecido usando los datos generados rutinariamente. Depende de un registro adecuado de datos históricos de los procesos tales como tiempos, equipos, especificaciones.

Para que un producto sea considerado para validarse retrospectivamente debe tener un proceso relativamente estable y que ha permanecido sin cambios. El número ideal de lotes requeridos para el estudio es aquél que permita observar todas las variables de proceso. (1)

El segundo paso en la selección de un producto es saber si un cambio fue implementado durante los últimos veinte lotes. El hecho de que haya ocurrido un cambio no descalifica automáticamente al producto para ser validado retrospectivamente. Cualquiera de los siguientes cambios al método de fabricación y su control debe ser completamente investigado antes de tomar cualquier decisión para validar retrospectivamente:

- Cambios en la formulación
- Introducción de un nuevo equipo no equivalente al utilizado anteriormente.
- Cambios en los métodos de prueba
- Cambios en el método de fabricación. (1)

## 1.2. RELACIÓN CON DESARROLLO.

Esencialmente la validación demuestra que un proceso se lleva a cabo de forma controlada. Dicho control, se cimienta durante el desarrollo del producto; parte de este cimiento son sus especificaciones, las cuales deben ser definidas durante la etapa de desarrollo e

investigación, con base en las características físicas, químicas y de funcionalidad de los materiales usados y los productos a desarrollar.

Al fabricar, se debe evaluar todos los factores que pueden afectar al producto desde su diseño, dichos factores cambian de producto a producto y tecnologías de fabricación y debe incluir por ejemplo: manejo de sistemas críticos, controles ambientales, funcionamiento del equipo, controles durante el proceso, variables de proceso. (2)

Un proceso no puede ser validado si no ha sido descrito, o si la descripción es incompleta o si el equipo a utilizar no está calificado. (2)

La documentación de cambios hecha durante el desarrollo provee trazabilidad, la cual puede ser usada posteriormente, durante la validación del producto y el proceso.

En los siguientes capítulos, se analizan, de manera más amplia, algunos de los aspectos aquí mencionados, como factores importantes que pueden afectar la validación de un producto si no se tiene un control adecuado de los mismos desde cada una de las etapas del desarrollo del mismo.

## CAPITULO 2. PREFORMULACIÓN.

Los estudios de preformulación pueden definirse como aquellos que preceden al establecimiento de la fórmula final y de las instrucciones de trabajo para la fabricación del producto, así como al establecimiento de los estándares de calidad. (4)

Los objetivos de la preformulación son:

- Establecer los parámetros fisicoquímicos necesarios para un fármaco nuevo.
- Establecer su perfil cinético o farmacocinética.
- Determinar sus características físicas.
- Establecer su compatibilidad con los excipientes más comunes. (4)

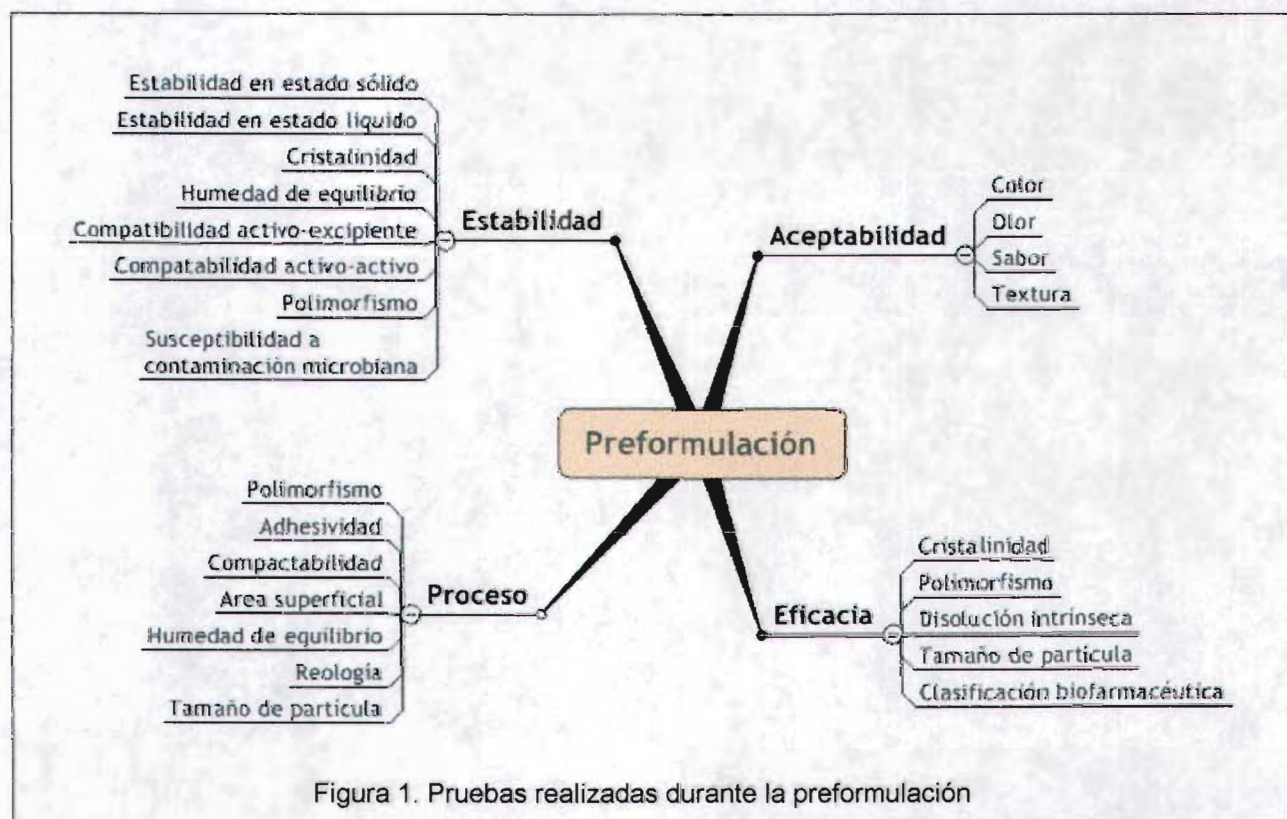
Los estudios de preformulación, constituyen una opción para revisar, por adelantado, las características de los fármacos que pudieran ser causa de problemas durante el desarrollo de una forma de dosificación, con el propósito de prevenir una inversión inefectiva de tiempo y esfuerzo (4), sin embargo, los estudios de preformulación que aquí se tratan, están enfocados a fármacos conocidos con el fin de desarrollar productos genéricos; por lo que resulta conveniente revisar la información existente y diseñar los estudios para generar datos pertinentes de las propiedades físicas y químicas del fármaco y los excipientes, así identificar los más adecuados para ser usados en la fórmula.

La experiencia demuestra que la calidad física de las materias primas puede producir un impacto significativo sobre la disponibilidad y efecto clínico del medicamento. Por esto, es adecuado que las propiedades físicas de un fármaco sean caracterizadas, que el impacto de dichas propiedades sea determinado y que especificaciones referentes a materias primas y producto a granel sean establecidas. (5)

La necesidad de caracterización física es esencial para el apropiado uso de excipientes en formulaciones por que éstos son elegidos primeramente por sus cualidades físicas, además de que es posible identificar diferencias entre materiales fabricados en diferente lugar y fabricante. (6)

Durante las primeras etapas de desarrollo, es conveniente que cada lote de principio activo, excipientes y mezclas formuladas sean caracterizados tan completamente como sea posible.

De manera general, las pruebas que comúnmente se realizan en un estudio de preformulación, están enfocadas a caracterizar propiedades de los activos y excipientes que impacten aspectos como: Estabilidad Química, Estabilidad Física, Fabricabilidad del Producto, Eficacia del Producto y la Aceptabilidad por el paciente. (figura 1)



De entre todas estas pruebas, se seleccionaron algunas que se considera podrían tener un mayor impacto en la validación del producto y aquellas de las que en el caso específico de los productos aquí analizados, se requirió información adicional.

## 2.1. TAMAÑO Y FORMA DE PARTÍCULA.

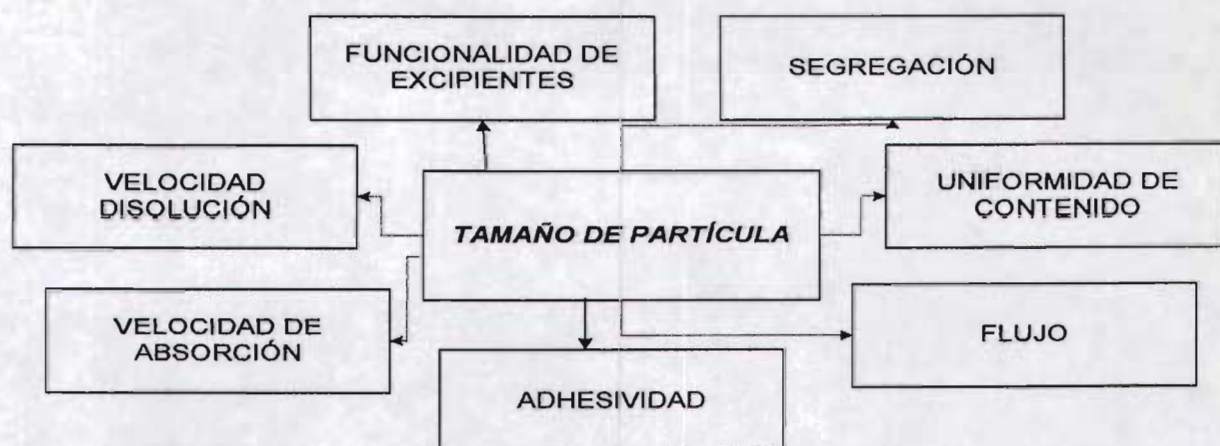


Figura 2. Efectos del tamaño de partícula sobre propiedades de los fármacos

Como se muestra en la figura No. 2, varias propiedades de los fármacos son afectadas por su tamaño de partícula y su forma, el efecto no es solo en las propiedades físicas sino también, en algunas instancias, sobre su comportamiento biofarmacéutico, así mismo, la distribución de tamaño de partícula puede afectar la uniformidad de flujo, uniformidad de peso, presión, variabilidad en la lubricación; del mismo modo, la forma de las partículas afectan aspectos como flujo, cohesión entre partículas, formación de aglomerados, etc. (6)

La distribución de tamaño de partícula tiene utilidad para determinar la posible compatibilidad de las partículas de diferentes excipientes, para ser mezclados como polvos, para determinar la posible eficiencia de los lubricantes, la posible disolución de principios activos, las posibilidades de flujo de los polvos, etc.

El tamaño de partícula de los materiales ha sido considerado siempre como un factor importante en la compactación de los mismos, sin embargo, no es posible establecer en términos generales, la dirección ni la intensidad del efecto que el tamaño de partícula tiene por ejemplo, sobre la dureza de las tabletas. (7)



La porosidad y el área de superficie afectan durante el proceso, si se utiliza un lubricante, ya que habrá variabilidad en la lubricación, las propiedades del producto afectadas podrían ser: dureza, desintegración, disolución. (8)

La selección apropiada del tamaño de partícula en el desarrollo de formas farmacéuticas sólidas es muy importante, ya que éste, puede elegirse dependiendo del proceso que se requiera utilizar para la fabricación del producto, la dosis que desee administrarse y el porcentaje del total de la fórmula que represente el activo, ya que esto último puede tener influencia sobre algunas características del producto, como se mencionó anteriormente.

Experimentalmente se realizó la determinación de la distribución de tamaño de partícula para diferentes activos, los métodos utilizados para la determinación fueron:

- *Microscopía óptica*, la cual puede ser utilizada para partículas en un rango de tamaño entre 0.5 a 100 micras, El límite inferior está dado por el poder de resolución del microscopio, el límite superior está determinado por el incremento en la dificultad de caracterizar partículas más grandes.(9) Para la determinación del tamaño de partícula, se midió el diámetro de Feret, el cual es la distancia entre líneas paralelas imaginarias tangentes a una partícula orientada al azar y perpendicular a la escala ocular (figura 3), para la caracterización de la forma, de la partícula y el grado de asociación de las partículas, se tomaron en cuenta las siguientes consideraciones generales:
  - Forma de partícula
  - Asociación de partículas:
    - Laminar: De varias laminillas
    - Agregado: Masa o partículas adheridas
    - Aglomerado: Partículas pegadas o fusionadas.
    - Conglomerado: Mezcla de dos o más tipos de partículas.
    - Grupos radiales: Partículas cubiertas con partículas pequeñas.
  - Condición de partículas:
    - Bordes: angular, redondeado, liso, fracturado, afilado.

- Color, transparente, opaco, traslúcido
- Defectos: Oclusiones, inclusiones
- Agrietado: grietas parciales o fisuras.
- Liso: Sin irregularidades
- Aspero: Desigual, con irregularidades
- Picado: pequeñas hendiduras.

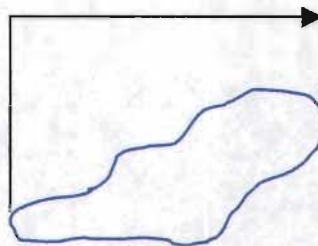


Figura 3. Diámetro de Feret

- *Tamizado.* Utilizado para partículas mayores a 75 micras, aunque puede ser utilizado para polvos con partículas de menor tamaño, siempre y cuando, el método pueda ser validado. Es un método en el que los polvos son clasificados solo con base al tamaño de partícula y en la mayoría de los casos el análisis es realizado en seco como es el caso, de las muestras aquí examinadas. (10)

Para el producto  $\beta$  comprimidos, fue importante la caracterización de la distribución del tamaño de partícula así como la forma, ya que se requirió desarrollar una fórmula por compresión directa con una dosis menor de 50 mg por comprimido (30%); el tamaño y la forma de la partícula puede influir en la uniformidad y estabilidad de la mezcla obtenida, además de que para la definición de las especificaciones de los materiales, es conveniente caracterizar al menos tres lotes y es recomendable también evaluar más de un proveedor, para este caso, se caracterizaron ocho lotes de un solo proveedor y también se realizó la elección del método más apropiado para la caracterización de los mismos.

**Tabla 1. Resultados de caracterización de la distribución de tamaño de partícula por el método de microscopio de diferentes lotes de  $\beta$  I materia prima.**

	Lote: A	Lote: B	Lote: C	Lote: D	
Intervalo $\mu\text{m}$	%	%	%	%	
1 a 10	51.80	50.65	74.92	70.53	
11 a 20	25.76	23.86	14.86	15.90	
21 a 30	13.30	11.76	6.19	5.30	
31 a 40	6.09	6.54	1.24	2.97	
> 40	3.05	7.19	2.79	5.30	
	Lote: E	Lote: F	Lote: G		
Intervalo $\mu\text{m}$	%	Intervalo $\mu\text{m}$	%	Intervalo $\mu\text{m}$	%
1 a 10	78.30	1 a 20	35.73	1 a 5	70.30
11 a 20	14.30	21 a 40	42.29	6 a 10	15.00
21 a 30	3.33	41 a 60	13.77	11 a 20	12.30
>30	4.00	61 a 80	4.26	21 a 30	1.00
		81 a 100	3.93	31 a 40	1.00
				> 41	0.30

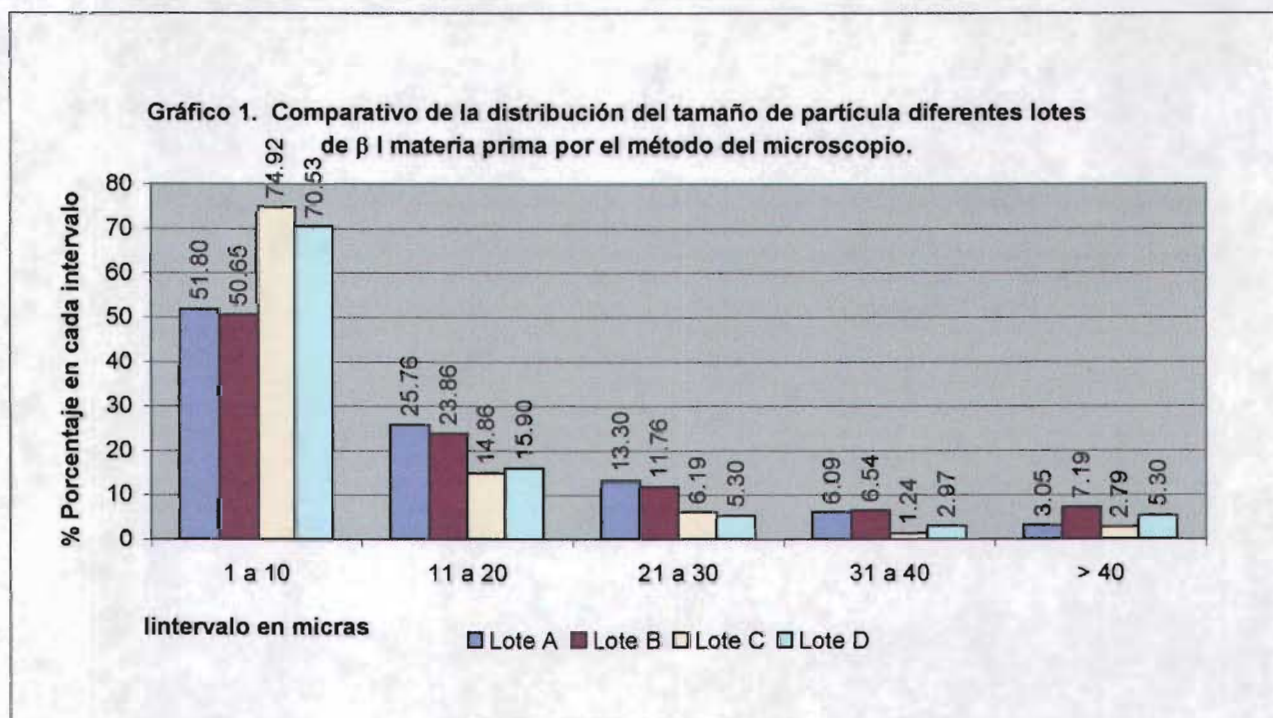


Gráfico 2. Distribución de tamaño de partícula  $\beta$  I materia prima Lote E

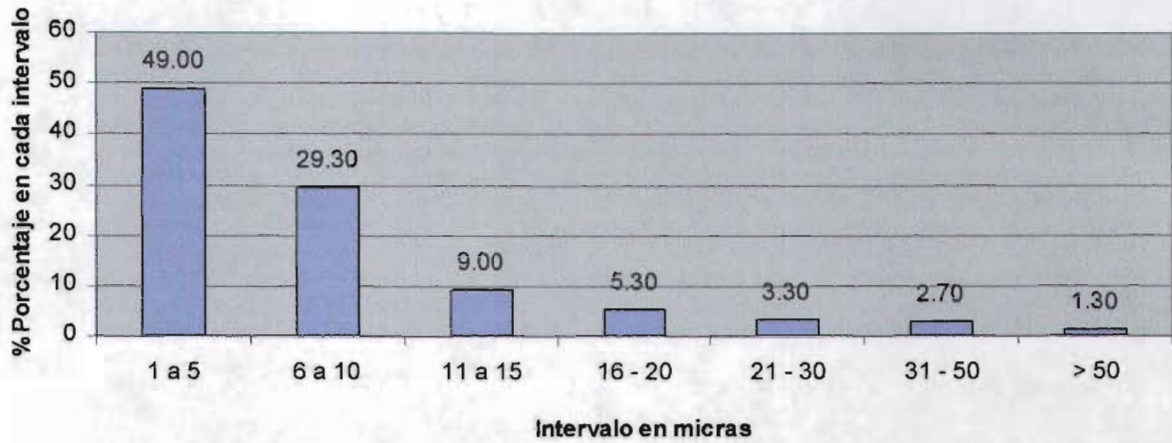
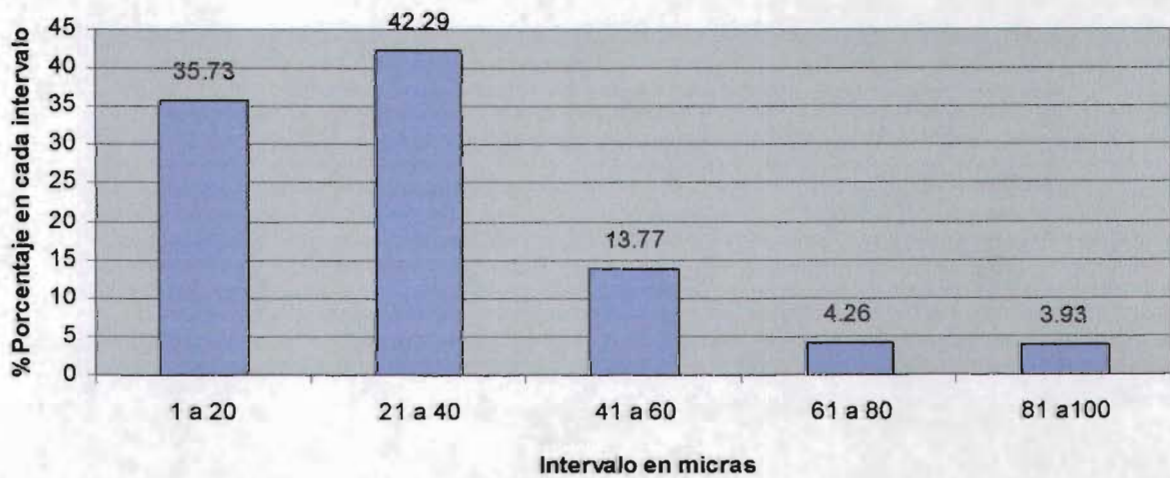
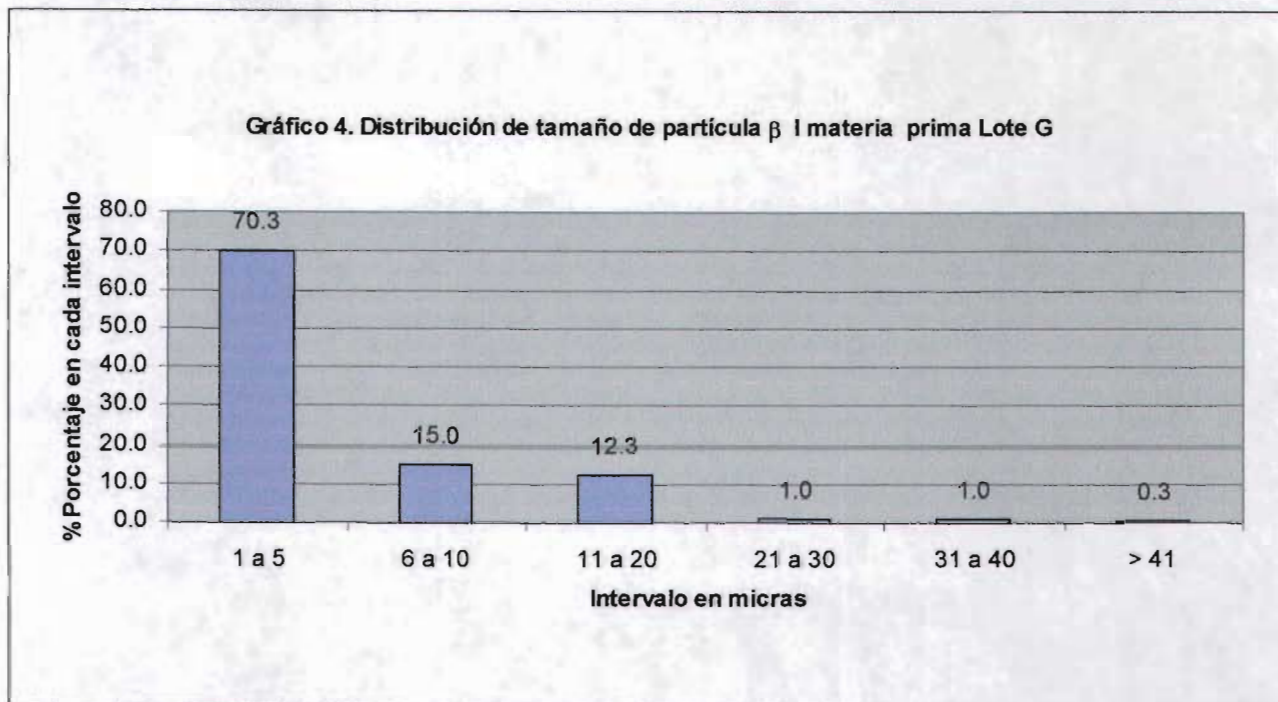


Gráfico 3. Distribución tamaño de partícula  $\beta$  I materia prima Lote F





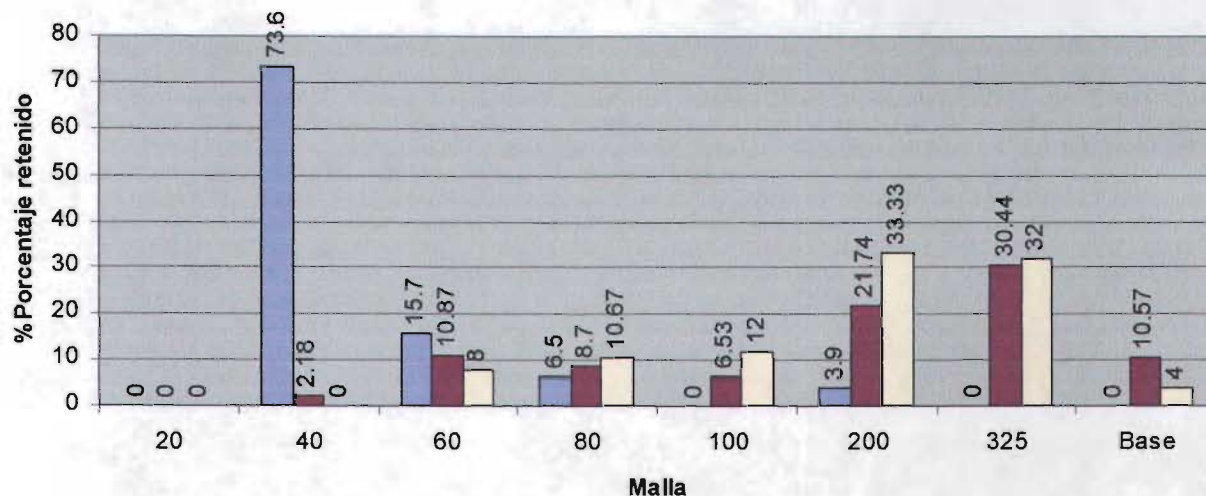
Es importante observar que para la mayoría de los lotes analizados, el mayor porcentaje de partículas se encontró en el intervalo de 1 a 10 micras, excepto para el lote F que presentó un porcentaje mayor en el intervalo de 21 a 40 micras; es importante resaltar que durante la caracterización es conveniente, estandarizar los intervalos a determinar para tener una verdadera posibilidad de comparación entre lotes.

De manera general, la selección del método para la determinación de tamaño de partícula es importante, se determinó la distribución de tamaño de partícula por el método de tamizado para  $\beta$  I materia prima lote A, observándose, que no existe reproducibilidad entre las determinaciones para el mismo lote.

**Tabla 2. Distribución de tamaño de partícula por el método de tamices  $\beta$  I materia prima**

Lote	Malla / porcentaje retenido.							
	20	40	60	80	100	200	325	Base
A	0	73.6	15.7	6.5	0	3.9	0	0
	0	2.18	10.87	8.70	6.53	21.74	30.44	10.57
	0	0	8.00	10.67	12.00	33.33	32.00	4.00

Gráfico 5. Distribución de tamaño de partícula por tamices,  $\beta$  I materia prima , Lote A



Una vez habiendo determinado que el mayor porcentaje de partículas fue menor de 30 micras, y que no hay reproducibilidad por el método de tamices, el método de elección fue el de microscopio, es importante hacer notar que el método por tamizado puede verse afectado si la materia prima analizada produce cargas, absorbe humedad, para lo cual, se cuenta con alternativas como incluir un aditivo que evite la formación de cargas, realizar la determinación con humedad controlada o utilizar métodos húmedos, pero para este caso, se decidió continuar las evaluaciones con el de microscopio.

En casos donde se observan diferencias en las distribuciones de tamaño de partícula, es importante evaluar si el comportamiento del producto es afectado por las mismas y definir una especificación, de manera tal, que pueda asegurarse que los posibles proveedores de la materia prima cumplan la especificación establecida y que se tendrá disponible materia prima para la fabricación del producto.

Se realizó la caracterización de la forma de partícula de dos lotes de  $\beta$  materia prima, encontrando cristales de borde irregular y superficie lisa, tendiente a formar aglomerados y conglomerados.

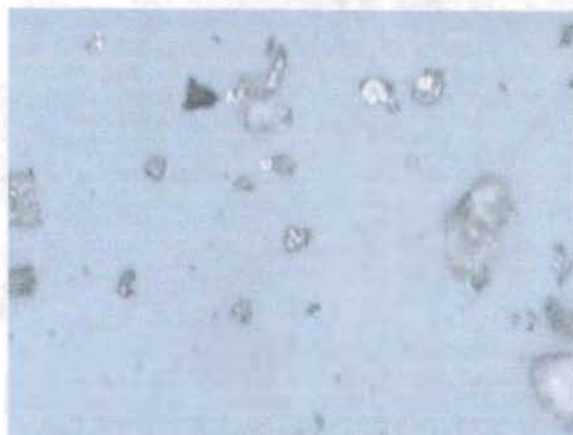


Figura 4. Micrografía β I lote A (objetivo 20 X)



Figura 5. Micrografía β I lote B (objetivo 20 X)

Como se mencionó, caracterizar la forma de la partícula es importante por que esta puede influir en la uniformidad y estabilidad de la mezcla obtenida, en este caso es importante tenerlo como referencia, ya que aunque la fórmula se pretende para compresión directa, la proporción en que se encuentra el activo, se considera no afectaría de manera definitiva el comportamiento de la mezcla.

Para el producto  $\gamma$  comprimidos, fue importante la caracterización de la forma y del tamaño de partícula debido a que se requirió desarrollar una fórmula para compresión directa en la que uno de los activos se encuentra en una alta concentración y otros en una concentración menor al 5 % del peso unitario, en este caso, el proveedor contaba ya con especificación de tamaño de partícula para sus productos, así como el método que debía utilizarse en la determinación de la distribución del tamaño de partícula, por lo que se definió desde inicio, que para materia prima  $\gamma$  I para compresión directa y  $\gamma$  II el método para determinar la distribución de tamaño de partícula sería el método de tamices, y para la materia prima  $\gamma$  III, por microscopio. Los resultados obtenidos, fueron los siguientes:

**Tabla 3. Distribución de tamaño de partícula por el método de tamices  $\gamma$  I para compresión directa**

Lote	Malla / porcentaje retenido.							
	40	60	80	100	200	230	325	Base
A	0.31	8.47	30.06	21.26	29.62	5.41	4.43	0.42
B	0.31	9.28	33.31	21.67	26.96	4.75	3.45	0.24

Gráfico 6. Distribución de tamaño de partícula  $\gamma$  I para compresión directa materia prima

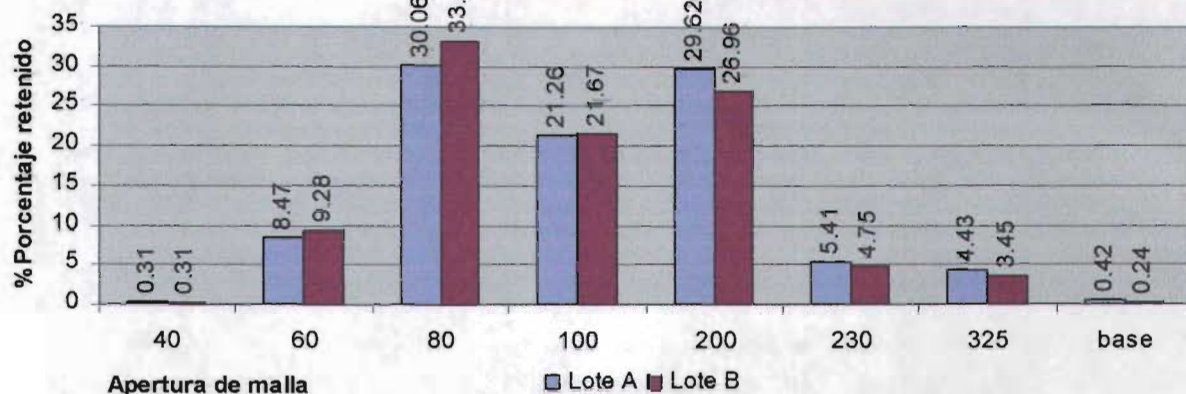
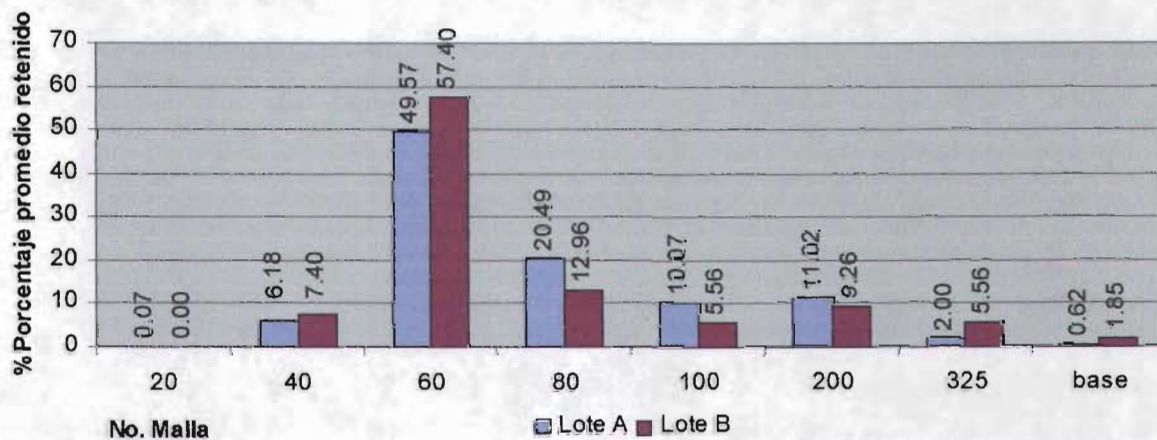


Tabla 4. Distribución de tamaño de partícula por el método de tamices  $\gamma$  II materia prima

Lote	Malla / porcentaje retenido.							
	20	40	60	80	100	200	325	Base
A	0.07	6.18	49.57	20.49	10.07	11.02	2.00	0.62
B	0.00	7.40	57.40	12.96	5.56	9.26	5.56	1.85

Gráfico 7. Distribución de tamaño de partícula  $\gamma$  II materia prima

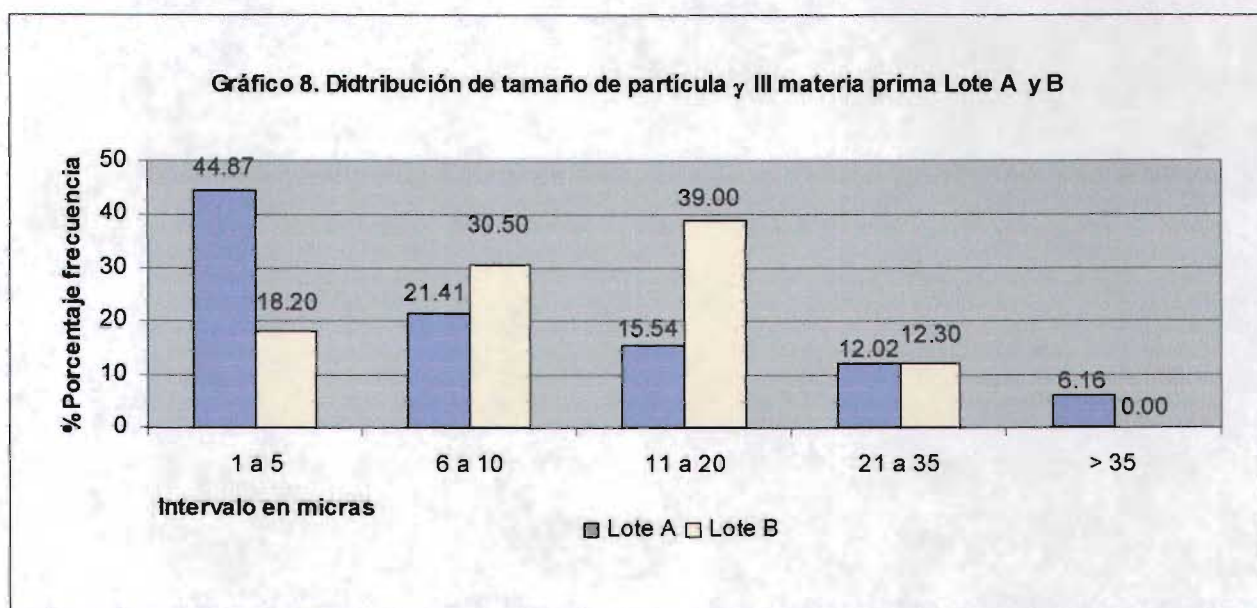




Para esta materia prima, la especificación que comenzó a evaluarse, fue la que manejaba el proveedor, siendo esta, que el 100 % de las partículas atravesaban malla 60, la cual no se cumplió en los lotes caracterizados, sin embargo, se inició la evaluación de la fórmula con este material, para posteriormente redefinir la especificación para asegurar la reproducibilidad en la homogeneidad y comportamiento general del producto.

**Tabla 5. Distribución de tamaño de partícula por microscopio  $\gamma$  III materia prima.**

Intervalo $\mu\text{m}$	Lote: A	Lote: B
	%	%
1 a 5	44.87	18.20
6 a 10	21.41	30.50
11 a 20	15.54	39.0
21 a 35	12.02	12.30
> 35	6.16	0.00



La especificación para esta materia prima es que no menos el 92.5 % de las partículas son menores de 35  $\mu\text{m}$ , lo cual en ambos casos se cumplió, más adelante, se discute de la importancia de material micronizado en fórmulas para compresión directa y activos en bajas concentraciones.

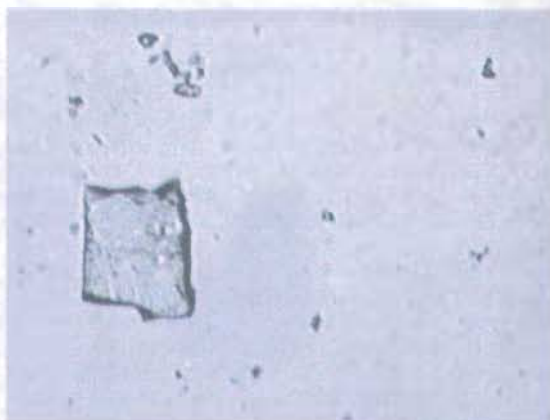


Figura 6.  $\gamma$  III lote A. Partículas de borde liso, opacas, con superficie irregular

Para este producto, fue muy importante tener caracterizadas estas propiedades, debido a la proporción en que se encuentran cada uno de los activos, tanto el tamaño y la forma de las partículas impactarán el comportamiento de la mezcla de polvos, por lo que es importante asegurar que lote a lote, estas características se reproduzcan; así mismo, se tendrá un punto de referencia si un problema se presentara y hubiera necesidad de modificar alguna de dichas características.

En el caso de los productos anteriores, en los que se tienen principios activos en concentraciones menores al 5% del total de la fórmula, es importante, hacer una elección del tamaño de partícula que asegure la homogeneidad del principio activo en la unidad de dosis; utilizar material micronizado en este tipo de casos, puede ser de utilidad ya que estos poseen de manera intrínseca propiedades cohesivas y pueden adherirse a partículas más grandes de un segundo constituyente, teniendo mayores posibilidades de alcanzar homogeneidad.

Como se mencionó, los estudios realizados, son respecto a fármacos conocidos para la elaboración de productos genéricos, en los cuales, la prueba de disolución es muy importante, y si no se controla el tamaño de partícula del o los activos, pueden tenerse variaciones en la disolución lote a lote; es decir, no habría reproducibilidad en las características del producto y esto provocaría tener un producto no validable.

## **2.2. PROPIEDADES DE FLUJO.**

El estudio de las propiedades de flujo facilita el diseño de formulaciones, procesos e inclusive de equipos.

Los polvos farmacéuticos pueden ser clasificados como de libre flujo o cohesivos. La mayoría de las propiedades de flujo son significativamente afectadas por cambios en el tamaño de la partícula, densidad, forma, cargas electrostáticas, humedad absorbida. (11)

El tamaño y la forma de las partículas son dos de los principales factores que afectan el flujo de un polvo. Con partículas relativamente pequeñas, el flujo puede ser restringido por que las fuerzas cohesivas entre las partículas son de la misma magnitud que las fuerzas gravitacionales. Por otro lado, es generalmente aceptado que el flujo de polvos disminuye conforme la forma de la partícula se vuelve más irregular, entre más se acerque la partícula a una forma esférica, su flujo es mejor; de hecho, los cristales aciculares exhiben un flujo pobre. La forma de los componentes en una mezcla, tiene un gran impacto sobre la velocidad de mezclado y la estabilidad física de la mezcla resultante.

La densidad aparente de un compuesto cambia sustancialmente con el método de cristalización, molienda o formulación. Usualmente es de gran importancia cuando se considera el llenado de cápsulas o cuando la homogeneidad del producto se ve afectada por grandes diferencias en las densidades del fármaco y excipientes.(11)

La investigación de propiedades de flujo (ángulo de reposo, densidad aparente, densidad compactada, índice de compresibilidad) provee dirección para el desarrollo de la formulación y del proceso, ya que caracterizando las propiedades de flujo es posible realizar la elección de excipientes y proceso de fabricación.

Experimentalmente se realizó la caracterización de las propiedades de flujo de la materia prima  $\gamma$  I, dado que en este producto, es dicha materia prima quien, por su proporción en la fórmula impactará principalmente las características de flujo de la mezcla de polvos.

Las propiedades de flujo caracterizadas fueron el ángulo de reposo, densidad aparente, e índice de compresibilidad.

El ángulo de reposo, es una medida relativa de la fricción y cohesión de las partículas en el polvo; entre mayor es la fuerza cohesiva entre las partículas mayor será este ángulo, el método utilizado para determinar el ángulo de reposo, fue en el que se utiliza un embudo colocado a una altura fija de una superficie plana, permitiendo que el polvo caiga libremente y se acomode en forma de un montón apilado cónico que permanece estático. El ángulo formado entre la base sobre la que cae el polvo y una de las aristas del cono se le conoce como ángulo de reposo. Existe una relación entre los valores obtenidos del ángulo y el tipo de flujo que presenta el polvo.

**Tabla 6. Relación del comportamiento del flujo con respecto al ángulo de reposo (12)**

Ángulo de reposo (θ)	Flujo
< 25	Excelente
25 – 30	Bueno
*30 – 40	Aceptable
> 40	Pobre

La densidad aparente y compactada, fueron determinadas utilizando el método reportado en United States Pharmacopoeia 24 edition (USP 24), así mismo, se determinó el índice de compresibilidad, que es un parámetro empírico muy útil para inferir el flujo del polvo a partir de la relación entre la densidad compactada y la densidad aparente del polvo, la relación esta dada por:

$$\text{Índice de compresibilidad} = \frac{\text{densidad compactada} - \text{densidad aparente}}{\text{densidad compactada}} \times 100$$

Así mismo, existe una relación que describe el flujo con respecto al índice de compresibilidad.

**Tabla 7. Relación del comportamiento del flujo con respecto al índice de compresibilidad (12)**

Índice de compresibilidad (%)	Flujo
5 – 15	Excelente
12 – 16	Bueno
18 – 21	Aceptable
23 – 35	Pobre
33 – 38	Muy pobre

Los resultados obtenidos para las propiedades de flujo evaluadas en  $\gamma$  I fueron las siguientes:

**Tabla 8. Propiedades de flujo  $\gamma$  I para compresión directa materia prima ( $\gamma$  I D.C.).**

	$\gamma$ I D.C Lote A	$\gamma$ I D.C. Lote B
Angulo de reposo (°)	27.64	20.50
Densidad aparente (g/mL)	0.447	0.440
Densidad compactada (g/mL)	0.593	0.464
Índice de compresibilidad (%)	18.16	21.06

Puede observarse que de manera general, la materia prima  $\gamma$  I presenta un flujo de aceptable a bueno, es importante aclarar, que esta materia prima está diseñada especialmente para fórmulas de compresión directa, esto quiere decir, que la materia prima fue procesada para que tuviera un mayor tamaño de partícula y por lo tanto, mejorar el flujo, considerando el porcentaje en que se encontrará en la fórmula del producto, es muy importante que tenga buen flujo.

Con este producto, puede ejemplificarse la importancia de la concentración de activo en la fórmula, ya que para elegir las características de los mismos, fue necesario considerar dicha concentración para favorecer propiedades como el flujo, y la homogeneidad; la siguiente tabla puede servir como guía para realizar una elección adecuada de las características de los activos en función de la concentración en la que se presenten en la fórmula, y en la figura 7, se observan algunos criterios de elección para un proceso por compresión directa o un proceso vía húmeda.

**Tabla 9. Criterio de concentración de activo en fórmula y algunos efectos sobre el comportamiento del producto**

<i>Porcentaje p/p</i>	<i>Concentración</i>	<i>Impacto de p.a sobre flujo</i>	<i>Impacto de p.a sobre adhesividad</i>	<i>Problemas de Homogeneidad.</i>
Mayor de 50%	Alta	Alto	Alto	Muy bajo
Entre 10 – 50 %	Moderada	Moderado	Moderado	Bajo
Entre 1 – 10 %	Baja	Bajo	Bajo	Regular
Menor de 1.0 %	Muy baja	Nulo	Nulo	Frecuentes

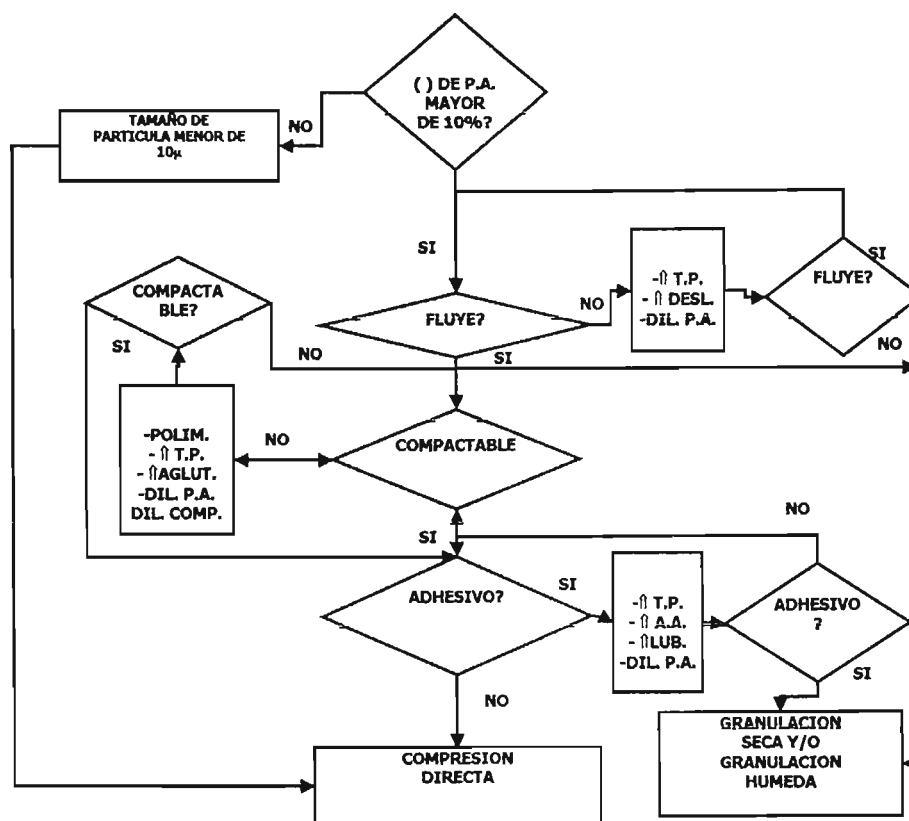


Figura 7. Elección de materia prima para procesos de compresión directa o vía húmeda.

### 2.3. COMPACTABILIDAD.

Las propiedades de compresión de la mayoría de los fármacos son extremadamente pobres y necesitan de la inclusión de auxiliares de compresión.(12) Nuevamente puede observarse la importancia de la concentración del fármaco en la fórmula, ya que dependiendo de ésta, las propiedades de compresión del fármaco influirán el comportamiento del producto.

Tener conocimiento acerca del comportamiento tecnológico de los activos y excipientes es útil para prever la resolución de problemas de los fármacos por medio de diferentes excipientes, en la búsqueda del conjunto de características que se desea tenga un producto terminado.

La compactabilidad es una medida de la resistencia mecánica de la tableta o de la capacidad aglutinante de los materiales. Una medida común de la compactabilidad es la relación de la fuerza o presión de compactación contra la dureza de las tabletas obtenidas.

La determinación de compactabilidad es útil para entender y predecir el comportamiento de los materiales y fórmulas durante la compactación, con la finalidad de evitar el uso ineficiente de los recursos humanos y materiales, así mismo, es importante conocer y entender cómo es que se lleva a cabo el proceso de compresión.

Cuando se aplica una fuerza externa a una masa de polvo, ésta tiende a reducir su volumen, dicha reducción de volumen puede deberse a que al inicio el lecho es usualmente acompañado por re-empaqueamiento de las partículas, en la mayoría de los casos éste es el mecanismo por el que ocurre inicialmente la reducción del volumen. El reordenamiento de partículas es más difícil y la compresión involucra algún tipo de deformación de la partícula. Puede ser deformación elástica, en la que la deformación es espontáneamente reversible. Todos los sólidos sufren alguna deformación elástica cuando se les aplican fuerzas externas. En otro grupo de polvos sólidos se alcanza un punto elástico límite y se lleva a cabo una deformación que no es inmediatamente reversible. La reducción de volumen en estos casos es el resultado de una deformación plástica y/o un flujo viscoso de las partículas las cuales son retenidas dentro de los espacios vacíos, éste mecanismo predomina en materiales en los que la fuerza de corte es menor a la fuerza de ruptura. Cuando la fuerza de corte es mayor, las partículas son fracturadas y los pequeños fragmentos pueden llenar los pequeños espacios vacíos, esto ocurre comúnmente con partículas duras y quebradizas, de hecho, es conocida como fractura. (13)

Independientemente del comportamiento de partículas grandes, las partículas pequeñas pueden deformar plásticamente, este proceso, es conocido como microquashing, y la proporción de polvo fino en una muestra puede ser significativa, partículas irregulares pueden tener un efecto de deformación plástica por lo que la forma es otro factor importante.(13)

Para caracterizar las propiedades mecánicas de un material, básicamente se debe entender los conceptos de presión (stress), tensión (strain) y deformación. Las propiedades de deformación de un material pueden ser determinadas por la aplicación de presión y determinar los cambios de dimensionales en el espécimen. La presión aplicada dará como resultado una

elongación del material, a dicha elongación se le conoce como strain y la presión (stress) se define como la carga aplicada dividida por el área sobre la cual es aplicada. (14)

La deformación elástica es aquella en la que cualquier cambio de forma producido por la aplicación de presión es completamente reversible y el material regresará a su forma original cuando sea liberado de la presión. Durante la deformación elástica la relación entre presión – tensión para un material está descrita por la ley de Hooke:

$$\sigma = E \varepsilon$$

Donde:

$\sigma$  = es la presión aplicada (stress)

E = coeficiente de elasticidad de Young

$\varepsilon$  = tensión (strain).

Para materiales con un coeficiente de elasticidad grande, la presión aplicada será relativamente alta y producirá pequeños cambios de elongación. Materiales con un coeficiente de elasticidad bajo normalmente se comportan como materiales elásticos.

#### Deformación plástica.

La deformación plástica es un cambio permanente en la forma de un material después de aplicar una presión. El principio de la deformación plástica se observa en una curva de presión-elongación (stress-strain) como una inflexión. La deformación plástica es importante por que permite que excipientes y fármacos establezcan áreas verdaderas de contacto durante la compactación y que permanezcan después de la descompresión. La deformación plástica está influenciada por el tamaño de partícula, la presencia de impurezas, el tipo de recristalización y el solvente usado.

#### Propiedades visco elásticas

La viscoelasticidad refleja la naturaleza tiempo-dependiente de la elongación. Cuando se aplica una presión, en la región elástica ocurren movimientos de átomos o moléculas desde su estado de menor energía, con el tiempo hay un reordenamiento de átomos o moléculas. Al comprimir tabletas por ejemplo, se ha observado que fuerzas de compactación altas son



requeridas para obtener tabletas con una dureza dada cuando la velocidad de compactación es alta comparado cuando la velocidad de compactación es baja.

Además de la deformación plástica, hay materiales que pueden fracturarse de manera quebradiza o dúctil. En la fractura quebradiza ocurre por la rápida propagación de una fractura a través del material. La propagación generalmente es muy rápida. Al contrario, cuando la fractura es dúctil, ésta es seguida por deformación plástica. La característica de rompimiento de una tableta durante la prueba de dureza es de fractura quebradiza.

Para la producción de tabletas, la aplicación de la presión de compactación debe ser suficiente para inducir flujo plástico y/o fractura. Las condiciones de compactación a las cuales el flujo plástico o la fragmentación de las partículas toma lugar, depende de las propiedades físicas y químicas del material.

Las condiciones de compactación son definidas por la magnitud de la fuerza o presión de compactación aplicada, la velocidad de aplicación de esa fuerza y su tiempo de contacto.

Se considera que el proceso de compresión se lleva a cabo en un proceso de tres pasos:

- Reordenamiento de partículas
- Deformación de las partículas
- Fragmentación.

Como consecuencia de este proceso un incremento de la superficie de contacto ocurre, promoviendo las interacciones intermoleculares y las subsecuentes uniones de partículas.

La heterogeneidad en la transmisión de la fuerza ejercida a través de un gran número de partículas causa que algunas sean reordenadas, otras deformadas plástica o elásticamente mientras que otras son fragmentadas; lo anterior resulta en la formación aleatoria de enlaces. La formación de enlaces entre partículas adyacentes se conoce como percolación.

En la unión de percolación la probabilidad de unión ( $p$ ) puede tener valores entre 0 y 1 cuando  $p=1$  todas las uniones se forman y la dureza de la tableta está en un máximo, esto es, cercano a cero de porosidad.

La siguiente ecuación relaciona la probabilidad de unión a la presión de compactación.

$$\ln(-\ln(1-D/D_{\max}))=n\ln P_c+I$$

Donde:

$D$  = Dureza de la tableta

$D_{\max}$  = La máxima dureza obtenida

$D/D_{\max}$  = ( $p$ )

$n$  = Pendiente de la curva

$P_c$  = Presión de compactación

$I$  = Intercepto.

A bajas presiones de compactación las uniones son pobres debido a la gran distancia relativa entre las partículas. Cuando la presión de compactación aumenta, la distancia decrece progresivamente hasta alcanzar una distancia crítica donde las partículas están lo suficientemente cerca para unirse efectivamente, entonces la dureza de las tabletas aumenta rápidamente de acuerdo a la superficie de las partículas que pueden ser usadas potencialmente para crear uniones.

Para mostrar experimentalmente, se realizó la determinación del tipo de comportamiento del  $\gamma$  I para compresión directa con base a la referencia, considerando la cantidad mínima para obtener muestra de comprimidos de acuerdo con el siguiente procedimiento:

- Se pesaron tres muestras de 200 g de  $\gamma$  I y 2 g de estearato de magnesio.
- Se mezclaron dos de las muestras con el lubricante durante cinco minutos identificándolas como A y B.
- Se mezcló la tercera muestra con el lubricante durante treinta minutos, identificándola como C.
- Se comprimió la muestra A, a una presión de 1 tonelada durante 1 segundo.
- Se comprimió la muestra B, a una presión de 1 tonelada durante 30 segundos.

- Se comprimó la muestra C, a una tonelada durante 1 segundo.
- Se almacenaron los comprimidos obtenidos durante 24 horas a temperatura ambiente.
- Se determinó y registró la dureza de cada muestra
- Se comparó el promedio de las durezas entre A y B, A y C, A B y C
- Se determinó el comportamiento de compactabilidad considerando las siguientes relaciones:

Comportamiento plástico	Comportamiento fragmentación
A < B	A = B
A > C	A = C
C < A < B	A = B = C

**Tabla 10. Resultados de la caracterización del comportamiento al comprimir de  $\gamma$  I D.C. materia prima.**

Fracción A	Fracción B	Fracción C
Dureza promedio en Kp. para cada Fracción.		
8.51	11.02	7.87

Una vez realizadas las comparaciones descritas anteriormente, se puede concluir, que el comportamiento al comprimir del  $\gamma$  I para compresión directa es Plástico.

Contar con información referente a las propiedades de compresión de los fármacos solos es útil, ya que si bien es cierto que el material a comprimir debería ser plástico (capaz de mantener la deformación), también debería presentar un grado de comportamiento quebradizo; por consiguiente, si se tiene un fármaco en una concentración alta y éste presenta un comportamiento plástico, los excipientes deberían fragmentar; si el fármaco es quebradizo o elástico, el vehículo debería ser plástico.(12)

Cuando los materiales son dúctiles, éstos deforman cambiando de forma; ya que no hay fractura, no existirán nuevas superficies expuestas durante la compresión, y un mayor tiempo de mezclado con estearato de magnesio (como en el caso C) producirá enlaces más pobres. Ya que estos materiales se unen por deformación visco elástica y ésta es dependiente del tiempo, incrementando el tiempo de permanencia en la compresión (como en el caso B), se incrementará la fuerza de unión y la dureza. Si un material tiene un comportamiento predominante de fragmentación, ni el tiempo de mezclado con el lubricante o el tiempo de permanencia durante la compresión, afectarían la dureza de los comprimidos. (12)

## 2.4. HIGROSCOPICIDAD.

La higroscopicidad es una propiedad intrínseca de las sustancias y para definirla se involucran tanto términos termodinámicos como cinéticos. Según esta propiedad, los materiales pueden ser clasificados como (figura 8):

**No higroscópico:** No hay incremento de humedad a Humedad relativa (H.R) por abajo de 90%. El incremento después de almacenar la muestra por una semana arriba de 90% H.R. es menor de 20%.

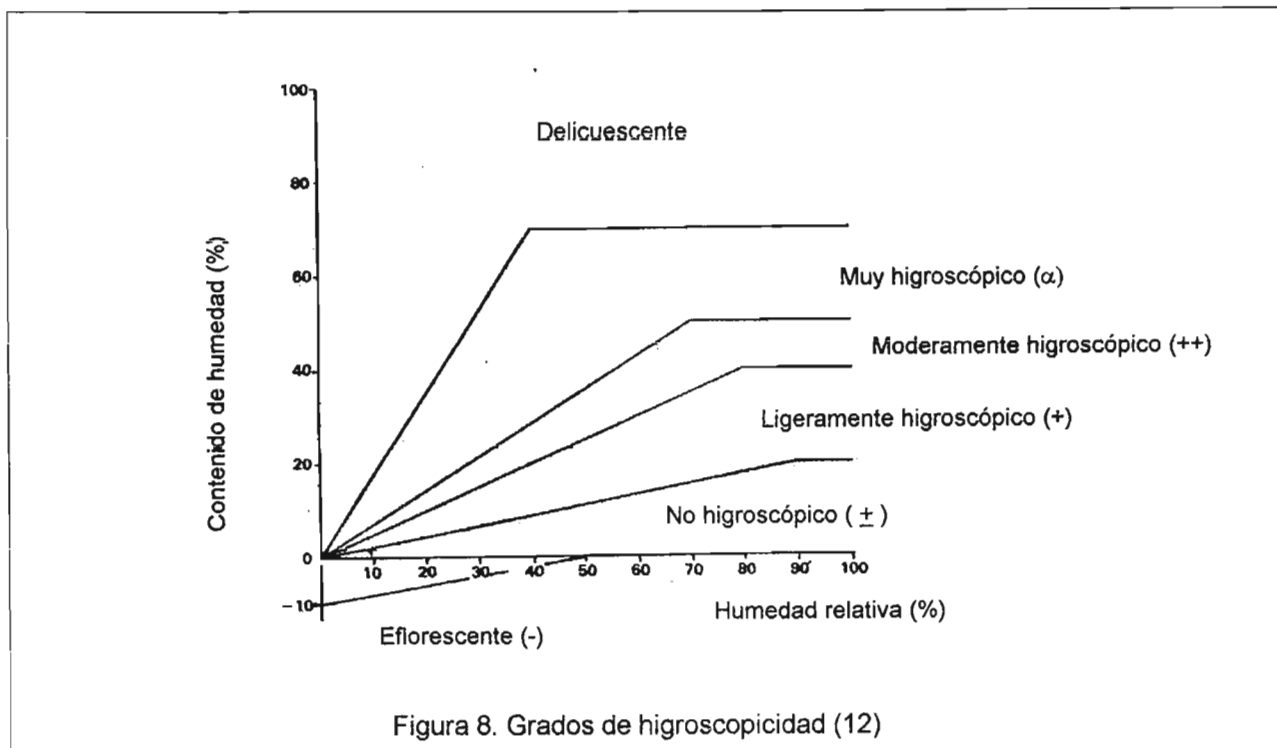
**Poco higroscópico:** No hay un incremento de humedad a HR por abajo de 80%. El incremento después de almacenar la muestra por una semana arriba de 80% H.R. es menor de 40%.

**Moderadamente higroscópico:** Incremento en el contenido de humedad menor de 5% al almacenar la muestra a HR menores de 60%. El incremento después de almacenar la muestra por una semana arriba de 80% H.R. es menor de 50%.

**Muy higroscópico:** Incremento en el contenido de humedad a HR de 40% a 50%. El incremento después de almacenar la muestra por una semana arriba del 80% H.R. excede el 30%.

Muchos fármacos tienen tendencia a absorber humedad. La cantidad de humedad absorbida por una muestra anhidra en equilibrio con la humedad en el aire a una temperatura dada es conocida como humedad de equilibrio. (15) La humedad de equilibrio puede influenciar las características de flujo y compresión, así como la dureza de tabletas y granulados. (15)

La higroscopicidad de un medicamento depende directamente de la higroscopicidad de sus componentes así como de la proporción en la que se encuentren



Como parte del trabajo experimental, se realizó la determinación de la humedad de equilibrio de  $\alpha$  l materia prima, exponiendo muestras a condiciones de 50%, 60%, 70% y 80% de Humedad Relativa (H.R.) a 25 °C y se realizó la determinación de contenido de agua por el método de Karl Fisher en diferentes lapsos de tiempo hasta que este fue constante. Para esto, se prepararon cámaras de humedad controlada como se indica a continuación:

Se prepararon cámaras cerradas utilizando soluciones de ácido sulfúrico, para ello, se tomó en cuenta la siguiente tabla de humedad relativa teórica y la densidad y concentración de la solución que provee dicha humedad. (16)

Humedad Relativa	Densidad	Concentración %	Concentración g / L
80.5	1.20	28	336.6
70.4	1.25	34	425.5
58.3	1.30	40	521.1
47.2	1.35	46	624.2

Con estos datos teóricos se calculó la cantidad necesaria para preparar 1.5 L de solución y considerando la pureza de 95 – 98 % y densidad de ácido sulfúrico concentrado de 1.84 g / L, la cantidad en mL de ácido sulfúrico necesario, obteniendo:

Ácido sulfúrico g / 1.5 L	mL de ácido sulfúrico necesario:
504.90	283.7
638.25	358.6
781.65	439.1
936.30	526.0

Se utilizaron contenedores de 4 L de capacidad, colocando las soluciones preparadas en cada uno de ellos, se cerraron los recipientes y se colocaron a 25 °C, la humedad relativa para cada cámara se monitoreó a las 24 horas, obteniendo lo siguiente:

**Tabla 11. Resultados de la preparación de cámaras de humedad controlada.**

Humedad relativa propuesta	Humedad relativa medida	Ajuste (si fuera necesario)	Humedad relativa, medida luego del ajuste.
80	85	5 mL más de H <sub>2</sub> SO <sub>4</sub>	80
70	70	-----	-----
60	67	5 mL más de H <sub>2</sub> SO <sub>4</sub>	62
50	52	-----	-----

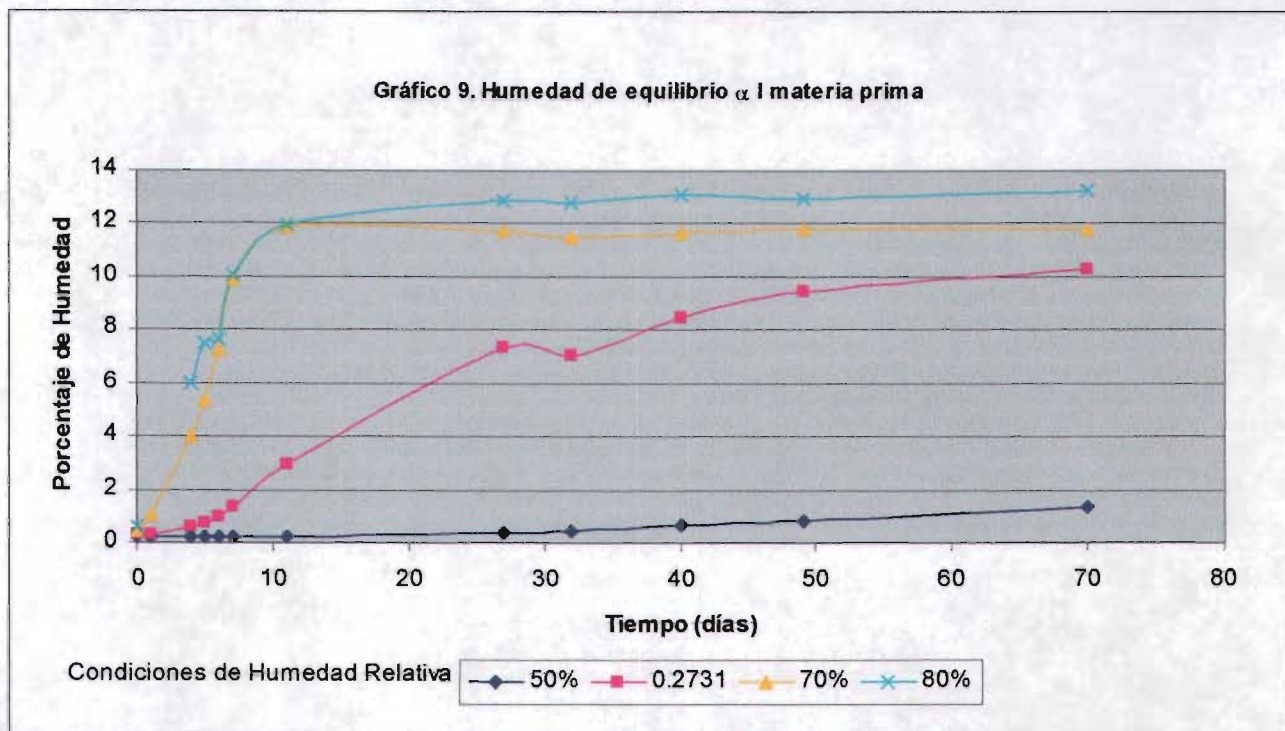
Una vez ajustadas las cámaras a la humedad relativa deseada, se colocaron muestras de α I materia prima realizando diferentes muestreos. Los resultados fueron:

**Tabla 12. Resultados Humedad de equilibrio α I materia prima.**

Día	% Humedad Relativa.			
	50%	60%	70%	80%
0	0.2019	0.2731	0.4683	0.6054
1	0.1957	0.3228	1.0709	
4	0.2026	0.6157	4.0105	5.9467
5	0.2109	0.7365	5.3491	7.4979
6	0.2070	0.9968	7.2633	7.6625
7	0.1979	1.3572	9.9021	10.0291
11	0.2196	2.9694	11.8850	11.9860
27	0.3593	7.3078	11.7510	12.8510
32	0.4550	7.0050	11.4760	12.7890
40	0.6680	8.4901	11.6330	13.0850
49	0.8049	9.4531	11.7930	12.9600
70	1.3555	10.3105	11.7730	13.2470

Se puede observar que a las condiciones de 50 % y 60 % de humedad relativa, aún existe ganancia de humedad en el periodo de tiempo comprendido entre 40 y 70 días de

exposición, mientras que para las condiciones de 70 % y 80 % de humedad relativa, los cambios ya no parecen significativos en el mismo periodo de tiempo.



## 2.5. POLIMORFISMO Y PSEUDOPOLIMORFISMO

El polimorfismo es la tendencia de una sustancia a cristalizar en diferentes estados cristalinos. Los polimorfos presentan las mismas propiedades en el estado líquido y gaseoso, pero tienen diferente comportamiento en estado sólido. En estado sólido, los átomos de una molécula pueden estar ordenados en una de las siete formas cristalinas fundamentales: triclinico, monoclinico, ortorombico, tetragonal, trigonal, hexagonal o cúbico. El estado amorfo es caracterizado por cristalización no ordenada. Diferencias en la apariencia visual o morfológica de una sustancia no necesariamente refleja polimorfismo, un compuesto puede producir cristales con diferentes morfologías sin cambiar la estructura cristalina, principalmente, por que crecen en diferentes direcciones. (17)

Muchos fármacos pueden existir en más de una forma cristalina con diferentes arreglos espaciales. Esta propiedad es conocida como polimorfismo. Las diferentes formas polimórficas de un sólido difieren una de otra con respecto a muchas propiedades físicas así como disolución, densidad, forma de cristal, comportamiento de compactación, propiedades de flujo, estabilidad en el estado sólido. (15)

La forma física del fármaco influye en la degradación, los sólidos amorfos son más inestables que sus respectivas formas cristalinas. Deben considerarse los cambios de las formas cristalinas para eliminar la posibilidad de un problema de estabilidad.

Un fármaco puede existir en dos o más formas polimórficas, solo una es termodinámicamente estable a una temperatura y presión dadas. Las otras formas tenderán a convertirse hacia la forma estable. Cuando la transformación no es rápida, la forma inestable termodinámicamente es referida como la forma meta estable. De manera general, el polimorfo estable exhibe el más alto punto de fusión, la menor solubilidad y la máxima estabilidad química. (15)

Si se considera la compresión como el empaquetamiento de partículas por difusión dentro de espacios vacíos, deformación elástica y plástica, fragmentación y finalmente la compresión del material sólido; una o más de estas etapas puede ser afectada por la forma del cristal. (15)

El efecto de polimorfismo sobre la biodisponibilidad es la consecuencia más importante si la biodisponibilidad es mediada vía disolución. El efecto de polimorfismo de excipientes puede también jugar un papel importante en la biodisponibilidad, un ejemplo es la pérdida de biodisponibilidad en supositorios debido a la transformación polimórfica de un excipiente durante el almacenamiento. (17)

La investigación del comportamiento polimórfico de fármacos y excipientes es una parte importante de la etapa de preformulación, acerca de un componente de interés, debería investigarse cuantas formas polimórficas o pseudo polimorfos existen, la estabilidad de las mismas, la solubilidad de cada forma, si la forma meta estable puede ser estabilizada, etc.

Una herramienta útil para esta investigación, son las tablas encontradas en la referencia *D. Girón* (17) en la que se presentan cerca de 600 fármacos y algunos excipientes en los que se encontraron casos de polimorfismo y pseudo polimorfismo, en ellas puede buscarse el compuesto de interés y si es encontrado, también contiene la referencia donde puede encontrarse mayor información.



En estudios de preformulación debería investigarse acerca de un componente de interés cuántas formas polimórficas existen, la estabilidad de las mismas, si la forma meta estable puede ser estabilizada, qué solubilidad tiene cada forma, etc. Pero antes de iniciar estos estudios, es conveniente descartar la presencia de pseudo polimorfos, los cuales son formas que contienen solvente en la red cristalina, si el solvente es agua, éstos son llamados hidratos. (12)

Esto puede ejemplificarse con  $\alpha$  I materia prima, la cual tiene reportados diferentes hidratos, con los respectivos porcentajes de humedad:

**Tabla 13. Hidratos reportados  $\alpha$  I materia prima**

<i>Hidrato</i>	<i>Porcentaje de humedad</i>
Sesquihidrato	7.80
Dihidrato	10.10
Hemipentahidrato	12.40
Pentahidrato	22.00

De acuerdo a los porcentajes de humedad anteriores y a los resultados mostrados en la tabla 12, se puede observar que después de una exposición de 40 días a 60 % de H.R. hay probabilidad de que se forme el sesquihidrato y a los 70 días de exposición, hay probabilidad de que se haya formado el dihidrato; a 70 % de H.R. después de 8 días de exposición, se alcanzó una humedad en la que es probable se haya formado el sesquihidrato y a los 12 días el dihidrato; a 80 % de H.R. y 9 días de exposición, se alcanzó la humedad como para formar el dihidrato y a los 70 días el hemipentahidrato.

Es importante hacer notar que la formación de los diferentes hidratos puede llevarse a cabo durante la fabricación de los productos y sería importante evaluar el impacto que tendría el uso de los hidratos en el proceso de fabricación, lo cual puede llevarse a cabo durante la etapa de formulación.

Pruebas realizadas también durante la etapa de preformulación como son: pureza, propiedades organolépticas y compatibilidad fármaco-excipientes tienen impacto principalmente en la estabilidad del producto; como se mencionó, en este trabajo se pretende analizar algunos aspectos en cada etapa del desarrollo, que impacten la reproducibilidad del producto y por lo tanto afecten la probabilidad de que el producto valde.

En el anexo 1, se encontrará una propuesta de formato para un informe de preformulación, con esto, se pretende facilitar, la forma de conjuntar la información debido a que es importante tenerla disponible para otras etapas como son la Formulación y Transferencia de Tecnología, que serán analizadas en los siguientes capítulos.

### CAPÍTULO 3. FORMULACIÓN.

Durante la etapa de formulación del desarrollo de un producto, el formulador debe realizar una variedad importante de tareas para obtener una fórmula y un proceso que posteriormente puedan ser retados y cumplan con las diferentes evaluaciones. De manera general, puede incluirse:

- La selección de los materiales y posteriormente los proveedores de los mismos, la definición de las cantidades a utilizar basados en las recomendaciones específicas para cada material, o en diferentes fuentes como los proyectos de la COFEPRIS y la base de datos de ingredientes inactivos de la FDA, la cual indica cuáles han sido las concentraciones en las que dicho material se ha utilizado de forma segura. (33, 34)
- El diseño del proceso y la selección del material de empaque, considerando el desempeño requerido y la protección necesaria para el producto.
- El establecimiento de especificaciones farmacopéicas o generales, así como especificaciones complementarias que fueran necesario definir.
- La definición de controles de proceso.

El propósito de esta etapa es determinar experimentalmente todas las variables necesarias para desarrollar una fórmula y proceso para la elaboración de productos farmacéuticos. Cuando se ha llegado a la etapa de formulación ya se redujo la lista de excipientes a ser empleados y se conocen algunos factores que pueden acelerar la velocidad de degradación, esto permite proponer métodos de estabilización y pruebas claves para el estudio y desarrollo de una nueva formulación, además de realizar la elección de los componentes, la cantidad de los mismos y el proceso de fabricación.

La formulación puede ser descrita como el proceso mediante el cual el formulador asegura que la cantidad correcta de fármaco en la forma correcta, es liberado al tiempo y velocidad apropiados así como en el lugar deseado. (18)

Una meta de la formulación es un buen perfil de liberación, con el fin de obtener un medicamento efectivo, este perfil tiene que ser bien definido antes del desarrollo de la fórmula,

si el objetivo del fármaco no es bien conocido, el desarrollo no puede realizarse lógicamente. Una segunda meta de la formulación, tiene que ver con reacciones adversas ó efectos colaterales, la dosis debe ser seleccionada en el rango terapéutico, suficientemente alta para ser efectiva y lo suficientemente baja para evitar efectos no deseados. Una tercera meta, está relacionada con el uso del producto por el paciente. Una forma farmacéutica sólo puede ser segura y efectiva si la medicación es tomada por el paciente de acuerdo al régimen prescrito; algunos estudios han indicado que del 20 al 80 % de los pacientes no toma su medicación correctamente; luego entonces, en algunos casos, es necesario diseñar formas más aceptables.

(19)

### 3.1. SELECCIÓN DE MATERIALES.

Cambios en las características de los principios activos y los excipientes, son, en gran manera, los que provocan variación en la fabricación de productos, debido a que pueden cambiar las características deseadas de los productos; así, cambios en la distribución del tamaño de partícula, agua de hidratación, porosidad, o cristalinidad pueden afectar características de las formas farmacéuticas sólidas como son: flujo, compactabilidad, características de humectación, variación de peso, velocidad de disolución, etcétera; de aquí, la importancia de contar con un reporte de preformulación que proporcione información clave para que la elección de los materiales del producto sea más sencilla.

Para el producto  $\alpha$  comprimidos, se contaba ya con una fórmula definida y un proceso de fabricación propuesto por compresión directa; tomando como referencia los datos obtenidos en los estudios de preformulación de los posibles hidratos que podrían formarse, experimentalmente se evaluaron los problemas que pudieran presentarse durante el proceso de fabricación al cambiar el tipo de hidrato utilizado; para esto, se humectó materia prima hasta que se alcanzó la humedad reportada para el sesquihidrato y dihidrato, fabricándose posteriormente lotes de producto utilizando dicha materia prima.

**Tabla 14. Observaciones a la fabricación con diferentes hidratos de  $\alpha$  I.**

<i>Lote</i>	<i>Tipo de Hidrato</i>	<i>Observaciones</i>
A	Anhidro	Se comprimió a un peso promedio de 600 mg / comprimido
B	Sesquihidrato	Se comprimió a un peso promedio de 635 mg / comprimido
C	Dihidrato	Se comprimió a un peso promedio de 647 mg / comprimido

**Tabla 15. Resultados de pruebas físicas lotes fabricados con diferentes hidratos  $\alpha$  I**

Lote	Peso		Dureza		Desintegración (min' s'' ms''')	Friabilidad (%)
	Promedio	C.V.	Promedio	C.V. (%)		
A	598	0.89	16.4	10.48	2' 38''	0.06
B	636	0.44	16.6	7.21	0' 34'' 21'''	0.05
C	649	0.48	17.9	7.37	0' 28'' 49'''	0.06

En cuanto al peso promedio, se observó que al igual que con la dureza, la variación fue baja en los tres casos, en cambio, el tiempo de desintegración para los lotes fabricados con la materia prima hidratada, presentaron mejores tiempos de desintegración, mientras que los porcentajes de friabilidad son muy bajos en los tres casos. Con respecto a estas pruebas, podría decirse que no se observaron problemas potenciales en el producto fabricado con  $\alpha$  sesquihidrato y  $\alpha$  dihidrato. Sin embargo, se realizaron pruebas de disolución comparativas, en las que se usaron tres vasos para el lote A y tres vasos para el lote B y posteriormente tres vasos para el lote A y tres vasos para el lote C obteniendo lo siguiente:

**Tabla 16. Resultados prueba de disolución lotes fabricados con diferentes hidratos  $\alpha$  I**

Comparación entre anhídrido (vasos 1,2,3) y sesquihidrato (vasos 4,5,6)							Lote A	Lote B
tiempo	vaso						Porcentaje promedio disuelto	
	1	2	3	4	5	6		
30	94.9	90.5	91.3	92.0	96.9	92.8	92.2	93.9
60	96.3	90.3	92.9	90.4	97.1	92.1	93.2	93.2
120	94.4	91.0	94.3	91.4	99.0	91.3	93.2	93.9
Comparación entre anhídrido (vasos 1,2,3) y dihidrato (vasos 4,5,6)							Lote A	Lote C
tiempo	vaso						Porcentaje promedio disuelto	
	1	2	3	4	5	6		
30	90.8	90.0	90.9	94.8	96.4	95.4	90.6	95.5
60	93.6	91.0	95.9	96.6	97.4	94.7	93.5	96.2
120	94.5	95.8	94.9	98.2	98.2	96.1	95.1	97.5

El comportamiento observado por el producto en cuanto a disolución, tampoco muestra que pudieran tenerse problemas si el producto se fabricara con alguno de los hidratos probados.

En el caso de este producto, el activo  $\alpha$  se encuentra en una proporción alta (~67 %), por lo que si existieran variaciones lote a lote de materia prima, esto se vería reflejado en el producto; luego de haber caracterizado algunos de los lotes recibidos para el desarrollo del producto, se recibió un lote de materia prima con el que se tuvieron problemas durante la compresión del producto, teniendo problemas de flujo, adhesión y compresión; con el fin de elucidar la causa de este comportamiento, se caracterizó la materia prima y se comparó con los lotes de materia prima con que no se tuvieron problemas, teniendo lo siguiente:

**Tabla 17. Comparación de propiedades de flujo entre tres lotes diferentes de  $\alpha$  materia prima**

Lote de m.p.	Ángulo de reposo		Velocidad de flujo		Densidad aparente		Densidad compactada		Índice de compresibilidad	
	PROMEDIO	C.V.	PROMEDIO	C.V.	PROMEDIO	C.V.	PROMEDIO	C.V.	PROMEDIO	C.V.
I*	No fluye	---	No fluye	---	0.41	1.40	0.66	0.00	26.77	3.26
II	33.46	3.63	78.63	8.02	0.57	1.01	0.73	0.79	15.91	13.03
III	28.28	5.39	65.73	2.02	0.64	0.91	0.74	0.00	12.61	16.35

\* Lote en el que se observaron problemas

En cuanto a la distribución de tamaño de partícula, se realizó la determinación para los tres lotes teniendo:

**Tabla 18. Comparación de distribución de tamaño de partícula entre tres lotes diferentes de  $\alpha$  materia prima**

Lote	Malla							
	20	40	60	80	100	200	325	Base
I*	0	1.33	7.11	8.44	16.89	27.11	35.11	4.44
II	0	4.00	44.00	21.33	10.67	14.67	4.00	1.33
III	0	5.33	50.67	21.33	10.67	9.33	2.67	0

\* Lote en el que se observaron problemas

Puede observarse que el lote I presenta una mayor proporción de finos, a lo que podrían atribuirse los problemas de flujo y adhesión; comparando los resultados de los lotes anteriores con la especificación del tamaño de partícula hasta este momento tenemos:

**Tabla 19. Comparación de resultados con respecto a especificación tamaño de partícula  $\alpha$ l materia prima.**

Malla	Especificación	Lote		
		I	II	III
20	Pasa el 100 %	100 %	100 %	100 %
40	Pasa el 90 %	99.1 %	96.00 %	94.67 %
60	Pasa el 60 %	91.99 %	52.00 %	44.00 %

Debido a esto, se propuso una especificación para controlar la cantidad de finos (propuesta 1), la cual el fabricante manifestó no poder cumplir, por lo que se modificó (propuesta 2), posteriormente, se recibió un lote que no cumplía la especificación para malla 200, por lo que se realizaron pruebas de fabricación incluyendo 10 % y 15 % de partículas menores de malla 200, encontrando que era factible la fabricación del producto bajo estas condiciones, por lo que la especificación, cambió nuevamente (propuesta 3) los resultados de la fabricación del producto con 10 y 15 % de partículas menores a malla 200 se presentan más adelante.

**Tabla 20. Propuestas de especificación para distribución de tamaño de partícula  $\alpha$ l materia prima.**

Malla	Propuesta 1	Propuesta 2	Propuesta 3
20	Pasa el 100 %	Pasa al menos el 80 %	Pasa al menos 80 %
40	Pasa al menos el 90 %	-----	-----
60	Pasa al menos el 60 %	-----	-----
100	Pasa no más del 20 %	Pasa no más de 20 %	Pasa no más de 20 %
200	Pasa no más del 5 %	Pasa no más de 5 %	Pasa no más de 10 %

**Tabla 21. Resultados de pruebas físicas de comprimidos evaluando 10 y 15 % de partículas menores a malla 200**

Lote		Peso		Dureza		Desintegración (min' s'' ms''')	Friabilidad (%)
		Promedio (mg)	C.V. (%)	Promedio (Kp)	C.V. (%)		
D (m.p. intacta)	MAX	593.4	1.05	19.5	11.59	10' 51''	0.17
	MED	604	0.98	17.3	6.66	4' 15''	0.09
	MIN	607	0.85	9.8	10.38	0' 57''	0.21
E (10%)	MAX	606	1.06	25.1	7.79	12' 54''	0.09
	MED	605	0.91	16.96	8.67	3' 06''	0.11
	MIN	601	1.02	10.8	13.55	0' 32''	0.15
F (15 %)	MAX	606	1.16	26.2	5.85	8' 40''	0.07
	MED	603	1.29	17.4	10.4	3' 40''	0.09
	MIN	606	1.34	12.4	17.16	1' 5''	0.16

Con la información anterior, tenemos un ejemplo claro de **establecimiento de especificaciones**, las cuales se definen como “una lista de pruebas, referencias a procedimientos analíticos y criterios de aceptación apropiados los cuales son límites numéricos, rangos u otro criterio para las prueba descritas” (20), el establecimiento adecuado de las especificaciones ya sea para materias primas o para productos, asegura la calidad de los mismos, y como pudo observarse en este caso, el desempeño del producto.

En la tabla 21, se presentan resultados de pruebas físicas en los que se evaluó la ventana de dureza del producto, esta, es una forma de saber el comportamiento del producto, y de establecer especificaciones para control de proceso, de manera tal, que el producto pueda cumplir la especificación sin ningún problema y se asegure, como se mencionó, la calidad del mismo.

### **3.2. SELECCIÓN DE EXCIPIENTES.**

La adecuada selección de excipientes es esencial en el desarrollo de la forma farmacéutica; los excipientes deben cumplir requerimientos fisicoquímicos para la forma farmacéutica, pero varios factores adicionales deben ser considerados como que no provoquen reacciones adversas, que sean aprobados por agencias regulatorias, que tengan propiedades físicas y químicas bien definidas, pureza analítica y microbiológica, así como tener opción de proveedores para asegurar disponibilidad. (19)

Durante el desarrollo de los medicamentos, los excipientes son elegidos para desempeñar una variedad de funciones en el producto.(21) De manera general, podrían considerarse cinco funciones principales:

- Mejorar la estabilidad química. (Antioxidantes, conservadores, componentes no higroscópicos)
- Mejorar la estabilidad física (Recubrimientos, colorantes, componentes no higroscópicos)
- Mejorar aceptabilidad del producto (Saborizantes, edulcorantes. aromatizante, colorantes, recubrimientos)
- Mejorar la eficacia del producto (tenso activos, aglutinantes, agentes hidrofílicos)



- Fabricabilidad (Aglutinante, desintegrantes, deslizantes, antiadherente, lubricante, diluentes, tenso activos)

Chowan (21), considera que las funciones relacionadas con la fabricabilidad del producto están divididas en dos categorías; excipientes que son necesarios para hacer una forma farmacéutica particular y excipientes que son requeridos para desempeñar funciones tecnológicas específicas en la forma farmacéutica.

Características consistentes de lote a lote y entre fabricantes son importantes para asegurar la calidad del producto. Los fabricantes pueden completar esto mediante la investigación del papel de las propiedades físicas de los excipientes sobre la forma farmacéutica y su formulación (incluyendo tamaño de partícula, densidad y área superficial) (21)

Durante el desarrollo de la fórmula del producto  $\gamma$ , se realizó, como una prueba para evaluar el desempeño del producto, la disolución del mismo, observándose, que el activo  $\gamma$  III, no cumplía con las especificaciones ( $Q_{45} \geq 75\%$ ), el resultado para dicho activo fue 69.5% por lo que, entre otras pruebas, se evaluó la posible interacción entre el activo  $\gamma$  III y los excipientes de la fórmula, realizando mezclas del activo con los diferentes excipientes, respetando la proporción en que se encontraban en la fórmula obteniendo lo siguiente:

**Tabla 22. Resultados de pruebas para evaluar posible interacción entre  $\gamma$  III y los excipientes de la fórmula.**

Mezcla	Porcentaje disuelto		
	15 minutos	30 minutos	45 minutos
$\gamma$ III	99.1	98.7	98.7
$\gamma$ III	93.7	92.8	91.3
$\gamma$ III:lubricante	98.7	96.8	96.6
$\gamma$ III: lubricante	98.7	100.2	98.0
$\gamma$ III:lubricante : desintegrante	57.3	53.1	51.8
$\gamma$ III:lubricante : desintegrante	7.9	4.6	2.7
$\gamma$ III:desintegrante	28.3	25.6	26.1
$\gamma$ III:desintegrante	27.8	27.0	27.5

Con estos resultados, se observó claramente el efecto debido al desintegrante, por lo que posterior a esto, se realizaron estudios para elegir algún otro desintegrante, obteniendo lo siguiente:

**Tabla 23. Comparación de resultados de pruebas de disolución a fórmulas con diferente desintegrante**

	Porcentaje disuelto 45 min	
	Promedio	C.V.
Desintegrante 1	91.7	8.72
Desintegrante 2	85.9	4.04

El mejor comportamiento lo presentó la fórmula con el desintegrante 1.

### 3.3. SELECCIÓN Y DISEÑO DEL PROCESO.

La elección del proceso de fabricación depende de las propiedades de flujo, la dosis y características del principio activo y las características deseadas de la forma farmacéutica.

El desarrollo del proceso debe dar como resultado un proceso establecido con conocimiento del producto final con parámetros de control definidos y mensurables que aseguren que el punto final es alcanzado consistentemente.

El diseño del proceso requiere de cinco pasos: (23)

- Conocer el propósito del proceso y así determinar el punto final del mismo.
- Determinar como medir el punto final. Determinar si existe un método apropiado, razonable y real. Si el punto final no puede medirse cuantitativamente, la efectividad del proceso puede ser asegurada por controles de proceso
- Determinar qué etapas del proceso se llevarán a cabo para alcanzar el punto final.
- Verificar que las etapas propuestas rinden exitosamente el producto final.
- Proponer especificaciones para el producto.

Una vez que un proceso o etapa de proceso ha sido diseñada, controles de proceso deben ser desarrollados para asegurar que el proceso es continua y consistentemente efectivo. Para definir controles de proceso es necesario:

- Realizar una lista de los problemas potenciales que pudieran ocurrir.
- Determinar cuáles de esos problemas pueden ser eliminados y cómo.

- Si alguno de los problemas potenciales no puede ser eliminado entonces es candidato a tener un control de proceso.
- Si un problema potencial es serio no puede ser eliminado o su impacto minimizado, desarrollar controles de procesos conocidos como detonadores, que indicarán cuando los problemas potenciales pueden convertirse en problemas reales.

Después de determinar el tipo de control que se requiere para asegurar que cada etapa de proceso soporta apropiadamente las características del producto, se necesita:

- Determinar cómo se asegurará y evaluará la efectividad de dicho control.
- Determinar qué límites son apropiados y razonables.
- Verificar y demostrar que el proceso puede ser controlado dentro de los límites asignados.
- Escribir un documento en el que se describa el desarrollo del proceso paso a paso, los parámetros de control, métodos de prueba y criterios de aceptación.(22)

Con respecto al diseño del proceso, experimentalmente puede ejemplificarse con el producto  $\gamma$  comprimidos; se eligió un proceso de compresión directa, pero el producto contiene dos activos en baja concentración, ( $\sim 4.1\%$  y  $0.28\%$ ), por lo que fue necesario evaluar el método de mezclado y el orden de adición de los componentes; la forma de evaluación, fue realizando uniformidad de contenido a los activos, principalmente los que están en baja concentración; se evaluaron tres métodos de mezclado, el método 1 consistió en un mezclado en capas, el método 2 en un mezclado en dilución con un total de nueve etapas de mezclado y el método 3, en un mezclado en dilución de cinco etapas de mezclado; a continuación se presentan los resultados de uniformidad de contenido de los comprimidos obtenidos mediante los tres métodos de mezclado evaluados.

**Tabla 24. Resultados de uniformidad de contenido a muestras de diferentes métodos de mezclado.**

	Método 1		Método 2				Método 3			
	$\gamma$ II	$\gamma$ III	$\gamma$ II	$\gamma$ III	$\gamma$ II	$\gamma$ III	$\gamma$ II	$\gamma$ III	$\gamma$ II	$\gamma$ III
promedio	96.6	95.8	94.4	94.6	101.1	91.4				
mínimo	89.7	80	99.7	91.5	97	88.8	96.9	96.9	95.5	95.3
máximo	104.4	114.1	102.2	97.6	106.6	93.3	109.7	108.7	113.6	105.8
C.V.	5	10	2.8	2.4	3.8	1.7	4.5	2.9	5.4	2.8

Los resultados del activo  $\gamma$  III con el método 1 no cumplieron los criterios de uniformidad de contenido ( $85 - 115 \% C.V \leq 6.0 \%$ ) sin embargo, los métodos 2 y 3 sí, por lo que la elección del método, dependió de la reproducibilidad del mismo y cuál es el que implicaría un menor costo ó menor número de operaciones.

Un método para el diseño de mezclados en dilución, es el de raíz cuadrada, en el cual se recomienda considerar relaciones menores de 1:10 entre los componentes y no más de tres etapas de mezclado, consiste en sacar la raíz cuadrada al componente de baja concentración, el resultado será el tamaño del primer mezclado. Por ejemplo: consideremos un producto con un tamaño de lote de 100 Kg, con un activo en concentración de 5%, entonces:  $(0.05)^{1/2} = 2.24$ ,

Primer mezclado: 5 Kg Activo + 17.4 Kg excipiente, Relación 1:3.5

Segundo mezclado: 22.4 Kg mezcla anterior + 77.6 Kg excipiente, relación 1:3.5.

### 3.4. SEGREGACIÓN.

Otro punto a considerar durante la formulación de formas sólidas, y principalmente en aquellas de compresión directa, es la estabilidad de la mezcla de polvos obtenida, el sentido común indica que un programa de validación de proceso para comprimidos debe incluir un componente que se enfoque al paso del mezclado final. La uniformidad del mezclado final no garantiza la uniformidad del fármaco en los comprimidos. El manejo subsiguiente de la mezcla como por ejemplo la descarga desde el mezclador hasta la tolva y matrices provoca una amplia oportunidad para la segregación de partículas y que el producto final no presente uniformidad. De esta forma, un programa de validación de procesos confiable debe demostrar uniformidad de contenido aceptable de la mezcla final y en el producto final.(23)

El análisis de uniformidad de mezclado es una prueba que se realiza durante el proceso para asegurar el adecuado mezclado de ingredientes activos con otros componentes del producto y está establecida en 21 CFR 211.110 (a) (3).

El análisis de uniformidad de mezclado es recomendado para aquellos productos de los que la USP requiere uniformidad de contenido, es decir, cuando el producto contiene menos de 50 mg de principio activo por unidad de dosis o cuando el ingrediente activo está en un porcentaje menor al 50% en peso de la unidad de dosis. (24)

La segregación de una mezcla es la separación de sus componentes. La segregación de las partículas sólidas debe ser estudiada debido a que todas las formas farmacéuticas sólidas requieren cumplir con pruebas de uniformidad de contenido.

La segregación de partículas está muy relacionada al mezclado, por que ambas están influenciadas por las características de flujo de los polvos. Si las partículas son de libre flujo, tienen alta movilidad y la tendencia a fluir es más sencilla. El mezclado y la segregación ocurren fácilmente cuando dichos sistemas son sujetos a movimiento dentro de mezcladores o cuando son manipulados después de mezclar.

Los polvos cohesivos, por otro lado, no fluyen fácilmente y el mezclado y la segregación involucra el vencer los enlaces interparticulares como son las fuerzas de Vander Waals, fuerzas electrostáticas y puentes de hidrógeno los cuales son los responsables de la cohesión y la adición.

Cualquier intento por predecir la segregación de sólidos debe estar relacionado a las propiedades físicas principalmente de flujo de los componentes.

Considerando los mecanismos a través de los cuales puede producirse la segregación, es posible implementar pruebas que pueden considerarse como un criterio más en la elección de formulaciones.

En la práctica farmacéutica cuando dos o más componentes sólidos son mezclados juntos, ocurre un proceso de mezclado y segregación al mismo tiempo y un equilibrio alcanzado fácilmente en el cual la velocidad de mezclado es igual a la velocidad de segregación.

Durante el inicio del mezclado, la homogeneidad mejora rápidamente, pero conforme el mezclado continúa, la homogeneidad se deteriora. Las fuerzas de mezclado y segregación alcanzan el equilibrio, lo cual limita la calidad de la mezcla que puede producirse. Una vez que la mezcla ha dejado el mezclador no hay garantía de que la calidad de la mezcla se mantendrá durante el manejo y almacenamiento.

Como ejemplos específicos de cuando ocurre segregación pueden mencionarse la transportación y almacenamiento de las mezclas de polvos, el movimiento de la mezcla desde la tolva o distribuidor y llenado de la matriz, durante el muestreo para métodos analíticos.

Simultáneamente el mezclado y la segregación toman lugar cuando polvos con diversas propiedades físicas son mezclados. Debido a que los mecanismos de mezclado y segregación no pueden separarse, la calidad de la mezcla deseada es generalmente alcanzada deteniendo la segregación.

Las partículas que tienen movimiento independiente y diferencias en las propiedades físicas son sujetas a segregación. Un camino para reducir la segregación es incrementar las interacciones entre diferentes componentes de la mezcla de polvos.

### **Tipos de segregación.**

Pueden reconocerse tres tipos básicos de segregación: (25)

El primero ocurre en lecho de polvo. Cuando un lecho delgado de partículas granulares secas es sujeto a vibración los gránulos grandes se mueven al nivel superior del lecho y las partículas pequeñas migran hacia el fondo. Si el lecho del polvo es muy profundo para completar la segregación por vibración, la segregación no ocurre cuando las partículas se agitan.(25)

El segundo ocurre cuando un material granular es llevado de un estado de reposo a un cono. Ocurre cuando se llenan tolvas. La segregación ocurre cuando dentro de una mezcla se colocan partículas de diferentes tamaños, formas, y densidades y posteriormente son descargadas desde almacenamiento para formar un montículo. Las partículas finas se

concentran en una región cilíndrica alrededor del eje vertical del cono y las partículas más grandes permanecen en la periferia. Cuando se trata de materiales de diferentes densidades las partículas más pesadas se quedan al centro y las ligeras por la base. La segregación de sólidos granulares por gravedad (descarga de tolvas) puede ser originada por diferentes factores como por ejemplo: posición de la carga en la tolva; la forma de la tolva; velocidad de la descarga y naturaleza de la carga.(25)

El tercer tipo de segregación ocurre en lecho fluidizado.

Las principales propiedades de las partículas que causan segregación son:

- Tamaño de partícula y distribución.
- Densidad y distribución.
- Forma y distribución.

(25)

Factores secundarios:

- Coeficiente de fricción.
- Humedad (altera el coeficiente de fricción)
- Forma y superficie del contenedor
- Diferencia de elasticidad de las partículas.

(25)

También se conocen los siguientes mecanismos de segregación:

**Segregación por trayectoria.** Ocurre cuando partículas con diferentes propiedades físicas son sujetas a movimiento horizontal. La segregación de partículas aumenta de acuerdo al cuadrado del diámetro de la partícula. Este mecanismo se lleva a cabo en un mezclador en el cual las partículas son empujadas hacia fuera del material y levantadas con la intención de dispersarlas a través de la superficie. Por ejemplo. Un mezclador en Y que trabaja mediante un mecanismo de convección puede causar segregación por que las partículas más grandes tienden a viajar más lejos.

**Segregación por percolación.** Este es un mecanismo de mezclado y de segregación. En parte, la percolación es determinada por la fuerza gravitacional sobre partículas y por consiguiente no ocurre en materiales cohesivos. La velocidad de percolación es determinada por el movimiento partículas, tamaños y formas.

**Segregación por vibración.** Cuando una mezcla constituida de mas o menos partículas uniformes es sujeta a vibración, ésta tenderá a separarse en sus constituyentes. Si la mezcla consiste en de partículas de varios tamaños, formas y densidades, el comportamiento de cada mezcla dependerá del ordenamiento físico de los diferentes componentes. La segregación de partículas sólidas fue investigada y se mostró que las partículas más grandes son enviadas a la superficie y las finas son acumuladas en la base. La aceleración es la variable más crítica que afecta al fenómeno de segregación bajo la influencia de vibración, a cualquier frecuencia de vibración, la segregación incrementa conforme aumenta la aceleración. Con el incremento de las frecuencias, la segregación reduce dentro de cierto rango de aceleración. Baja aceleración y alta frecuencia puede hacer más efectiva al restar segregación, pero el tiempo de vibración, debe ser cuidadosamente especificado para cada combinación de frecuencia y aceleración. La segregación incrementa con el aumento en partículas grandes para todas las condiciones vibratorias.

La forma de la partícula (de igual masa) puede no tener efecto significativo sobre la segregación para todas las condiciones de vibración. Partículas más ligeras segregan más rápidamente que las pesadas del mismo tamaño y condición de vibración.

**Segregación radial.** Los finos y materiales densos se concentran en el centro, las más grandes y menos densas alrededor por el gradiente de velocidad.

Como un criterio de selección entre diferentes fórmulas, se diseñó una prueba para la evaluación de segregación de mezcla de polvos, de manera general, se realizó la evaluación mediante dos métodos, uno en condiciones estáticas y el otro en condiciones de movimiento exagerado (vibración); el primero consistió en fabricar un lote de 5 Kg. el cual se colocó en un contenedor, se tomaron muestras al inicio, y tres muestreos semanales en dos niveles del contenedor superior e inferior y diferentes puntos, como se muestra en la figura No. 9; el segundo método consistió en fabricar otro lote de 5 Kg bajo las mismas condiciones que el usado para el método estático, se colocó en un contenedor, se tomaron muestras de inicio



como se indicó para el método estático y se sometió el lote a condiciones exageradas de movimiento mediante periodos de vibración, y se tomaron muestras al minuto, tres, seis, doce y veinticuatro minutos de la misma forma que para el método estático.

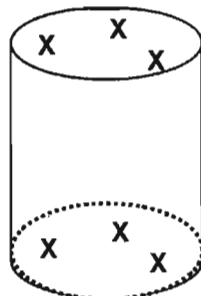


Figura 9. Puntos de muestreo para prueba de segregación en contenedor.

El protocolo para la realización de esta prueba se muestra en el anexo 3 y los resultados son los siguientes:

**Método estático.** Producto:  $\omega$  comprimidos Proceso: Compresión Directa.

**Tabla 25. Resultados prueba de segregación. (Método Estático)**

<i>Método estático</i>				
<i>Tiempo (sem.)</i>	<i>Porcentaje cuantificado de <math>\omega</math> l arriba</i>	<i>C.V</i>	<i>Porcentaje cuantificado de <math>\omega</math> l abajo</i>	<i>C.V</i>
<i>Inicio</i>	81.08	22.39	87.87	5.01
<i>1</i>	65.59	5.95	64.03	4.86
<i>2</i>	69.36	4.00	62.18	9.21
<i>3</i>	64.75	22.52	111.64	28.46

**Tabla 26. Resultados prueba de segregación. (Método Vibración)**

<i>Método vibración</i>				
<i>Tiempo (min.)</i>	<i>Porcentaje cuantificado de <math>\omega</math> l arriba</i>	<i>C.V.</i>	<i>Porcentaje cuantificado de <math>\omega</math> l abajo</i>	<i>C.V.</i>
<i>Inicio</i>	82.90	6.17	75.88	12.31
<i>1</i>	77.47	3.03	76.46	14.15
<i>3</i>	77.05	5.48	80.43	5.79

Tabla 26. Continuación

Método vibración				
Tiempo (min.)	Porcentaje cuantificado de $\omega$ l arriba	C.V.	Porcentaje cuantificado de $\omega$ l abajo	C.V.
6	74.07	11.64	83.85	3.09
12	77.75	5.73	85.36	7.35
24	88.93	2.05	81.61	9.06

Gráfico 10. Curva de segregación método estático  $\omega$  comprimidos

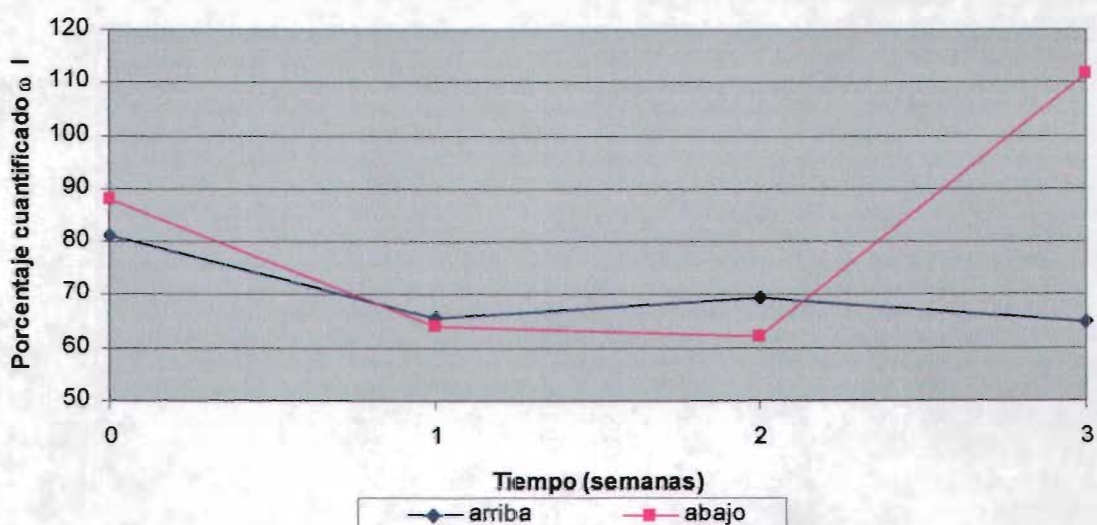


Gráfico 11. Comparación coeficientes de variación con método estático

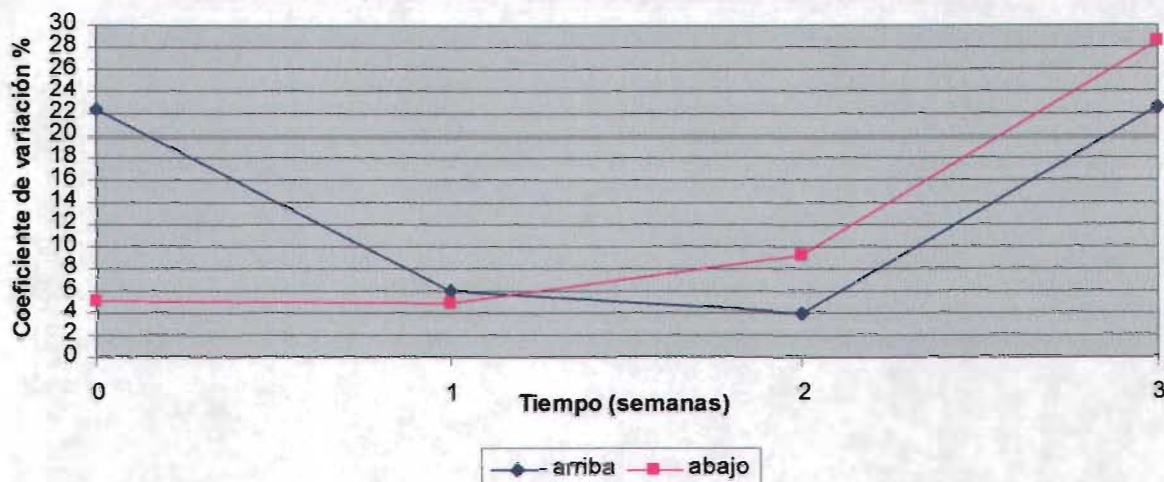


Gráfico 12. Curva de segregación  $\omega$  I método de vibración

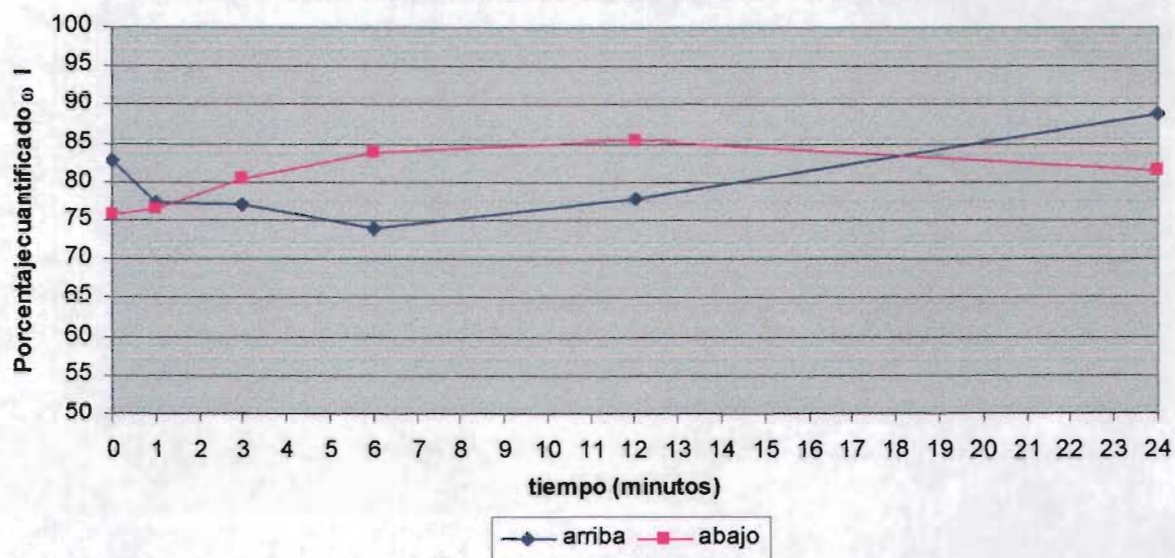
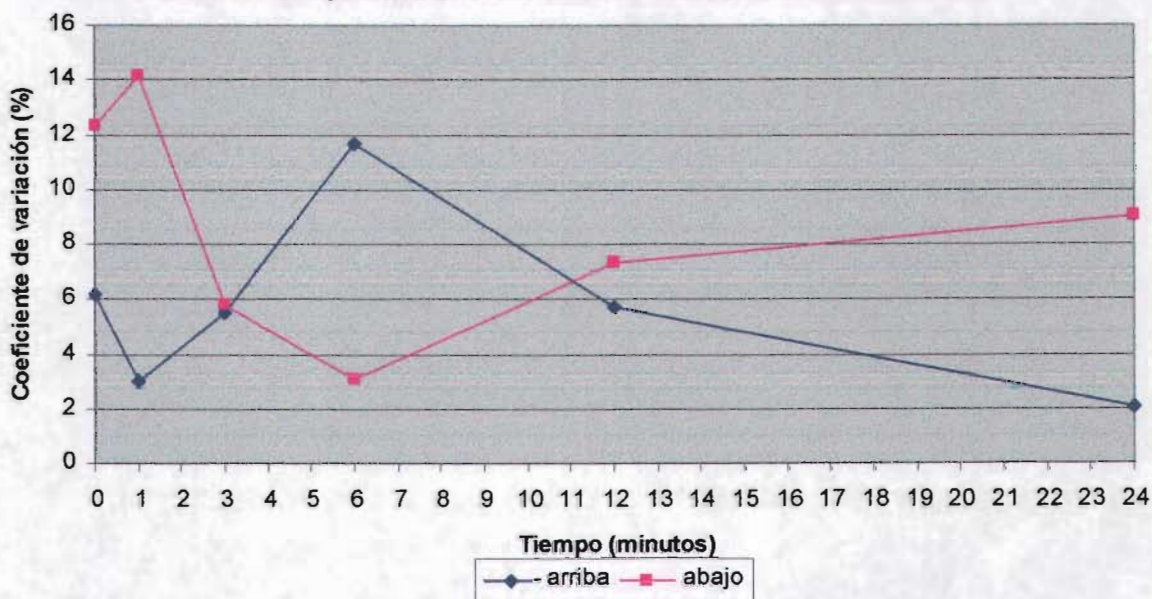


Gráfico 13. Comparación de coeficientes de variación método de vibración



Como puede observarse, existe gran variación entre las muestras, además, los resultados obtenidos se encuentran por debajo del 100 % y no se observa claramente una tendencia en los niveles muestreados; se comprimió una muestra del lote del método por vibración antes de someterlo a dichas condiciones, y luego se comprimió en su totalidad después del tratamiento dividiéndolo en tres fracciones considerando tres niveles del contenedor, a los comprimidos obtenidos se les realizó la prueba de disolución, ya que para este momento, no se contaba con un método para evaluar la uniformidad de contenido, obteniendo lo siguiente:

**Tabla 27. Resultados prueba de disolución a comprimidos obtenidos a partir de prueba de segregación método de vibración.**

Muestra	Porcentaje disuelto promedio	Coefficiente de Variación.
Inicio	87.8	6.3
Final superior	73.8	8.9
Final medio	89.7	3.5
Final inferior	95.7	1.7

Se observa una tendencia, siendo el nivel inferior el que presenta un porcentaje disuelto mayor, en el nivel medio el porcentaje disuelto disminuye y en el superior, disminuye aún más; con esto, puede concluirse que la mezcla de polvos del producto  $\omega$  comprimidos fabricada mediante un proceso de fabricación por compresión directa sí segrega.

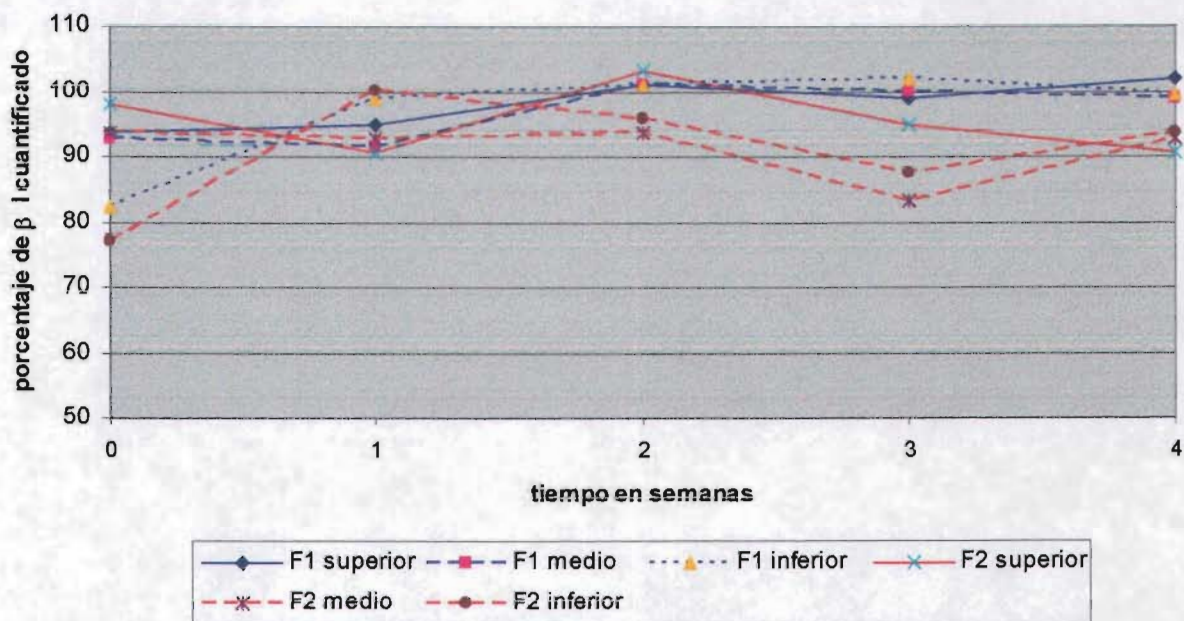
En el diseño de esta prueba se consideró la evaluación bajo condiciones estáticas considerando el tiempo máximo que podría estar un producto a granel en almacenamiento antes de la compresión del mismo, y la evaluación en condiciones de vibración con el fin de simular el movimiento al que está expuesto el producto durante su traslado del almacén al área de compresión y durante la compresión misma. Durante el desarrollo de la formulación es necesario considerar estas situaciones, esta prueba puede utilizarse como un criterio de selección entre diferentes fórmulas propuestas para un producto.

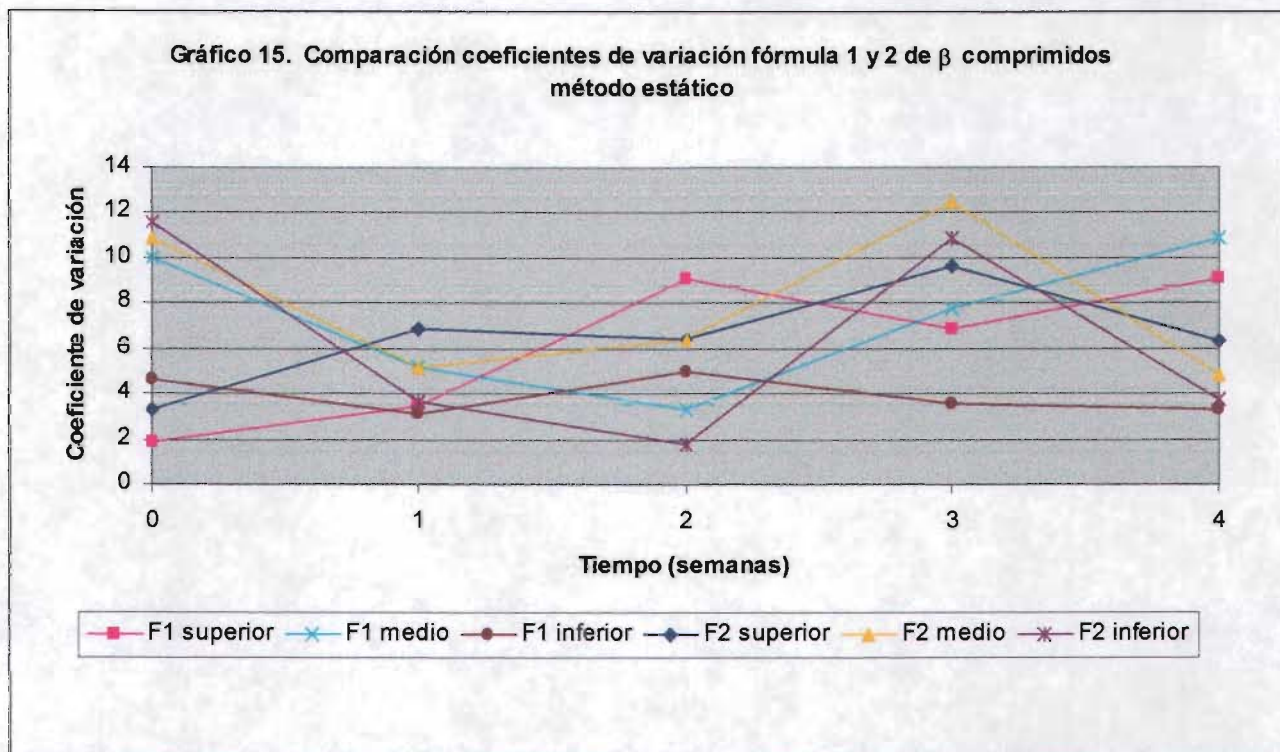
Como ejemplo de lo anterior, se realizó la comparación entre la tendencia a segregación de dos fórmulas del producto  $\beta$  comprimidos, las características físicas de los comprimidos de ambas fórmulas eran semejantes, por lo que se utilizó la prueba de tendencia a la segregación como un criterio más de selección de fórmulas para el producto.

Tabla 28. Comparación de la tendencia a la segregación de dos fórmulas del producto  $\beta$  comprimidos.

Fórmula	tiempo (semanas)	Porcentaje de $\beta$ 1 cuantificado y coeficiente de variación.					
		arriba	c.v.	medio	c.v.	abajo	c.v.
1	0	93.75	3.33	92.71	10.84	82.30	11.60
	1	94.79	6.86	91.67	5.21	98.96	3.65
	2	101.04	6.44	101.04	6.44	101.04	1.79
	3	98.96	9.65	100.00	12.50	102.09	10.84
	4	102.09	6.37	98.96	4.83	99.63	3.72
2	0	97.92	1.84	93.75	10.00	77.08	4.68
	1	90.63	3.45	92.71	5.15	100.00	3.12
	2	103.13	9.09	93.75	3.33	95.84	4.98
	3	94.79	6.86	83.34	7.80	87.50	3.57
	4	90.63	9.12	92.71	10.84	93.75	3.33

Gráfico 14. Curva de segregación fórmulas  $\omega$  comprimidos método estático





Como puede observarse (tabla 28, gráfico 14 y 15), en ninguno de los tiempos y niveles analizados para ambas fórmulas, se observa una tendencia del producto, los coeficientes de variación son relativamente altos, aunque en realidad no reflejan una tendencia a la segregación; para corroborar lo anterior, se comprimó el lote de fórmula 2 y se realizó prueba de disolución, obteniendo un porcentaje disuelto promedio de 100.7 % con un coeficiente de variación de 2.0 %.

Para la fórmula 1, se fabricó un nuevo lote con el fin de evaluar la tendencia a la segregación en condiciones de vibración, los resultados pueden consultarse en la tabla 26 y el gráfico 16, pudiendo observarse, grandes diferencias entre determinaciones, y que todos los valores se encuentran por debajo del 100%, por lo que se cree que estos resultados no pueden ser relacionados con una tendencia a la segregación, si no que probablemente lo que reflejen sea problemas de muestreo en mezcla de polvos.

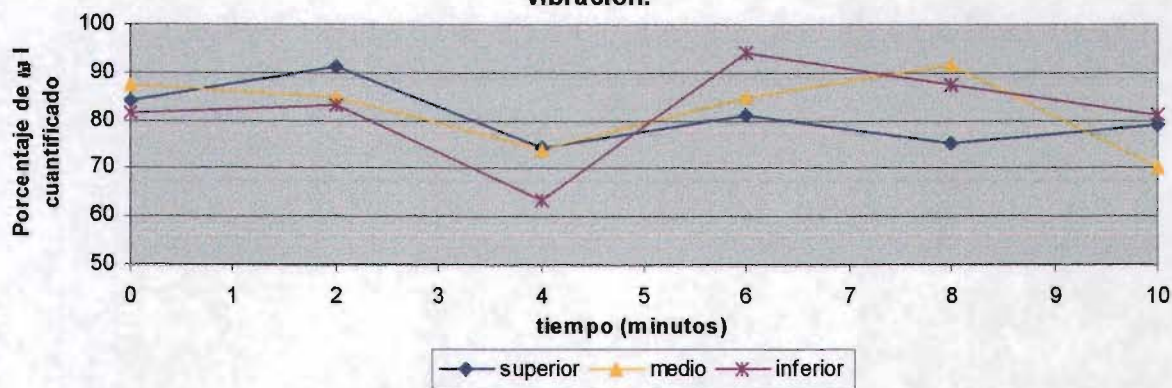
**Tabla 29. Tendencia a la segregación fórmula 1  $\beta$  comprimidos método vibración.**

Tiempo (minutos)	Arriba	C.V.	Medio	C.V.	Abajo	C.V.
0	84.22	11.58	87.37	8.11	81.42	16.27
2	91.04	5.60	84.93	1.44	83.32	8.51

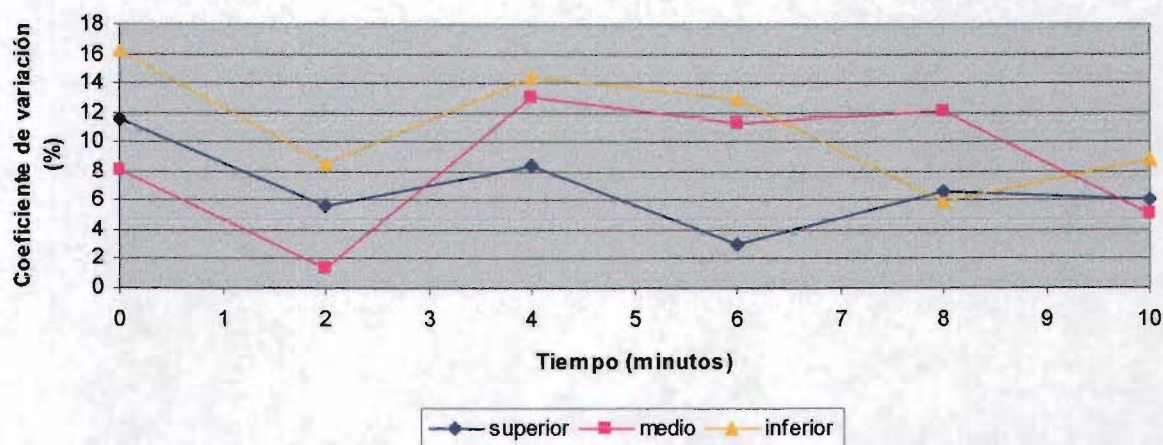
**Tabla 29. continuación**

Tiempo (minutos)	Arriba	C.V.	Medio	C.V.	Abajo	C.V.
4	74.50	8.31	74.10	13.00	63.52	14.40
6	81.29	3.00	85.07	11.32	94.32	12.87
8	75.25	6.57	91.47	12.05	87.26	5.87
10	78.83	6.11	70.18	5.10	81.04	8.78

**Gráfico 16. Curva de segregación Fórmula 1<sub>ω</sub> comprimidos método de vibración.**



**Gráfico 17. Comparación coeficientes de variación Fórmula 1<sub>ω</sub> comprimidos método de vibración**



Como se observó en el ejemplo anterior (evaluación de tendencia a la segregación del producto  $\beta$  comprimidos), durante la etapa de desarrollo es común encontrar una mayor variabilidad en el contenido de activo de muestras de mezcla de polvos que en el contenido de activo de comprimidos obtenidos a partir de esa misma mezcla.

Dicha variabilidad puede adjudicarse a las propiedades físicas del granulado a ser muestreado, al diseño del muestreador empleado y a la técnica de muestreo. Cuando un muestreador es insertado dentro de una mezcla de polvos, puede llevar material desde las capas superiores de la mezcla hasta capas inferiores o, si la mezcla tiene una distribución de tamaño de partícula amplia, la percolación de finos a través del material, puede dar por resultado muestras no representativas de la mezcla. Entre otros factores, la fuerza necesaria para insertar un muestreador largo dentro de un volumen grande de polvo, puede ser considerable y provocar compactación de partículas; el ángulo en que se inserta el muestreador, puede afectar la forma en la que el material fluye hacia dentro de la cámara y también influye si dicha cámara está colocada hacia abajo o hacia arriba.(26, 27)

García et. al. realizaron un estudio comparativo de dos tipos de muestreadores para la determinación de uniformidad de una mezcla de polvos, en su estudio, hicieron comparaciones de los pesos de muestra obtenidas con cada muestreador, los resultados del análisis de uniformidad de dichas muestras y los resultados de uniformidad de contenido de comprimidos obtenidos a partir de la mezcla de polvos. A continuación se presentan los resultados de uno de los tres lotes reportados, con el fin de afirmar la idea vertida anteriormente.(28, 29)

**Tabla 30. Resultados de pesos de muestra, uniformidad de mezclado y uniformidad de contenido. (31)**

	Peso muestra		Uniformidad de mezclado		Uniformidad de contenido
	1	2	1	2	
<i>Muestreador</i>					---
<i>Promedio (%)</i>	193.0	223.5	96.9	101.7	102.1
<i>Valor mínimo (%)</i>	170.2	115.9	87.2	97.6	98.9
<i>Valor máximo(%)</i>	247.3	313.3	109.3	108.5	105.0
<i>Coefficiente de variación (%)</i>	13.3	28.3	6.77	3.48	1.6

De manera general, los resultados muestran una mayor variabilidad con el muestreador 1 tanto para peso de muestra como para uniformidad de mezclado, cabe mencionar, que según



los autores, las características físicas de la mezcla de polvos influyen en el desempeño de los muestreadores.

### 3.5. Caracterización de compactación.

En el capítulo de preformulación, se presentó la importancia de la caracterización del comportamiento de compactabilidad de los principios activos y los excipientes, así mismo, se revisó brevemente la teoría referente a la compactabilidad. Como un criterio más para la selección de entre diferentes fórmulas, y/o para la evaluación de posibles problemas durante la compresión de los productos, se realizó la implementación del uso del cuantificador de fuerzas acoplado a la tableteadora del departamento de formulaciones.

La tableteadora utilizada cuenta con detectores de fuerza de compresión, fuerza de expulsión y posición, como dispositivo de salida, se cuenta con un osciloscopio, en el cual se realizaron lecturas en mV, que posteriormente se convirtieron a unidades de Kg.

Para evaluar la factibilidad de la implementación, se realizaron pruebas con un placebo que se sabía de buenas características al comprimir. La prueba se realizó a un peso de 650 mg / comp. utilizando punzones caplet de 20 x 7 mm, se evaluó, por duplicado, siete diferentes fuerzas de compresión, por cada fuerza de compresión, se tomaron tres comprimidos a los cuales se les determinó dureza y posteriormente se correlacionó la fuerza de compresión y la dureza.

Los resultados de la prueba preliminar fueron:

**Tabla 31. Resultados compactabilidad. (datos puntuales)**

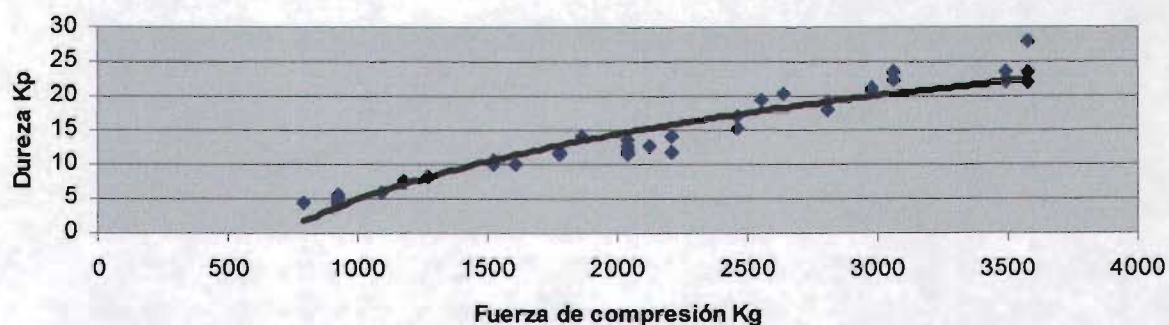
<i>Fuerza de compresión Kg</i>	<i>Dureza Kp</i>	<i>Fuerza de compresión Kg</i>	<i>Dureza Kp</i>	<i>Fuerza de compresión Kg</i>	<i>Dureza Kp</i>	<i>Fuerza de compresión Kg</i>	<i>Dureza Kp</i>
923.08	4.3	1608.20	10	2464.59	17.1	3492.27	23.5
923.08	5.3	1522.56	10	2207.67	14.2	3492.27	22.4
923.08	5.7	1522.56	10.6	2207.67	11.7	3492.27	22.2

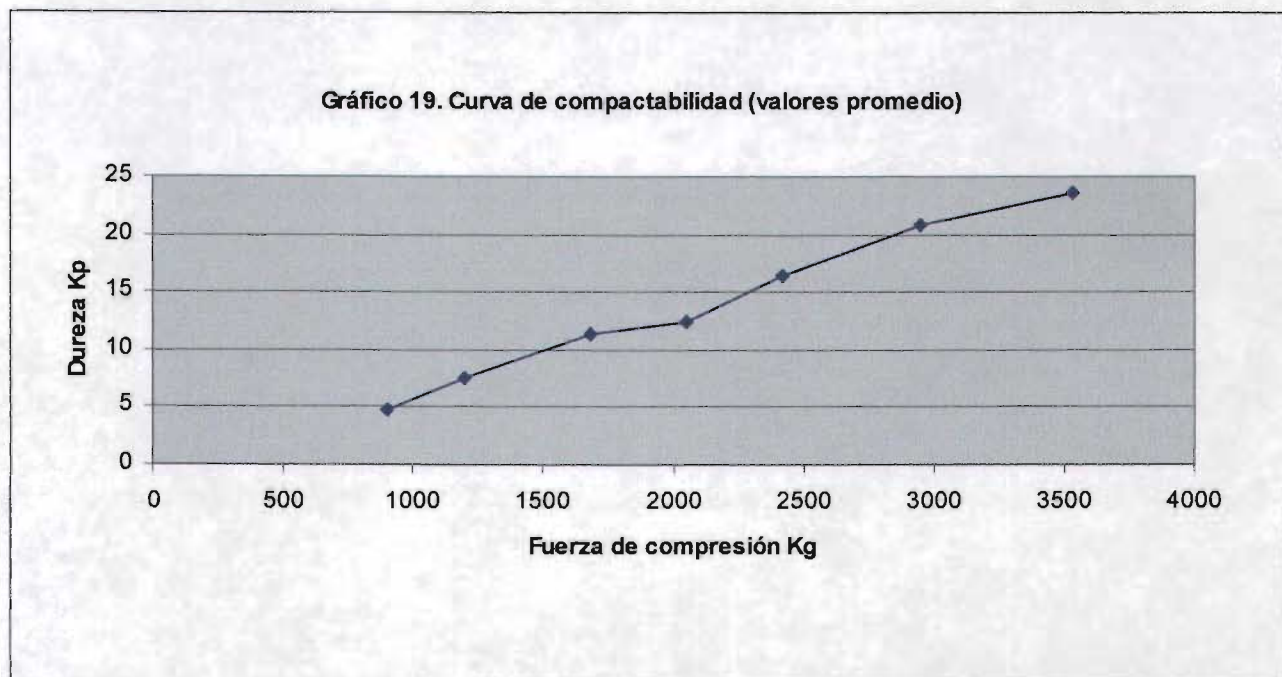
**Tabla 31. Continuación.**

Fuerza de compresión Kg	Dureza Kp	Fuerza de compresión Kg	Dureza Kp	Fuerza de compresión Kg	Dureza Kp	Fuerza de compresión Kg	Dureza Kp
923.08	4.2	1779.48	11.5	2635.87	20.4	3577.90	22.1
923.08	4.8	1865.12	14.2	2550.23	19.3	3577.90	23.6
794.63	4.5	1779.48	11.7	2464.59	15.4	3577.90	27.8
1180.00	7.6	2122.03	12.7	3064.07	23.5		
1265.64	8.1	2036.39	12	3064.07	22.3		
1265.64	8.1	2036.39	12.6	2807.15	18		
1094.36	5.9	2036.39	13.4	2807.15	19.1		
1180.00	7.6	2036.39	11.6	2978.43	21.1		
1180.00	7.4	2036.39	11.9	2978.43	20.7		

**Tabla 32. Resultados de compactabilidad (valores promedio)**

<i>Fuerza promedio (Kg)</i>	<i>Dureza promedio (Kp)</i>
901.67	4.80
1194.27	7.45
1679.57	11.33
2050.66	12.37
2421.77	16.35
2949.88	20.78
3535.09	23.60

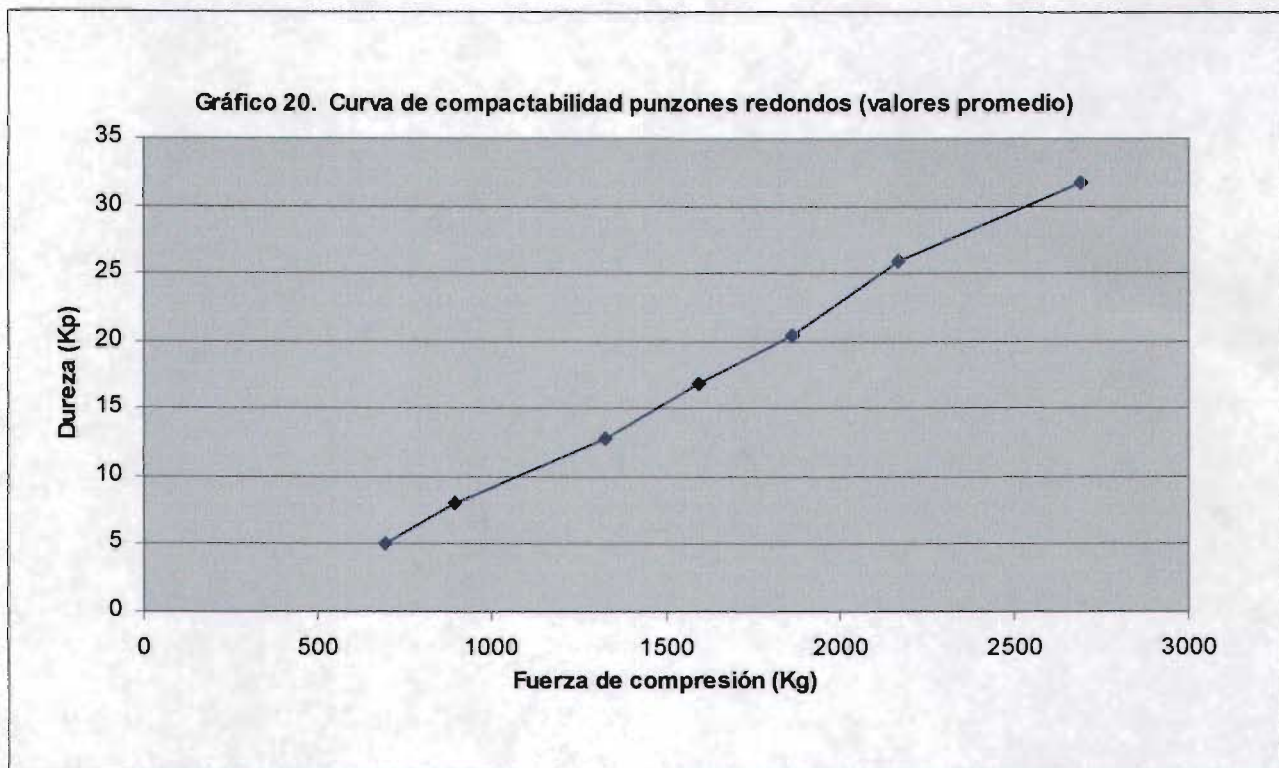
**Gráfico 18. Curva de compactabilidad**



Se realizó la compresión del mismo material con punzones redondos cóncavos de 11.2 mm de diámetro, a continuación se presentan los resultados como valores promedio

**Tabla 33. Resultados curva de compactabilidad punzones redondos (valores promedio).**

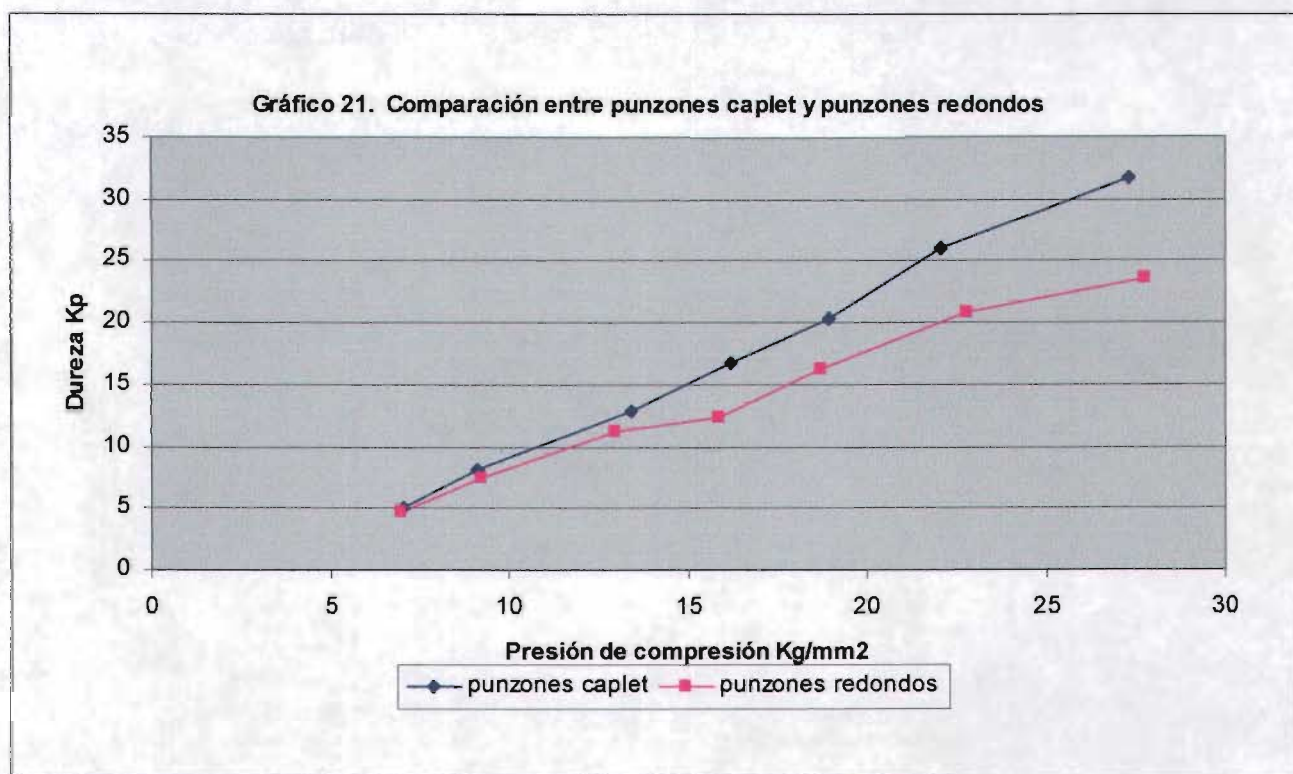
Fuerza promedio (Kg)	Dureza promedio (Kp)
694.71	5.03
894.53	8.08
1322.73	12.88
1593.93	16.83
1865.12	20.33
2170.97	25.96
2692.96	31.73



En las tablas y gráficos anteriores (tabla 31, 32 y 33; gráfico 18, 19 y 20) se observa que aunque el material comprimido es el mismo, con los punzones redondos se alcanzaron durezas mayores a menores fuerzas de compresión, por ejemplo, mientras que con los punzones caplet con aproximadamente 3500 Kg de fuerza de compresión se obtuvieron durezas de aproximadamente 22 Kp., con los punzones redondos con aproximadamente 2700 Kg de fuerza de compresión se obtuvieron durezas de aproximadamente 32 Kp; es importante considerar la forma del punzón, ya que la fuerza de compresión puede ser la misma, pero la presión de compresión es diferente debido al área de los punzones. Se calculó el área de los punzones utilizados, se calculó la presión de compresión y se realizó la comparación entre punzones caplet y punzones redondos obteniendo lo siguiente:

**Tabla 34. Comparación entre punzones caplet y punzones redondos.**

<i>Punzones caplet</i>			<i>Punzones redondos</i>		
<i>Fuerza de comp. promedio (Kg)</i>	<i>Presión de compresión promedio (Kg/mm<sup>2</sup>)</i>	<i>Dureza promedio (Kp)</i>	<i>Fuerza de comp. promedio (Kg)</i>	<i>Presión de compresión promedio (Kg/mm<sup>2</sup>)</i>	<i>Dureza promedio (Kp)</i>
901.67	6.96	4.80	694.71	7.05	5.03
1194.27	9.22	7.45	894.53	9.08	8.08
1679.57	12.97	11.3	1322.73	13.43	12.88
2050.66	15.84	12.37	1593.93	16.18	16.83
2421.77	18.71	16.35	1865.12	18.93	20.33
2949.88	22.79	20.78	2170.97	22.04	25.99
3535.09	27.74	23.60	2692.96	27.34	31.73

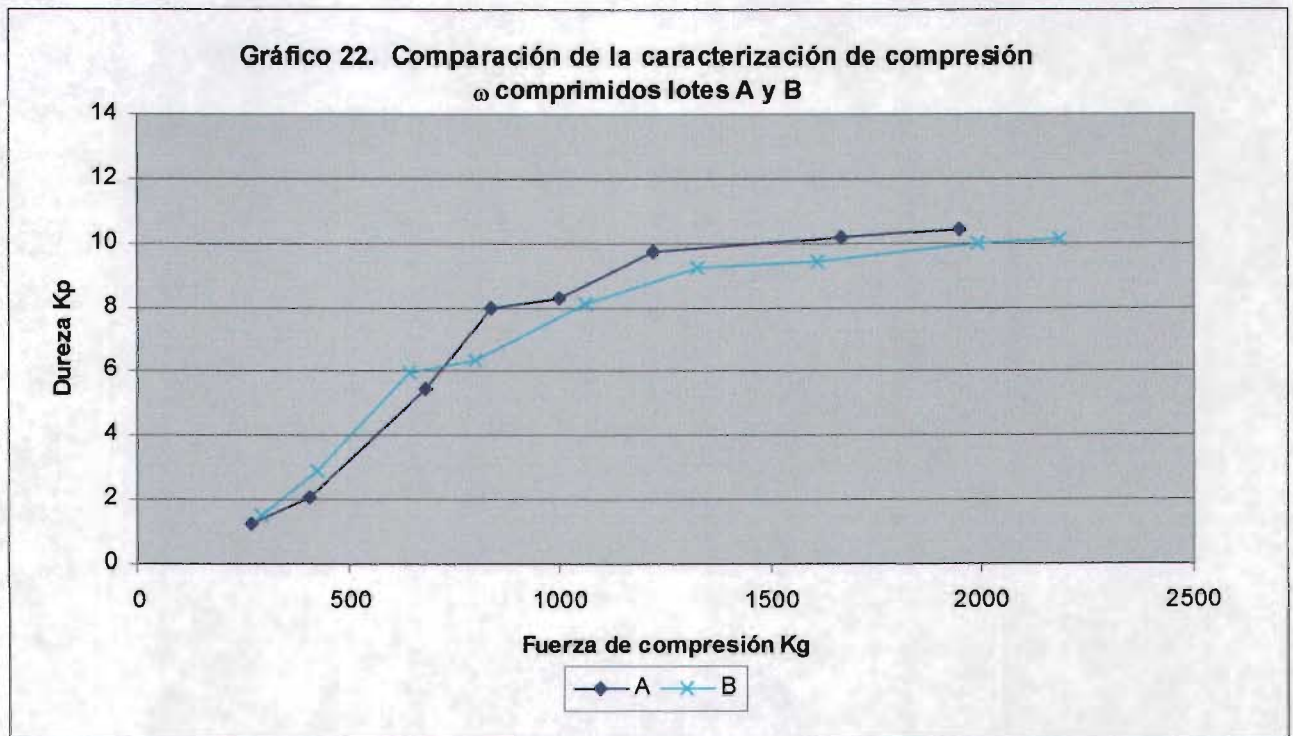


Se observa que, al menos en los primeros tres puntos, las durezas alcanzadas son prácticamente las mismas, las diferencias en el resto de los puntos podrían adjudicarse a variaciones en el peso; luego de esta prueba, se consideró implementado el uso del

cuantificador de fuerzas, por lo que para el producto  $\omega$  comprimidos, se realizó la caracterización de la compactabilidad de la fórmula en dos lotes diferentes.

**Tabla 35. Caracterización de la compactabilidad del producto  $\omega$  comprimidos.**

Lote A		Lote B	
Fuerza de compresión (Kg)	Dureza promedio (Kp)	Fuerza de compresión (Kg)	Dureza promedio (Kp)
271.54	1.26	295.15	1.52
407.01	2.10	424.49	2.86
680.98	5.44	645.58	5.94
836.40	7.95	801.24	6.35
1000.10	8.3	1060.68	8.08
1219.86	9.70	1323.88	9.24
1668.43	10.16	1608.13	9.44
1946.91	10.42	1987.13	9.96
		2182.65	10.08



Se observa reproducibilidad del comportamiento del producto, esta forma de caracterizar el producto, también provee herramientas para dimensionar problemas como la adhesión, ya que mediante el detector de expulsión, puede evaluarse, la fuerza utilizada por el equipo para

expulsar el producto y podrían identificarse productos con tendencia a adherirse a los punzones, e inclusive utilizar esta caracterización como un criterio más de selección de fórmulas; respecto a esto, se evaluó el uso de el detector de expulsión con un producto que presenta adhesión ligera ( $\chi$  cápsulas) y uno que no presenta este fenómeno ( $\gamma$  comprimidos), obteniendo:

**Tabla 36. Fuerza de expulsión de  $\chi$  cápsulas y  $\gamma$  comprimidos.**

<i>Fuerza de expulsión promedio (Kg) <math>\chi</math> cápsulas</i>	34.68
<i>Fuerza de expulsión promedio (Kg) <math>\gamma</math> comprimidos</i>	20.65

A partir de estos resultados, puede decirse, que a través del detector para fuerza de expulsión, puede evaluarse también el desempeño de fórmulas y podría seleccionarse la de mejor comportamiento.

En la etapa de formulación, también es de suma importancia recopilar toda la información útil obtenida y mantenerla en un solo conjunto accesible a consulta, lo anterior, será la referencia para iniciar otras etapas del desarrollo (por ejemplo Optimización y Transferencia de Tecnología, ésta última analizada en el capítulo 3); en el Anexo 2, se encontrará un formato propuesto para elaborar un reporte de formulación.

## CAPÍTULO 4. TRANSFERENCIA DE TECNOLOGÍA.

La disponibilidad de un conjunto de información, que defina en detalle, todas las actividades relevantes necesarias para la fabricación, control y medición de la calidad de un producto es fundamental para lograr un proceso de fabricación robusto.(30) Como ya se ha expuesto, esta información es generada durante las diferentes etapas del desarrollo, los reportes de preformulación y formulación expuestos en este trabajo, forman parte de dicha información, la cual, en un momento dado, puede ser suplementada y/o actualizada según la experiencia adquirida en una de las últimas fases del desarrollo, la transferencia de tecnología.

La transferencia de tecnología es el proceso que asegura que dicha información esté disponible dónde y cuando se requiera.(30) La transferencia de tecnología es básicamente un proceso de comunicación en el que existe un emisor (Departamento de Desarrollo) y un receptor (Departamento de Producción y Departamento de Control de Calidad), cuyo éxito depende de lo bien estructurado que esté el mensaje y de la efectiva transmisión que se realice.  
(31)

Como en todo mensaje, la información transmitida debe ser clara, concisa y suficiente para permitir el objetivo establecido; es conveniente que el informe de desarrollo cumpla con estas tres características, ya que si se presentara un exceso de información, podría causarse confusión, y si se omitieran datos y existieran carencia de información, se puede dar paso a cambios imprevistos, los cuales ponen en riesgo el éxito de la transferencia y por consiguiente la calidad y reproducibilidad del producto desarrollado.

El objetivo de la transferencia de tecnología, es asegurar que en el área de producción se ha instalado un proceso y producto fabricable, que cumple con especificaciones preestablecidas y potencialmente validable.

La transferencia de tecnología se realiza cuando se ha desarrollado un producto nuevo ó reformulado uno ya existente, se han realizado cambios de instalaciones y / o equipos, o se ha comprado – vendido tecnología; cualquiera que sea la situación de transferencia, se requiere tener lista la información y recursos necesarios antes de iniciar. De manera general se sugiere tener:



- Un protocolo de transferencia revisado y aprobado por la unidad emisora y la unidad receptora de la transferencia de tecnología.
- La fórmula y el proceso establecidos ya en la orden de fabricación.
- Las materias primas, equipos y servicios generales disponibles.
- Los métodos analíticos transferidos.
- El personal capacitado.

En cuanto a la elaboración del protocolo de transferencia, es recomendable, que en él se incluya y especifique claramente:

- El objetivo y los alcances de la transferencia.
- Antecedentes en los que se incluya información relevante del producto y proceso en forma de reseña, acuerdos tomados por las áreas emisora y receptora y si se considera conveniente, información referente al producto y proceso que deba aclararse antes de iniciar la transferencia.
- Un diagrama de flujo en el que se incluyan los puntos críticos del proceso, los muestreos y las pruebas a realizar, así como los puntos en que se requiera detener el proceso de fabricación hasta tener resultados de algún análisis.
- Una descripción de las responsabilidades que durante la transferencia tendrán ambas entidades, como toma de muestras, realización de análisis, supervisión de alguna etapa del proceso, etcétera.
- La descripción detallada de los muestreos a realizar, la forma de realizarlos, etc., así como la descripción detallada de las pruebas a realizar.

Un ejemplo de la elaboración de un protocolo puede consultarse en el anexo 3, aunque dicho anexo no se refiere a transferencia de tecnología si no a la prueba de segregación implementada en el capítulo de formulación, en él pueden encontrarse los puntos aquí enumerados.

En cuanto a la capacitación del personal, también es importante elaborar un plan de trabajo en el que se señale la estrategia de capacitación, se mencione la información que será revisada, a qué nivel será la capacitación (operario, supervisor, responsables de transferencia de unidad receptora) y la forma de evaluación. Durante la capacitación, es importante presentar

el producto y el proceso, los puntos críticos y las características especiales, así como las pruebas que se realizarán durante el proceso.

Si la transferencia de tecnología implica realizar un cambio post – aprobatorio al registro del producto o implica algún tipo de escalamiento, considerar lo descrito en las Guías SUPAC (32) es recomendable. La guía SUPAC para productos de liberación inmediata, está diseñada para clasificar cambios una vez que el medicamento ha sido registrado, en ella, se consideran cambios en los componentes de la fórmula, el proceso, equipo, sitio de manufactura y tamaño de lote, todos en tres niveles de cambio (Nivel 1 No impacta el desempeño del producto; Nivel 2: impacto moderado; Nivel 3: impacto mayor), y se indican los estudios necesarios por realizar, según el nivel del cambio.

Se realizó la transferencia de tecnología del producto ω comprimidos, a continuación, se presenta el reporte de transferencia generado, el, cual incluye comentarios para enfatizar ciertos puntos de la transferencia de tecnología.

#### **4.1. REPORTE DE TRANSFERENCIA DE TECNOLOGIA ANTIHEMÉTICO COMPRIMIDOS ( $\omega$ COMPRIMIDOS).**

##### **Antecedentes.**

*Se realizó la fabricación de tres lotes industriales considerados para la transferencia de Tecnología del producto  $\omega$  comprimidos, previo a esto se realizó la fabricación de un lote piloto para poder establecer ciertos criterios para la fabricación, de acuerdo a los planes de trabajo emitidos para la capacitación del personal de producción para la fabricación del producto  $\omega$  comprimidos y Transferencia de Tecnología del producto  $\omega$  comprimidos.*

*Para la fabricación del lote piloto así como para cada uno de los lotes industriales se desarrolló un Protocolo de Transferencia (Protocolo. Estudios de Transferencia de Tecnología) cuyo objetivo fue definir las condiciones de proceso para la fabricación del producto mediante la realización de varias pruebas y análisis durante la fabricación de cada lote. El Protocolo de Transferencia fue propuesto por CAFET y sometido a revisión por los departamentos de Producción, Control de Calidad y Validaciones de la entidad receptora, para su revisión y mejoramiento, en su caso. La cantidad de pruebas propuestas en el protocolo de transferencia llevó a la generación de un documento, el Anexo a la Orden de Fabricación, en el que se describen con detalle el momento de realización de las pruebas y que complementa a la Orden de Fabricación del producto. Al igual que el Protocolo de Transferencia, el "Anexo a la Orden de Fabricación" fue propuesto por CAFET y revisado por los departamentos de Producción y de Control de Calidad de la entidad receptora.*

##### **Resultados.**

*Las observaciones realizadas durante la fabricación del lote piloto (lote A) así como de cada uno de los lotes de Transferencia fueron registradas, en el formato Estudios de Transferencia de Tecnología, observaciones de la Fabricación de Lotes de Transferencia y en la libreta correspondiente del departamento de Formulaciones de CAFET.*

*Personal de CAFET estuvo presente en los pasos correspondientes a la fabricación y compresión de cada uno de los lotes para supervisar estas actividades y coordinar la realización de aquellas correspondientes al "Anexo a la Orden de Fabricación".*

**Tamizado de los materiales.**

Durante el tamizado de los ingredientes intragranulares, especialmente de activo y diluyente por malla 40, el tamizador se trabó debido a que los materiales atascaron el rodillo. El problema fue resuelto ajustando el tornillo que sujeta al rodillo. Realizado este ajuste, no se volvió a presentar el problema. Este problema se presentó en los cuatro lotes.

Es muy importante evaluar todos los problemas y posibles riesgos que pudieran desprenderse de las operaciones unitarias utilizadas en el proceso, ya que esto puede dar pauta a que se revise el buen funcionamiento del equipo o inclusive a cambiar el equipo utilizado.

**Mezclado inicial.**

En el lote piloto se realizó un estudio para encontrar el tiempo de mezclado mas adecuado para esta etapa; se realizó el mezclado a 10, 20 y 30 min, tomando muestras en cada tiempo en tres niveles del mezclador y tres muestras por nivel, el tamaño de muestra se requería de 100 mg hasta 300 mg; se observó que con un tiempo de mezclado entre 20 y 30 minutos se alcanzaba una uniformidad de mezclado adecuada, por lo cual se decidió utilizar un tiempo de mezclado de 25 min para los demás lotes. Los resultados de la valoración durante el mezclado son los siguientes:

**Tabla 37. Resultados de valoración del activo ω I a diferentes tiempos de mezclado**

Nivel	TIEMPO DE MEZCLADO (mín.)		
	10	20	30
Superior	82.9	103.2	102.7
	100.1	100.8	98.6
	110.8	100.7	104.2
Medio	•	109.5	103.4
	•	100.7	99.8
	107.4	97.4	102.3
Inferior	105.5	101.7	101.9
	103.6	102.6	98.4
	103.3	•	98.1
Mínimo	82.9	97.4	98.1
Máximo	110.8	109.5	104.2
Promedio	101.9	102.1	101.0
Coefficiente de variación (%)	8.88	3.40	2.31

*Nota: (•) Muestras en cantidades insuficientes para el análisis de valoración.*

Puede observarse que en cada tiempo de mezclado se tienen promedios entre 101% y 102% cuantificado de activo  $\omega$ l. El criterio de aceptación descrito en el Protocolo de Transferencia, indica que el promedio de los resultados individuales de la cantidad de activo esperada, debe estar entre el 90 % y 110 % con un coeficiente de variación menor de 5.0 % (26); el cual se cumplió desde los 20 minutos de mezclado, considerando suficiente este tiempo para tener una mezcla homogénea, sin embargo, se observó que de los 20 a los 30 minutos hubo una disminución en el coeficiente de variación de cerca de 1%, por lo que se definió un tiempo de 25 minutos de mezclado para esta etapa, ya que entre 20 a 30 minutos de mezclado se asegura tener una mezcla homogénea.

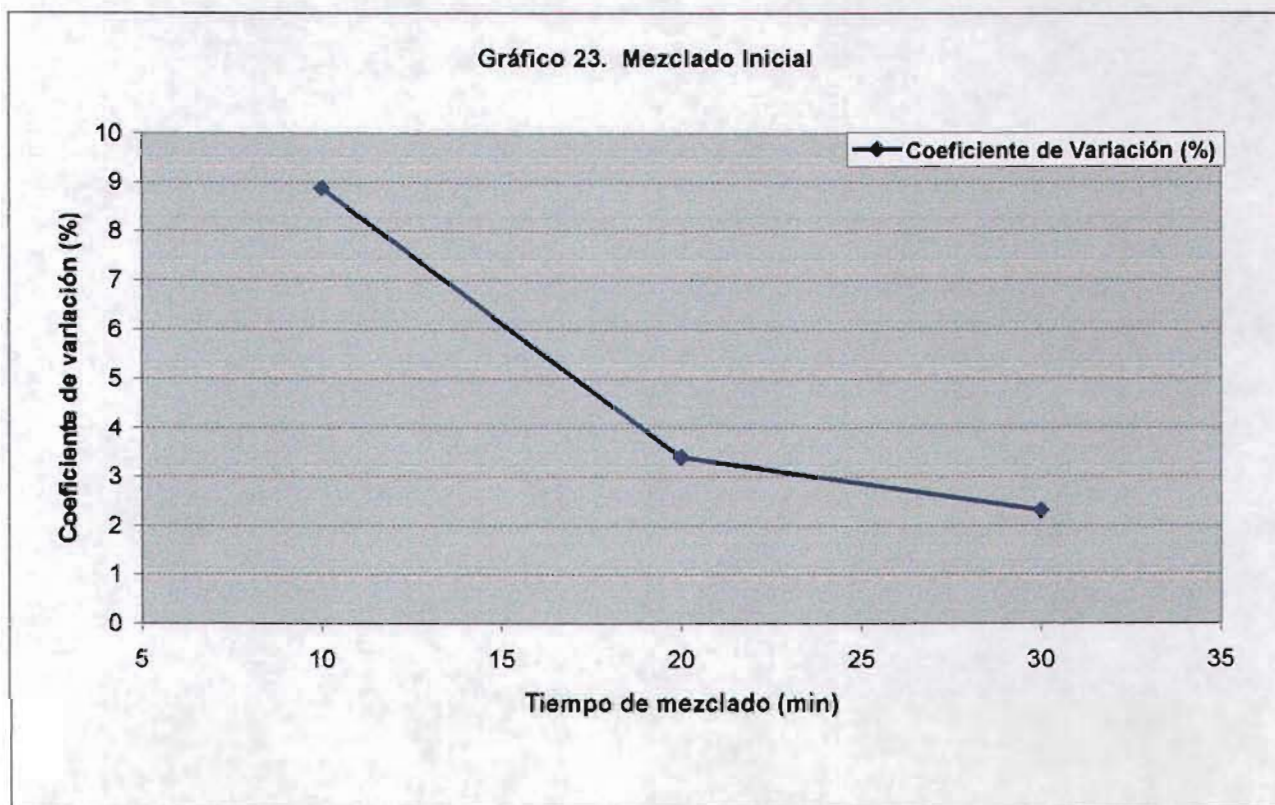
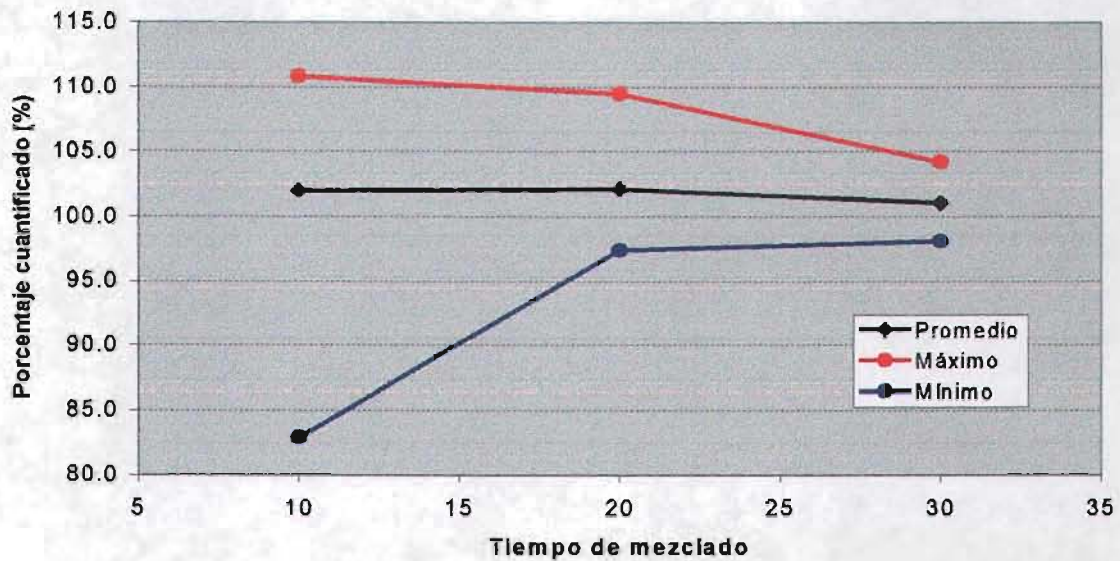


Gráfico 24. Mezclado Inicial



En esta etapa, se presentaron problemas de muestreo, ya que, como se había discutido anteriormente, las características de la mezcla de polvos a muestrear influyen importantemente esta operación; específicamente, en esta etapa, la mezcla de polvos no fluye y de manera general, la variación de los pesos de las muestras obtenidas fue grande, e inclusive algunas fueron insuficientes para el análisis.

#### **Fabricación de la suspensión aglutinante.**

Durante la preparación del aglutinante para el lote A, debido a que no se contaba con cilindros de capacidad mayor a 100 L, hubo necesidad de inclinar el mismo durante la adición del Starch 1500 y la agitación de la suspensión. Para la fabricación del lote B la suspensión aglutinante se preparó en dos fracciones iguales.

Previo a la humectación, en el lote A, se evaluó la capacidad máxima de la bomba peristáltica con agua purificada y con la suspensión recién preparada, obteniendo un gasto máximo de 4000 mL/min, mientras que con la suspensión recién preparada se tuvo un gasto máximo de 1300 mL/min; para alcanzar un gasto de al menos, 1500 mL/min, se adicionó a la suspensión 5 L más de agua, obteniendo un gasto máximo cercano a los 2600 mL/min, utilizando la bomba peristáltica al 40 % de su capacidad.

Para los lotes C y D, se adicionó el 50 % del agente aglutinante en la mezcla de polvos, la suspensión se preparó en una sola fracción y se obtuvo un gasto de 3000 mL/min con un 70% de la capacidad de la bomba peristáltica.

La humectación se llevó a cabo de manera continua y en el tiempo estimado (entre 42 min. y 43 min). Posterior a la adición del aglutinante, con el fin de mejorar las características del granulado obtenido, se adicionó más agua purificada.

De esta etapa, puede enfatizarse la importancia de estimar la capacidad de los equipos a utilizar, para adquirir los equipos necesarios ó adecuar la fabricación del producto a los equipos con los que se cuenta, considerando los riesgos y los tiempos en la producción, por ejemplo, cuando en el lote B, la suspensión aglutinante se preparó en dos fracciones, el tiempo requerido para su fabricación fue mayor que preparándola en una sola.

**Granulación Húmeda.**

De acuerdo con lo indicado en el Protocolo de Transferencia, se tomaron muestras de la masa húmeda correspondientes a la parte superior, media e inferior del secador a la que se les determinó la humedad residual en todos los lotes fabricados. Los resultados de estas determinaciones se muestran a continuación:

**Tabla 38. Resultados de humedad residual en masa húmeda ω comprimidos**

<b>Punto de muestreo</b>	<b>A</b>	<b>B</b>	<b>C</b>	<b>D</b>
<b>Inferior</b>	26.13 %	23.68 %	22.08 %	23.95 %
<b>Medio</b>	26.41 %	23.60 %	23.27 %	22.23 %
<b>Superior</b>	25.16 %	23.47 %	23.31 %	24.16 %
<b>Promedio n=3</b>	25.90 %	23.58 %	22.89 %	23.45 %
<b>Coefficiente de variación</b>	2.52 %	0.45 %	3.05%	4.52%
<b>Promedio global n=12</b>	23.95			
<b>Coefficiente de variación</b>	5.64%			
<b>Intervalo. (promedio +/- 3σ)</b>	19.90 – 28.01			
<b>Valor teórico</b>	24.50 %			

En promedio, la humedad residual determinada estuvo alrededor del valor de humedad calculado para todos los lotes.

**ESTA TESIS NO SALE  
DE LA BIBLIOTECA**

**Secado.**

*Para el secado, la masa húmeda resultante se distribuyó en cargas de aproximadamente 50 Kg cada una. Para el lote piloto se secó la primera carga por espacio de 45 minutos, se tomó una muestra del material de los niveles superior, medio e inferior del contenedor y se determinó la humedad residual de acuerdo a las condiciones indicadas por la orden de fabricación. La determinación dio un resultado de 0.9% de humedad residual, por lo que se decidió que la segunda carga de granulado permaneciera en el horno de lecho fluido por 40 minutos. Al término de los 40 minutos, la carga del segundo contenedor fue examinada y se observó que se habían formado gránulos de un tamaño importante y, en consecuencia, con un porcentaje de humedad notoria. De este material se tomó una muestra a la que se le determinó la humedad residual que tuvo un resultado de 1.0%, por lo que se decidió no extender el tiempo de secado para esta segunda carga. Para la tercera carga se decidió secar por 40 minutos. En base a estos resultados se decidió tomar un tiempo de secado de 30 min. para los demás lotes. En el lote B se observó una variación en cuanto a la humedad obtenida después del secado en cada uno de los hornos, por tal razón para el lote C se optó por registrar la temperatura de salida de cada uno de los Hornos para determinar si existe una discrepancia en cada uno de ellos, para el lote D también se observó una variación en cada uno de los hornos. En todos los lotes se observó que se tenían resultados de humedad por arriba y debajo de los límites especificados sin embargo se continuó así debido a que el promedio global quedó dentro de especificaciones y no se observó que afectara alguna de las características y/o propiedades del granulado.*

*Con el fin de evaluar la uniformidad de secado, se muestrearon los contenedores utilizados para el secado del granulado y se determinó la humedad residual; dicha evaluación fue realizada tanto por la entidad emisora como por la entidad receptora. Los resultados en porcentaje de humedad residual de estas muestras son los siguientes:*



**Tabla 39. Resultados de humedad residual granulado seco  $\omega$  comprimidos.**

Contenedor	Lote A	Lote B		Lote C		Lote D	
		CAFET	Entidad receptora	CAFET	Entidad receptora	CAFET	Entidad receptora
1	0.93	1.77	1.50	1.38	1.20	1.26	1.50
2	0.93	1.31	0.90	1.37	0.90	1.26	1.50
3	0.76	2.45	2.30	2.90	2.00	1.62	1.50
4		1.07	0.60	1.59	1.20	0.88	1.00
5		1.98	1.50	1.80	1.30	1.37	1.30
6		1.08	0.80	2.83	2.20	1.00	0.70
7		1.86	1.50	2.30	2.00	1.84	1.30
8		2.35	2.10	1.34	1.10	0.95	0.90
9		1.74	1.70	2.83	2.60	2.78	2.00
10		1.06	0.70	1.22	1.00	1.04	0.80
11						1.38	1.70
<b>Promedio</b>	0.87	1.67	1.36	1.96	1.55	1.40	1.29
<b>C.V.</b>	11.24	31.16	43.46	35.30	38.26	38.84	31.27

La humedad residual promedio, en todos los lotes excepto para el lote piloto se encontró dentro de las especificación de 1.0 a 2.0 %. Algunos de los resultados entre carga y carga se encontraron fuera de especificaciones, e inclusive se observan diferencias a pesar de haber colocado las cargas la misma cantidad de tiempo. Se realizó el seguimiento del secado por horno, encontrando que la variación en porcentajes de humedad dependió del desempeño de cada horno y no a las características del granulado.

Como parte de la caracterización del producto, se realizó la evaluación de dureza de gránulo; a partir de granulado seco, se seleccionaron gránulos que atravesaran malla No. 4 y se retuvieran en malla 10, a partir de esta selección, se tomaron muestras de aproximadamente 10 g, los cuales se colocaron dentro del friabilizador, se aplicaron 100 revoluciones y se pesó el granulado retenido después de este tratamiento en malla 12, posteriormente, se calculó el porcentaje de peso perdido después de colocar la muestra en el friabilizador. La prueba se realizó por triplicado. Los resultados de un lote de desarrollo y los lotes A, B, C y D se muestran a continuación.

Tabla 40. Dureza de gránulo

Lote	Desarrollo	A	B	C	D
<b>Promedio global</b>	5.08	4.96	7.11	6.72	3.75
<b>Coefficiente de variación (%)</b>	6.90	33.30	24.95	12.45	24.63

Los resultados de esta prueba muestran una variación alta, esto puede ser debido a las condiciones de la prueba, ya que depende de las características de los gránulos sometidos a la prueba, y aunque es el mismo producto, pueden presentarse algunas variaciones, como por ejemplo, en alguno de los lotes, fue necesario modificar el tamaño de la malla para la selección de los gránulos, ya que la muestra retenida en malla 12 no fue suficiente para la realización de la prueba. De manera general, los resultados de dureza de gránulo de los lotes industriales, son semejantes al obtenido durante el desarrollo; esta prueba, solo provee una referencia del comportamiento del producto, ya que no existe un parámetro que indique qué porcentaje de dureza es adecuado, o una relación que indique si con un porcentaje de dureza se obtienen características específicas del producto final.

#### **Mezclado con componentes extragranulares.**

En esta etapa del proceso, también se realizó un estudio para evaluar el tiempo adecuado de mezclado, se realizó un estudio de uniformidad de mezclado en cada tiempo, tomando muestras del nivel superior, medio e inferior del mezclador (tres muestras por nivel), luego se analizó la valoración de cada muestra. Los resultados en porcentaje de principio activo cuantificado fueron los siguientes:

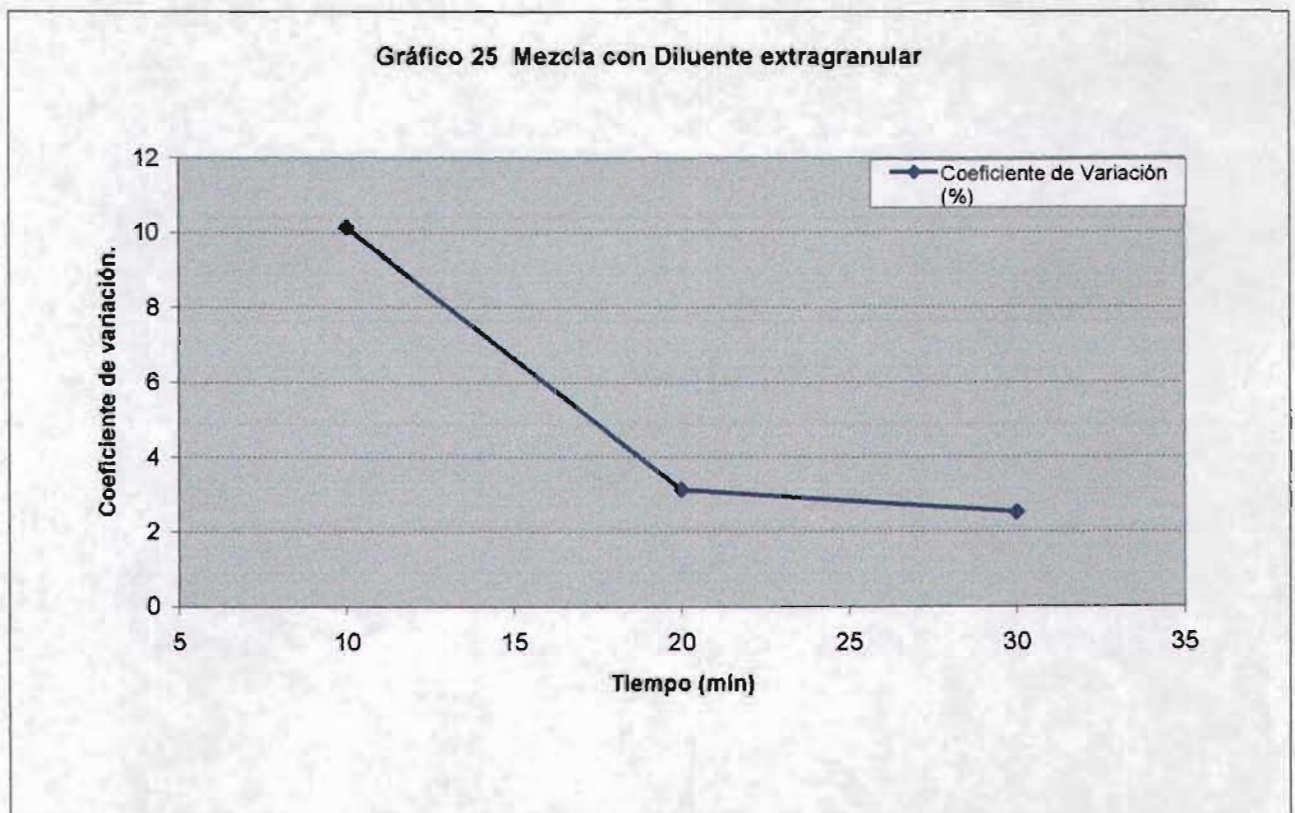
Tabla 41. Resultados de uniformidad de Mezclado  $\omega$  comprimidos

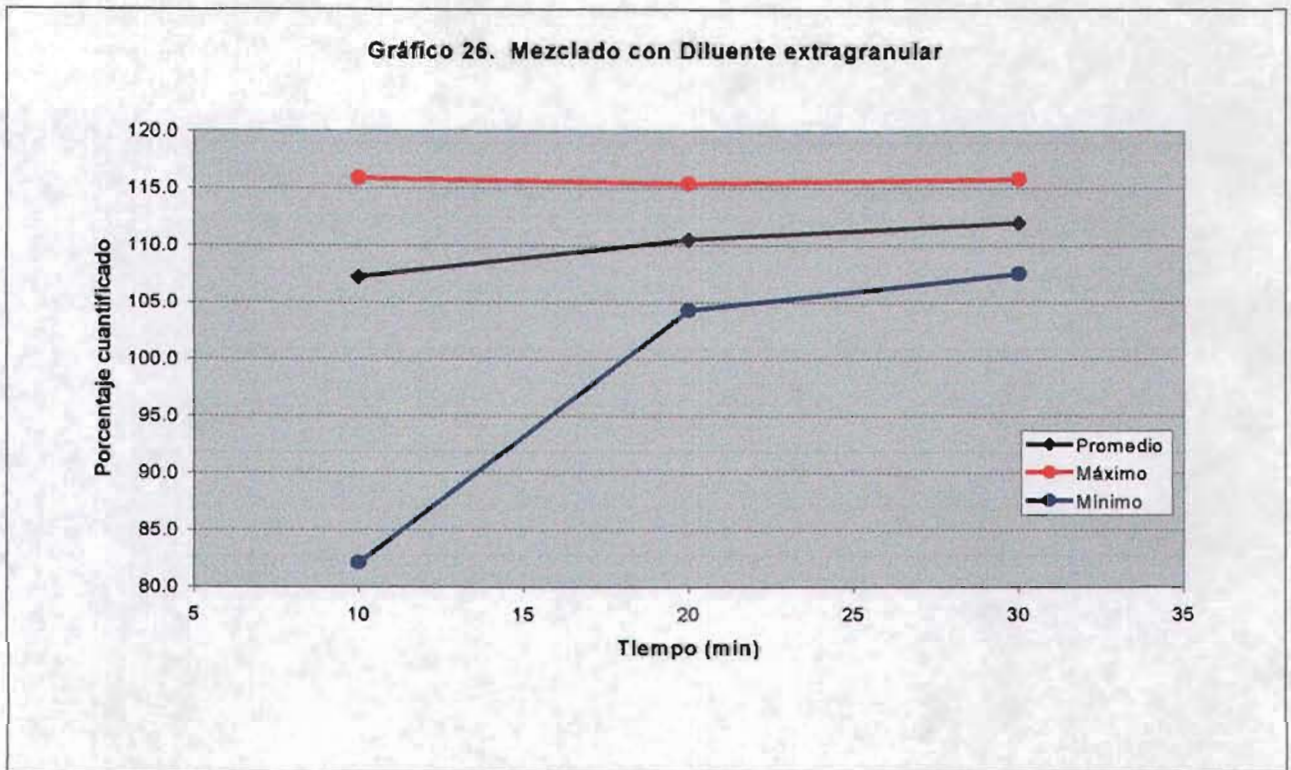
Nivel	Tiempo de mezclado (min)		
	10	20	30
Superior	112.1	107.7	115.8
	102.6	112.4	115.5
	100.0	104.3	107.5
Medio	113.6	112.8	112.6
	112.1	112.6	111.9
	113.2	110.1	108.4
Inferior	115.9	111.9	112.0
	113.6	115.4	110.6
	82.1	107.4	113.3

Tabla 41. continuación.

<b>Mínimo</b>	82.1	104.3	107.5
<b>Máximo</b>	115.9	115.4	115.8
<b>Promedio</b>	107.2	110.5	112.0
<b>Coefficiente de variación (%)</b>	10.13	3.12	2.52

En este estudio, se observaron resultados por arriba de la especificación para uniformidad de mezclado, e incluso, el porcentaje promedio a los 20 y 30 minutos, también es mayor, aunque nuevamente, se observa que, con respecto al coeficiente de variación, este disminuye conforme se aumenta el tiempo de mezclado. Para este caso, nuevamente se tuvieron problemas para reproducir el tamaño de las muestras, además de que se sospecha de una posible segregación de la muestra al momento del submuestreo al realizar el análisis.





Debido a lo discutido anteriormente, se continuó con el proceso de fabricación del lote A, y evaluaron los resultados como producto final, los cuales estuvieron dentro de especificaciones, por lo cual, se definió un tiempo de mezclado en esta etapa de 25 min para los siguientes lotes. Los resultados en porcentaje de activo cuantificado en el estudio de uniformidad de mezclado se muestran a continuación:

**Tabla 42. Resultados de uniformidad de mezclado lotes B, C y D**

Nivel / Lote	B	C	D
<b>Superior</b>	105.6	94.0	108.4
	105.5	98.9	107.8
	105.5	96.3	112.2
<b>Medio</b>	105.9	93.6	110.9
	107.9	96.0	108.6
	---	101.9	112.4
<b>Inferior</b>	93.7	95.4	113.0
	99.3	101.5	111.9
	101.4	96.5	108.8
<b>Promedio</b>	103.1	97.1	110.4
<b>C. V.</b>	4.55	3.10	1.84

Se observa que en el lote D nuevamente se tienen resultados por arriba de la especificación, sin embargo, es el que presenta el coeficiente de variación más bajo; como se

observará más adelante, los resultados de todos los lotes como producto terminado fueron satisfactorios, por lo que el posible problema de muestreo y submuestreo en esta etapa se hace más evidente; se sugiere, evaluar el muestreo, así como reconsiderar el tamaño de las muestras.

**Mezclado con Lubricante.**

En el lote A, se realizó una prueba de lubricación, mezclando durante cinco minutos con el lubricante, se tomó una muestra del producto y se comprimió durante aproximadamente 20 minutos a una dureza promedio de 6.5 Kp, además de que se evaluó dureza máxima, (entre 9.0 y 10.0 Kp para este caso) comprimiendo durante cerca de cinco minutos; durante ese tiempo, no se observó adhesión a platina ni a punzones; se realizó un mezclado más de cinco minutos, comprimiendo nuevamente una muestra, observando que la dureza máxima disminuyó un poco. Las características físicas de los comprimidos obtenidos en esta prueba, cumplen las especificaciones previamente establecidas.

**Tabla 43. Resultados pruebas físicas prueba de lubricación.**

LOTE / CONDICIÓN.	DUREZA (Kp) promedio	DESINTEGRACIÓN (mln)	FRIABILIDAD %	ESPESOR (mm) promedio
A/ dureza promedio / cinco min lubricación	6.64	7.52	0.30	2.71
A/ dureza máxima / cinco min lubricación	8.42	9.91	0.49	2.64
A/ dureza promedio / diez min lubricación	6.90	10.63	0.41	2.66
A/ dureza promedio / diez min lubricación	7.62	12.13	0.57	2.61
Desarrollo dureza promedio	6.48	4.65	0.26	2.76
Desarrollo dureza máxima	8.15	5.36	0.10	2.76

Puede observarse claramente, que un mayor tiempo de mezclado con lubricante afectó las características físicas de los comprimidos obtenidos, ya que a mayor tiempo de mezclado, el granulado es cubierto en mayor grado por el lubricante, por lo que se requeriría una mayor presión para alcanzar cualquier dureza y por su naturaleza hidrofóbica, el tiempo de desintegración sería mayor. Con cinco minutos de mezclado con lubricante, la dureza máxima

alcanzada fue mayor que con 10 minutos; con respecto al tiempo de desintegración, se observó que es mayor con diez minutos de mezclado aunque en comparación con los lotes de desarrollo también se incrementó considerablemente aunque no rebasan la especificación; y no se afectó el desempeño del producto, ya que los resultados de la prueba de disolución fueron satisfactorios.

**Tabla 44. Resultados de disolución comprimidos obtenidos en prueba de lubricación**

<b>Tiempo de lubricación</b>	<b>Lote A</b>		<b>Lotes de desarrollo</b>
	<b>5 minutos</b>	<b>10 minutos</b>	
<b>Porcentaje Promedio disuelto</b>	93.4	91.5	90.8
<b>Coefficiente de variación</b>	1.6	2.6	5.8
<i>Especificación: Q = 75 % 30 min.</i>			

A partir de estos resultados, se definió un tiempo de mezclado de cinco minutos para esta etapa en los siguientes lotes a fabricar.

Durante la transferencia de tecnología es importante definir los puntos críticos del proceso en los cuales es necesario realizar pruebas para asegurar un buen desempeño del producto, en este caso, fue importante definir el tiempo de mezclado apropiado con lubricante, de forma tal, que no se presentara adhesión del producto a platina y punzones, y el producto se desempeñara de forma adecuada.

**Propiedades de flujo**

Para los lotes A, B, C y D, se realizó la determinación de las propiedades reológicas y se compararon con las características de un lote de desarrollo, los resultados se muestran a continuación.

**Tabla 45. Resultados propiedades reológicas lotes A – D.**

<b>Característica reológica</b>	<b>Lote</b>	<b>Desarrollo</b>	<b>A</b>	<b>B</b>	<b>C</b>	<b>D</b>
<b>Ángulo de reposo</b>	<b>Promedio</b>	32.19	30.86	27.89	32.93	34.02
	<b>Coefficiente de variación</b>	6.20	7.64	7.11	6.43	6.06
<b>Velocidad de flujo (g/s)</b>	<b>Promedio</b>	55.71	63.07	63.75	72.03	54.93
	<b>Coefficiente de variación</b>	19.11	6.86	2.82	12.95	3.45

**Tabla 45. Continuación.**

<i>Característica reológica</i>	<i>Lote</i>	<i>Desarrollo</i>	<i>A</i>	<i>B</i>	<i>C</i>	<i>D</i>
<i>Densidad aparente (g/cm<sup>3</sup>)</i>	<i>Promedio</i>	0.62	0.72	0.66	0.67	0.67
	<i>Coefficiente de variación</i>	4.25	0.37	0.77	0.05	0.86
<i>Densidad compactada (g/cm<sup>3</sup>)</i>	<i>Promedio</i>	0.77	0.85	0.83	0.80	0.81
	<i>Coefficiente de variación</i>	2.98	0.49	0.10	0.05	1.42
<i>Índice de compresibilidad (%)</i>	<i>Promedio</i>	19.23	15.52	20.70	20.41	17.19
	<i>Coefficiente de variación</i>	6.41	3.72	2.94	3.58	11.05

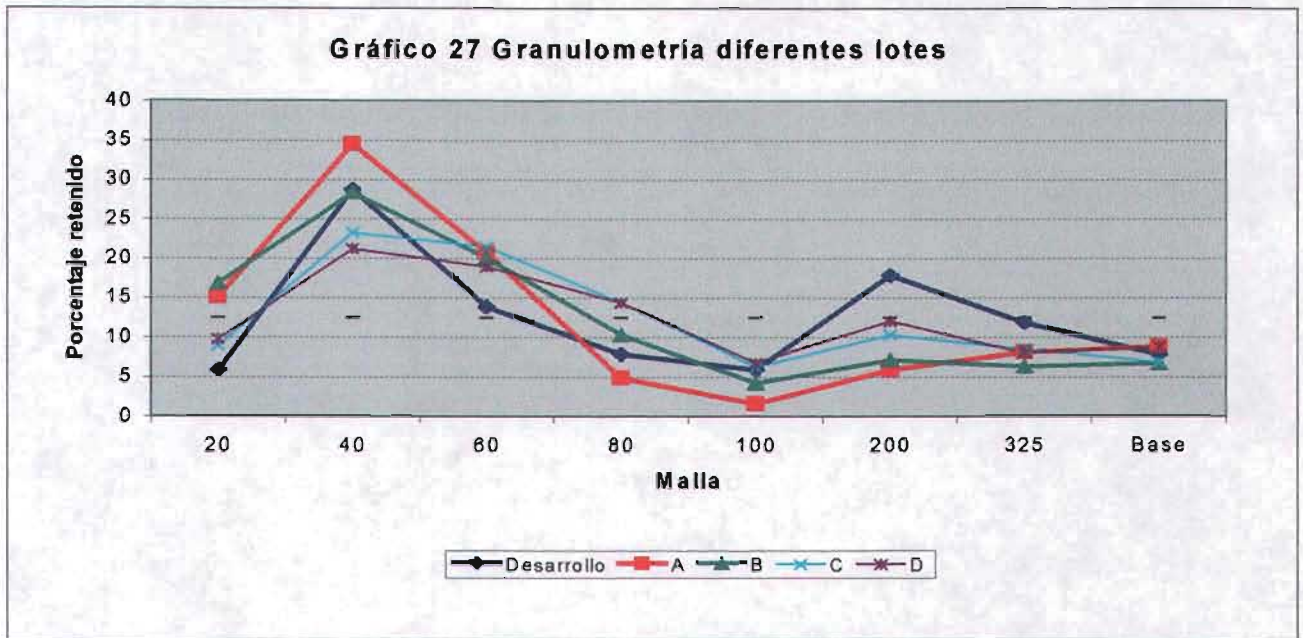
Se puede observar que en cuanto a las características de, velocidad de flujo, ángulo de reposo e Índice de compresibilidad, se observan pequeñas diferencias en los resultados entre los lotes de desarrollo y los lotes de transferencia, pero de manera general, el flujo del producto puede considerarse, según los valores obtenidos de regular a bueno. En donde si se apreció diferencia, es en los valores obtenidos de densidad, se observó que para el lote de desarrollo, la densidad fue menor; este incremento, podría explicarse por el mayor tiempo requerido para la humectación del producto, lo cual implicó un mayor tiempo de amasado del granulado.

**Granulometría**

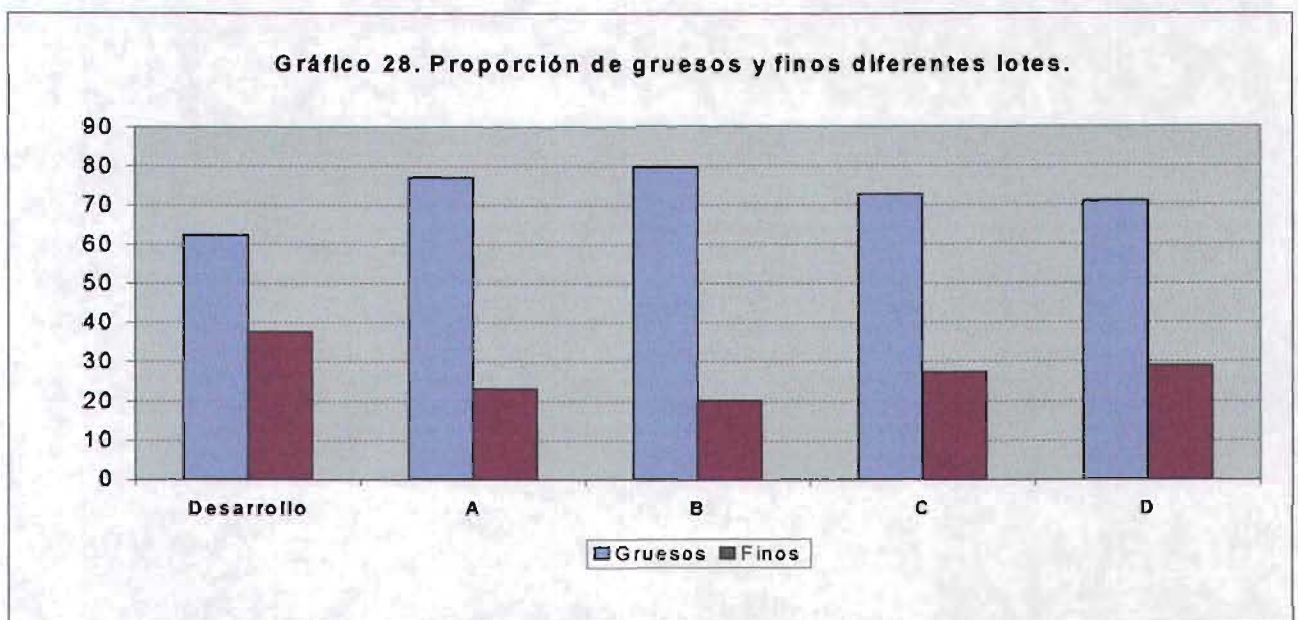
Se realizó la determinación de granulometría por el método de tamices a los lotes A, B, C y D, comparando los resultados con el lote de desarrollo. Los resultados son los siguientes:

**Tabla 46. Resultados de granulometría lotes A – D.**

<i>No. de malla</i>	<i>Porcentaje retenido</i>				
	<i>Desarrollo</i>	<i>A</i>	<i>B</i>	<i>C</i>	<i>D</i>
<b>20</b>	5.89	15.33	16.84	8.23	9.82
<b>40</b>	28.77	35.00	28.37	21.70	21.28
<b>60</b>	13.88	21.00	20.01	21.42	18.99
<b>80</b>	7.93	5.00	10.33	14.68	14.04
<b>100</b>	5.95	1.67	4.21	6.63	6.83
<b>200</b>	17.84	6.00	7.15	10.96	12.07
<b>325</b>	11.89	8.33	6.36	9.01	8.13
<b>Base</b>	7.87	9.00	6.74	7.36	8.84
<b>Total</b>	<b>100.00</b>	<b>101.33</b>	<b>100.00</b>	<b>100.00</b>	<b>100.00</b>



Como se puede observar, la distribución de tamaño de partícula, de los lotes industriales fueron semejantes, sin embargo, en los lotes de desarrollo se observó una mayor cantidad de finos, de hecho, en las mallas 20 y 200, se observa una diferencia de aproximadamente 10 % entre los lotes de desarrollo y los lotes A y B, mientras que esta diferencia es de aproximadamente 5 % entre los lotes de desarrollo y los lotes C y D. A continuación, se presenta un gráfico en el que se muestra el porcentaje de finos (partículas menores a malla 100) y gruesos para lotes de desarrollo, así como para los lotes A, B, C y D.





*Esta diferencia en la proporción de finos y gruesos, puede explicar la pequeña diferencia en la velocidad de flujo entre los lotes de desarrollo y los lotes industriales.*

### **Compresión**

*Se evaluó la compresión en cada uno de los lotes, a continuación se presentan las observaciones realizadas durante la compresión de cada lote y posteriormente se presentan gráficos comparativos de todos los lotes.*

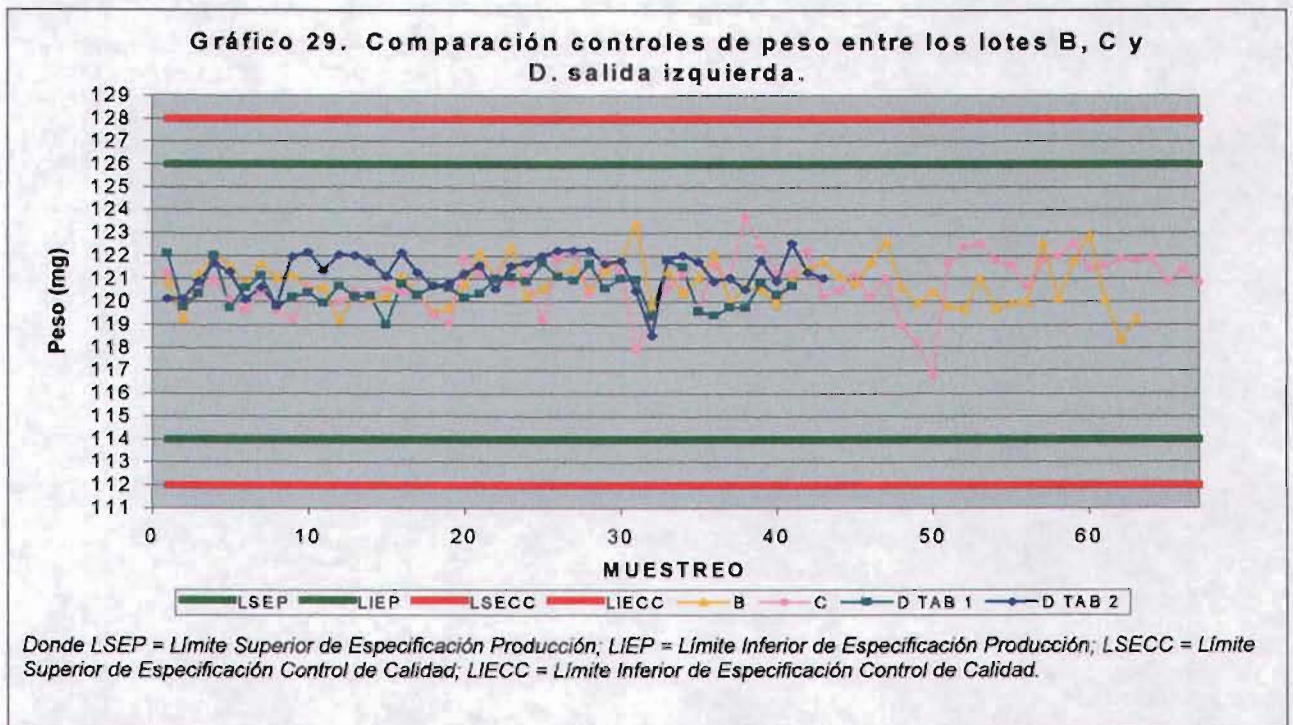
*En el lote piloto se evaluaron dos tableteadoras para la compresión del producto Tableteadora 1 y Tableteadora 2; en ambas se realizó la compresión con 35 juegos de punzones y se fraccionó el granulado para realizar la compresión a tres durezas, la dureza de 4.0 Kp, 6.5 Kp y una dureza máxima que fue de 8.0 Kp. Durante la compresión en las diferentes condiciones, se realizaron muestreos en ambas tableteadoras tomando comprimidos de cada estación, se encontraron variaciones en cuanto al peso y solo en algunos juegos de punzones, de 112 a 116 mg, siendo el valor especificado de 120.0 mg. El departamento de Producción informó que, de los juegos de punzones utilizados para la compresión, siete no cumplían con las especificaciones de la longitud de trabajo, por lo anterior se sugirió quitar dichos juegos para continuar la compresión. Se evaluó la velocidad a la que podía realizarse la compresión, siendo ésta de 18 r.p.m., y en el caso de la Tableteadora 2, a la mitad del proceso se incrementó la velocidad a 22 r.p.m. sin apreciar cambios importantes.*

*En el lote B, se comprimó solo con una tableteadora, iniciando la compresión utilizando una velocidad de la tableteadora de 22 r.p.m. pero esta se disminuyó a 20 r.p.m. debido a que esta es la velocidad que se utiliza normalmente para la compresión de este producto, durante el primer día de compresión, se llevaron controles de proceso registrando peso y dureza de 5 comprimidos cada 15 min, sin embargo, se observó una variación importante en lo que respecta al peso por lo cual se optó por tomar los controles cada media hora pero de al menos cada una de las estaciones, lo anterior con el fin de detectar si la variación es debida a algún o algunos juegos específicos de punzones. Para el segundo día de compresión se llevaron a cabo un mayor número de controles, registrando datos como valor máximo, valor mínimo, rango y coeficiente de variación, sin embargo conforme pasaba el tiempo el coeficiente de variación tendía a incrementarse (entre 2.5 y 3.0%) y los valores de rango se encontraban cada vez mas altos, de hasta 19 mg siendo la especificación de hasta 12 mg. Se realizó una revisión de los juegos de punzones y se observó una considerable acumulación de polvo en los cuellos de los*

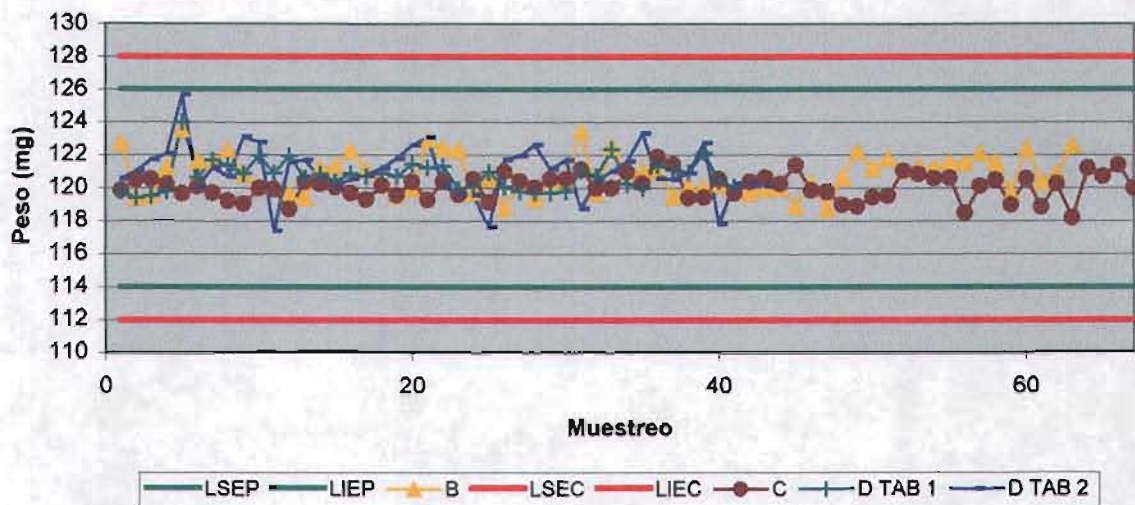
punzones inferiores, y se pensó que a esto se debía la variación de peso, por lo anterior, se detuvo el proceso, para limpiar los punzones, esta limpieza se realizó al inicio de cada jornada, logrando con esto, obtener un coeficiente de variación entre 2.0 y 2.5%.

En la compresión del lote C, se manejaron las condiciones utilizadas en el lote anterior, obteniendo coeficientes de variación entre 2.0 y 3.0%, presentando de manera general el mismo comportamiento que el lote anterior.

El lote D se comprimió utilizando las dos tableteadoras evaluadas en el lote A; además, para este lote se emplearon juegos de punzones nuevos. En el primer día de compresión la tableteadora 1 se utilizó a una velocidad de 15 r.p.m. y la tableteadora 2 a una velocidad de 17 r.p.m.; en el segundo día de compresión se incrementó la velocidad de ambas tableteadoras a 20 r.p.m., después de dos horas, se aumentó la velocidad a 22 r.p.m. ya que los controles de proceso mostraron que el aumento de velocidad no impactaba las características del producto; se observó que la tableteadora 1 presentaba mucha vibración, en parte por que no se encontraba anclada, con la tableteadora 2, se evaluó la posibilidad de aumentar la velocidad, alcanzando 30 r.p.m. sin que las características de peso y dureza se vieran afectadas. Con respecto a el uso de juegos de punzones nuevos, se obtuvieron coeficientes de variación para el peso entre 1.0 y 2.0 %, mientras que los rangos obtenidos fueron en promedio de aproximadamente 4 mg.



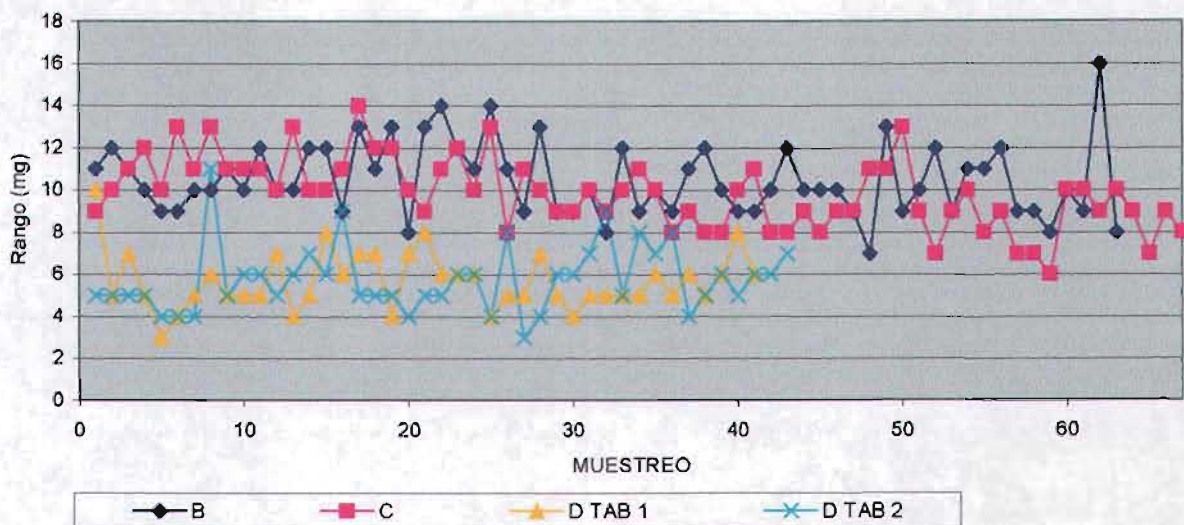
**Gráfico 30. Comparación de control de peso entre los lotes B, C, y D salida derecha**



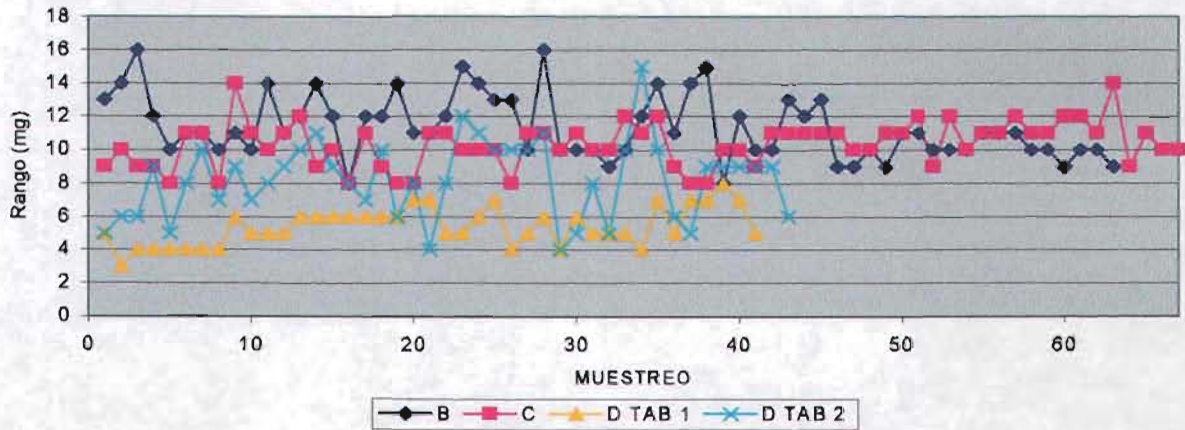
Donde LSEP = Límite Superior de Especificación Producción; LIEP = Límite Inferior de Especificación Producción; LSECC = Límite Superior de Especificación Control de Calidad; LIECC = Límite Inferior de Especificación Control de Calidad.

Puede observarse, que de manera general el comportamiento de variación de peso fue semejante en todos los lotes, aunque en la salida izquierda se aprecia mayor para los lotes B y C.

**Gráfico 31. Comparación de rangos salida izquierda entre los lotes B, C y D**

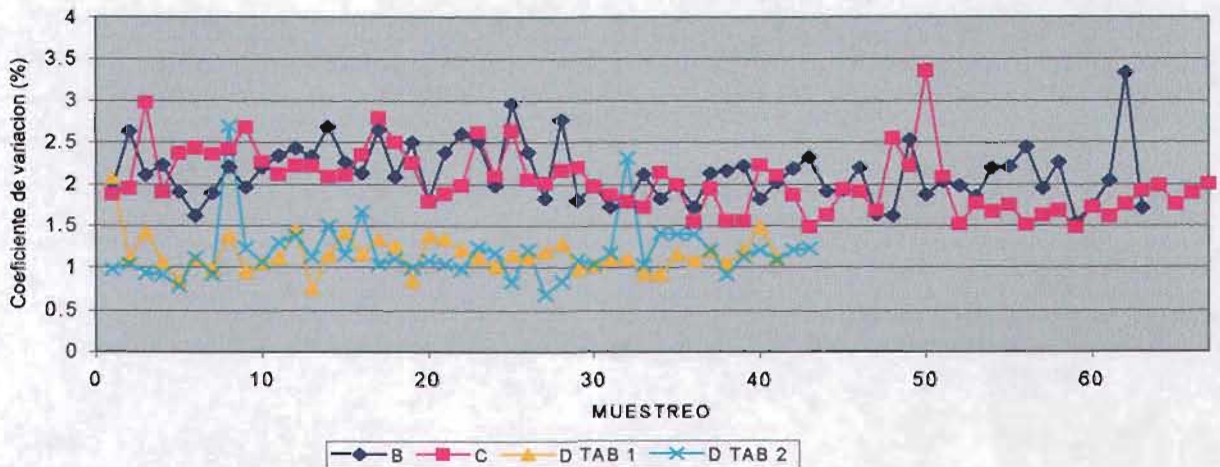


**Gráfico 32. Comparación de rangos salida derecha entre lotes B, C y D**

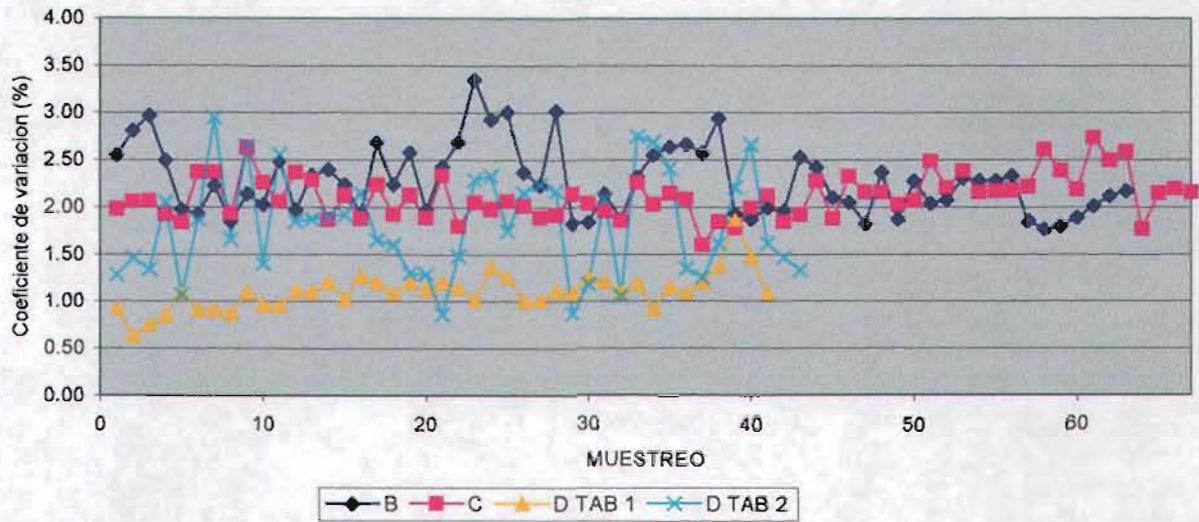


En estos gráficos, se observa claramente la disminución del rango en el lote D, en el que se utilizaron juegos de punzones nuevos, aunque en la salida derecha, de la TAB 2, se obtuvieron algunos valores de rango altos.

**Gráfico 33. Comparación coeficientes de variación salida izquierda entre lotes B, C y D**



**Gráfico 34. Comparación coeficiente de variación salida derecha entre lotes B, C y D.**



**Características físicas de los comprimidos obtenidos.**

Se realiza la comparación de las características físicas de los comprimidos obtenidos en todos los lotes, sin encontrar diferencias entre ellos, excepto las referentes al tiempo de desintegración con respecto a los lotes de desarrollo y que ya fueron discutidas.

**Tabla 46. Resultados de pruebas físicas lotes A – D y desarrollo.**

LOTE / CONDICIÓN.	PESO (mg)		DUREZA (Kp)		DESINTEGRACIÓN (min)	FRIABILIDAD %	ESPESOR (mm)
	PROM	C.V	PROM	C.V.			
A	119	2.53	6.7	7.08	10.95	0.27	2.71
B	121	2.50	7.3	9.40	8.47	0.28	2.73
C	121	1.20	6.8	8.8	6.12	0.38	2.73
D TAB 1	122	1.43	7.1	12.5	5.57	0.06	3.16
D TAB 2	120	1.83	6.7	7.3	5.03	0.00	3.14
Desarrollo	121		6.5		4.66	0.26	2.76

**Disolución.**

A continuación se presentan los resultados de disolución para todos los lotes, observándose que la especificación de  $Q = 75 \%$  a los 30 minutos se cumple satisfactoriamente.

**Tabla 47. Resultados de pruebas de disolución lotes A - D**

Tiempo	A	B	C	D
10 min.	56.1	85.68	89.3	86.8
20 min.	88.2	93.45	94.2	89.6
30 min.	90.1	94.87	97.5	90.5

**Uniformidad de contenido.**

La prueba de uniformidad de contenido realizada por el Departamento de Desarrollo Analítico de CAFET, arrojó los resultados siguientes:

**Tabla 48, Resultados uniformidad de contenido lotes A - D**

	Lote A			Lote B			Lote C			Lote D		
	Inicio	Mitad	Final	Inicio	Mitad	Final	Inicio	Mitad	Final	Inicio	Mitad	Final
1	103.3	107.0	106.3	101.8	104.6	97.8	100.1	101.1	100.3	96.1	100.1	97.5
2	103.2	105.4	105.0	99.1	101.5	94.4	96.9	97.9	98.6	95.6	103.6	101.4
3	103.0	103.5	104.4	101.1	104.4	95.9	100.2	103.1	101.8	103.0	96.7	103.0
4	102.3	103.5	103.7	99.1	103.4	95.3	104.8	99.5	94.8	96.5	99.3	101.1
5	102.1	103.4	101.8	98.3	98.9	91.3	104.3	100.0	94.8	104.1	96.8	99.8
6	101.6	102.9	101.6	91.5	98.7	91.0	99.0	102.8	96.9	104.2	98.5	102.8
7	101.3	102.7	101.5	93.5	101.1	92.0	96.6	96.5	101.1	102.7	102.8	106.8
8	99.0	102.4	101.3	94.4	97.2	92.9	101.5	102.8	98.1	102.2	103.6	101.4
9	97.9	102.3	101.1	93.7	101.1	94.2	102.7	101.1	92.8	104.2	102.8	99.9
10	97.7	93.6	96.5	92.0	92.8	90.6	100.6	102.8	97.5	95.3	102.8	100.3
Pr	101.1	102.7	102.3	96.4	100.4	93.5	100.7	100.8	97.7	100.4	100.7	101.4
C. V	2.13	3.41	2.67	4.0	3.6	2.5	2.8	2.2	3.0	3.9	2.7	2.4

**Capacidad de proceso.**

A continuación se presenta la capacidad de proceso calculada a partir de datos de control de peso y de uniformidad de contenido de todos los lotes.

**Tabla No. 49 Capacidad de proceso peso**

	<b>A TAB 1</b>	<b>A TAB 2</b>	<b>B</b>	<b>C</b>	<b>D TAB 1</b>	<b>D TAB 2</b>
Límite superior de la especificación. (mg)	126	126	126	126	126	126
Límite inferior de la especificación (mg)	114	114	114	114	114	114
Desviación estándar	1.09	1.40	0.98	1.20	0.74	0.81
Capacidad de proceso.	1.84	1.43	2.04	1.67	2.72	2.47

**Tabla No. 50 Capacidad de proceso uniformidad de contenido**

	<b>A</b>	<b>B</b>	<b>C</b>	<b>D</b>
Límite superior de la especificación. (%)	115	115	115	115
Límite inferior de la especificación (%)	85	85	85	85
Desviación estándar	2.83	4.30	2.97	3.05
Capacidad de proceso.	1.77	1.16	1.69	1.64

El cálculo de la capacidad de proceso considerando los resultados de control de proceso peso y uniformidad de contenido, sugieren un proceso bajo control para los cuatro lotes fabricados, además de que se observa reproducibilidad de los resultados.

**Conclusiones.**

**Mezclado inicial y mezclado componentes extragranulares.**

El estudio de tiempo de mezclado permitió establecer los tiempos de mezclado adecuados en cada etapa, a través de la evaluación de uniformidad de mezclado, siendo factores importantes, la forma de muestreo del producto, así como el tamaño de muestra.

*Durante la transferencia de tecnología es importante establecer en qué etapa se requiere el estudio de uniformidad de mezclado, para este caso, se consideró importante evaluarla desde el primer mezclado ya que el desarrollo del producto se realizó utilizando un equipo mezclador de diferente principio e funcionamiento.*

### **Granulación húmeda.**

*En esta etapa, fue importante la decisión de adicionar el 50 % del aglutinante en seco, ya que además de los tiempos requeridos para la fabricación del aglutinante, también fue importante considerar el tiempo en el que se realizarla la humectación del producto, así como las características del granulado obtenido, durante esta etapa, no se observaron dificultades en la fabricación para los lotes industriales.*

### **Secado.**

*Para todos los lotes evaluados durante la transferencia de tecnología, se observaron resultados consistentes de humedad residual después del secado; en esta etapa, fue importante la evaluación del tiempo de secado realizada con el lote A, que aunque presentó resultados de humedad residual menores a los de la especificación, no se observó efecto sobre el desempeño del producto.*

*Durante la transferencia de tecnología es importante evaluar el desempeño de los secadores, debido a que en este caso, se utilizan dos hornos para secar fracciones de un mismo lote, y esto puede implicar, diferencias en los resultados de humedad residual entre las fracciones de un mismo lote*

### **Mezclado con lubricante.**

*La prueba de lubricación realizada en el lote A, permitió establecer el tiempo adecuado de mezclado con lubricante, además de que ilustró los efectos que pueden presentarse con un mayor tiempo de mezclado con este componente*

### **Compresión.**

*Las características de los comprimidos obtenidos para todos los lotes, estuvieron dentro de las especificaciones, con respecto a los resultados obtenidos de lotes de desarrollo, se observaron diferencias principalmente en los tiempos de desintegración, aunque al realizar la*



*prueba de disolución, todos los lotes cumplen la misma, por lo que no se consideró que el cambio en el tiempo de desintegración impactara el desempeño del producto.*

*Puede enfatizarse, que durante la transferencia de tecnología, es muy importante considerar el equipo y herramental utilizado, ya que, como pudo observarse, en este caso particular, fue posible evaluar si la velocidad del equipo afecta el desempeño del producto, así como la posibilidad de uso de dos tableteadoras para comprimir un mismo lote; además, se evidenció la necesidad de cambiar los juegos de punzones utilizados, ya que tenían problemas de dimensiones, ajuste en la matriz y ciertos defectos en la punta, lo que provocaba cierta variación de peso, además de que permitían la acumulación de polvo en los mismos; los defectos en la punta, podrían provocar defectos en las características físicas de los comprimidos. una vez que se utilizaron los juegos nuevos de punzones, se observó claramente la disminución de la variación observada, y no fue necesario limpiar los punzones al inicio de cada jornada, lo que permite tener mayor tiempo efectivo de compresión.*

### **Proceso general**

*Todos los lotes fabricados fueron aprobados por control de calidad de la entidad receptora, por lo que se concluye que las condiciones del proceso de fabricación definidas a lo largo de la transferencia de tecnología fueron adecuadas, teniendo un proceso consistente, que produce un producto dentro de especificaciones y con amplias posibilidades de ser validable.*

## 4.2. COMENTARIOS FINALES REFERENTES A TRANSFERENCIA DE TECNOLOGÍA.

La transferencia de tecnología, puede ser considerada como una etapa previa a la culminación del desarrollo farmacéutico, en la que se recaba la mayor parte de la información referente al comportamiento de un producto fabricado a escala comercial y en la que aún podrían realizarse ajustes al proceso, si fuera necesario, de manera tal, que posteriormente se cuente con un proceso robusto y que rinda consistentemente un producto que cumpla con las especificaciones, y como se mencionó, con amplias posibilidades de ser validable.

Como se mencionó al inicio del presente capítulo, la transferencia de tecnología es considerada como un proceso de comunicación, por lo que es en esta etapa, el personal del área de desarrollo, tiene una mayor interacción con diferentes áreas de la entidad receptora, como por ejemplo, los departamentos de compras, planeación y almacenes para asegurar la existencia de los materiales con las características requeridas y en las fechas requeridas; con el departamento de documentación, durante la revisión de las órdenes de fabricación; con las áreas de control de calidad y producción, con el fin de revisar las órdenes de fabricación, capacitar al personal en los diferentes niveles, operarios – analistas, supervisores y responsables de recepción de transferencia, definir las responsabilidades de cada uno durante la transferencia, y tomar decisiones en conjunto con los responsables de recepción; con el departamento de validaciones, ya que la transferencia de tecnología será el antecedente a la validación del proceso.

El ejemplo presentado, referente a los estudios de transferencia de tecnología del producto  $\omega$  comprimidos, incluye la información que se considera necesaria en un reporte de transferencia de tecnología.

## Capítulo 5. REPORTE DE DESARROLLO.

Considerando que un proceso y producto, no pueden ser validados si no han sido descritos o si la descripción es incompleta, es necesario contar con reportes de desarrollo.

La calidad de los productos se cimienta durante la etapa de desarrollo, ya que a lo largo de la misma, se genera la información que permite diseñar de la una manera adecuada una fórmula y un proceso que posteriormente puedan ser completamente descritos.

Esta descripción debería incluir, información como:

1. La indicación terapéutica,
2. La dosis del o los activos,
3. La forma farmacéutica,
4. La población a quien será dirigido,
5. Propiedades físicas, físico químicas y de estabilidad de activos y materiales,
6. Selección de materiales,
7. Establecimiento de especificaciones,
8. Diseño del proceso,
9. Definición de los puntos críticos del mismo,
10. Selección del material de empaque,
11. Selección y / o diseño de los equipos necesarios,
12. Datos referentes a la estabilidad del producto,
13. Descripción del comportamiento del producto a nivel industrial,
14. Problemas detectados durante el escalamiento y cómo fueron solucionados,
15. Tiempos reales del proceso,
16. Equipos empleados.

Información incluida en los reportes de preformulación (1 -5), Formulación (6 – 12) y transferencia de tecnología (13 – 16).

Es importante resaltar que la documentación de cambios realizada durante el desarrollo, provee trazabilidad la cual puede ser utilizada en etapas posteriores.

Concretamente, se sugiere que el reporte de desarrollo sea la compilación de los reportes generados en las diferentes etapas, preformulación, formulación, optimización, transferencia de tecnología y por supuesto validación; no existe un formato para el contenido del reporte de desarrollo, ya que éste debe satisfacer las necesidades de la empresa que lo genera.

## CONCLUSIONES.

- Tener en cuenta que el desarrollo farmacéutico culmina con la validación del proceso y la fórmula desarrollada, permite ampliar la visión y avanzar en cada etapa del desarrollo, generando y documentando la información necesaria; siendo esta la base del conocimiento tanto del producto como del proceso, lo que proporciona una mayor certeza de tener reproducibilidad y control sobre los mismos.

- Durante el desarrollo, el producto debe ser retado, un primer reto se lleva a cabo durante los estudios de estabilidad, y el último reto, se realiza durante la validación del mismo, por lo que es de suma importancia generar, documentar y analizar en cada etapa del desarrollo, toda la información crítica para obtener un producto potencialmente validable.

- Dependiendo de la indicación terapéutica, la dosis del o los activos, la forma farmacéutica y el proceso de fabricación requeridos, es necesario identificar, la información crítica que debe generarse en cada etapa, con base en el posible efecto que tuviera sobre la validación del producto.

- La implementación de uso del cuantificador de fuerzas, permite tener disponible un criterio más de selección de fórmulas mediante la caracterización del comportamiento al comprimir, así como una forma para evaluar posibles problemas de adhesión. Así mismo, es posible caracterizar la compactabilidad de activos en caso de que la concentración de los mismos, impacte dicho comportamiento en la fórmula, lo que permite realizar una selección de materiales basada en el conocimiento del comportamiento de los mismos.

- La evaluación de la segregación de mezcla de polvos, también puede utilizarse como un criterio para la selección de diferentes fórmulas, aunque es necesario continuar con los estudios para determinar la mejor forma de muestrear dichas mezclas, ya que se observó que el muestreo es un factor que puede provocar confusiones, ya sea enmascarando un problema de segregación o haciendo evidente un problema que no existe.

- Con respecto a los productos utilizados, el análisis de la información y experiencia adquiridas antes de iniciar este trabajo, permitió evaluar la necesidad de generar aquella que

tuviera impacto sobre la validación del producto, además de que se resolvieron situaciones particulares en cada producto.

- El reporte de desarrollo conjunta toda la información generada en cada etapa del desarrollo y es necesario que el investigador sea cuidadoso en la selección de la información que se considere impacta el desempeño del proceso y del producto, ya que se pueden generar confusiones si se incluye información de más, o no controlar alguna variable importante si la información es insuficiente.

**INFORME DE PREFORMULACIÓN.****Molécula****Nueva****Conocida****Información general del producto a desarrollar.**

INFORMACIÓN BIBLIOGRÁFICA (B), INFORMACIÓN EXPERIMENTAL (E)

Principio activo:

Dosis:

Forma Farmacéutica:

Material de empaque:

Población a la que estará dirigido.:

**Información del principio activo.**

Nombre común:

Nombre químico:

Peso molecular:

Fórmula desarrollada:

Fórmula condensada:

Grupos funcionales:

Descripción física:

Estado de agregación:

Apariencia:

Color:

Olor:

Sabor:

Pruebas de identificación.

Espectros de IR, UV

Punto de fusión:

**Información de propiedades físicas.**

Forma:

Distribución de tamaño de partícula:

Área superficial:

Porosidad:

Densidad aparente y compactada:

Velocidad de flujo:

Angulo de reposo:

Índice de compresibilidad:



Comportamiento al comprimir:

Plástico,  Elástico,  Fractura,  Adhesividad.

### **Información de propiedades fisicoquímicas**

Solubilidad:

Higroscopicidad:

Humedad de equilibrio:

Polimorfismo o pseudopolimorfismo:

### **Información referente a estabilidad.**

Incompatibilidades reportadas:

Compatibilidad con excipientes:

Interacción P.A – excipiente :

Interacción Excipiente – Excipiente:

### **Efecto de los siguientes factores.**

Temperatura, humedad, luz Presencia de oxígeno:

### **Posibles proveedores de activo**

Cuenta con DMF    Sí        No

## INFORME DE FORMULACIÓN.

### Fórmula cualitativa y cuantitativa.

Componente	Cantidad
<i>Descripción de los componentes utilizados en la fórmula</i>	<i>Colocar la cantidad por fórmula unitaria</i>

**Justificación de los componentes de la fórmula:** *Describir la función de cada componente*

**Resumen del proceso de fabricación:** *Describir el proceso de fabricación o elaborar un diagrama de flujo en el que se indiquen los puntos críticos del proceso.*

**Justificación del mismo:** *Justificación de las operaciones utilizadas, así como el orden de adición de los componentes*

**Justificación del material de empaque:** *descripción detallada del material de empaque así como la justificación para su uso en el producto en específico.*

**Especificaciones:** *Presentación de las especificaciones propuestas para el producto como producto en proceso y terminado, así como la razón para el establecimiento de las mismas.*

**Resultados estabilidad:** *Resumen de los resultados obtenidos durante los estudios de estabilidad*

## DESARROLLO PRUEBA DE SEGREGACIÓN.

Objetivo: Desarrollar e implementar una prueba para predecir y/o evaluar segregación de mezclas de polvos.

### Antecedentes.

La segregación está definida como una operación contraria al mezclado, es decir, se presenta como una separación de sus componentes. Predecir y evaluar la segregación de una mezcla de polvos es muy importante ya que las formas farmacéuticas sólidas deben cumplir con pruebas de uniformidad de contenido. Cuando se produce una mezcla de polvos, los mecanismos de mezclado y segregación alcanzan un equilibrio, lo cual limita la calidad de la mezcla; cuando la mezcla es retirada del mezclador, no existe una garantía de que la calidad de la mezcla se mantendrá durante el manejo y almacenamiento. La segregación toma mayor importancia en fórmulas para compresión directa dadas sus características y la forma en que se obtiene la mezcla de polvos final.

De los diferentes métodos con los que es posible evaluar la segregación se propone utilizar un método en el que la mezcla de polvos es expuesta a condiciones extremas, exagerando las condiciones de movimiento que pudieran presentarse durante el manejo, almacenamiento o compresión; también se propone probar en condiciones estáticas simulando el tiempo que la mezcla puede estar almacenada. Esta prueba se realizará con una mezcla de polvos de la que se tienen antecedentes de que segrega

La implementación de esta prueba es útil debido a que proporcionará un criterio más en cuanto a la selección entre diferentes fórmulas para compresión directa.

### DESARROLLO DE LA PRUEBA.

1. Prueba de segregación en fórmula para compresión directa.

1.1 Realizar la fabricación de un lote de seis Kg. de fórmula para compresión directa.

- 1.2 Tomar una muestra de aproximadamente 0.5 Kg. identificándola incluyendo cuando menos los siguientes datos:

Producto:  
Lote: \_\_\_\_\_  
Muestra inicial para compresión  
Fecha: \_\_\_\_\_

- 1.3 Comprimir la muestra anterior a las condiciones de peso promedio y dureza promedio que correspondan al producto en prueba..

- 1.4 Identificar los comprimidos obtenidos incluyendo:

Producto:  
Lote: \_\_\_\_\_  
Comprimidos muestra inicial.  
Fecha:

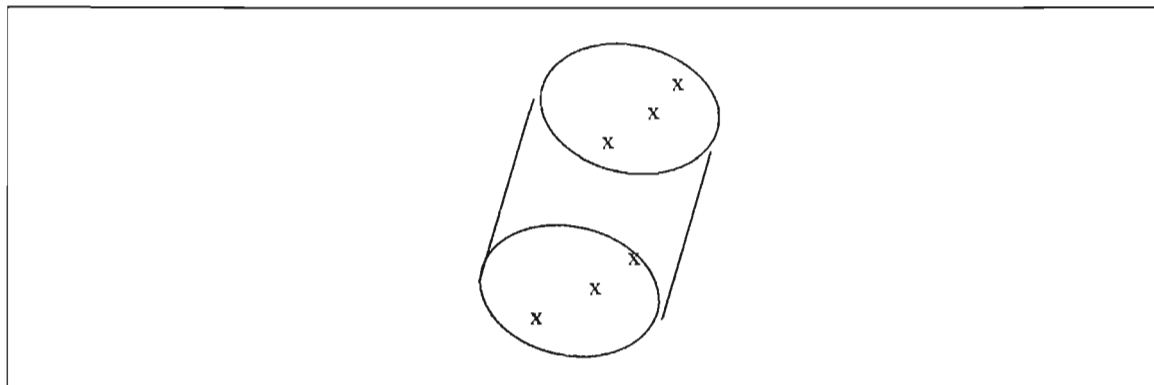
- 1.5 Enviar muestra al departamento de analítica para realizar prueba de uniformidad de contenido.

- 1.6 Dividir el lote en dos fracciones de aproximadamente 2.750 Kg cada una colocándolos en contenedores de aproximadamente 30 cm. de altura.

- 1.7 Identificar una de las fracciones como "Prueba de segregación en condiciones estáticas" y la otra como "prueba de segregación en condiciones de vibración".

- 1.8 Realizar la prueba de segregación en condiciones estáticas como se describe a continuación:

- 1.8.1 Tomar seis muestras del contenedor identificado como prueba de segregación en condiciones estáticas, tres del nivel superior y tres del nivel inferior como se muestra en el siguiente esquema:



El tamaño de la muestra debe oscilar entre una a tres veces la cantidad de granulado en la que se encuentre la dosis indicada de principio activo.

1.8.2 Identificar las muestras incluyendo:

Producto:  
 Lote: \_\_\_\_\_  
 Condiciones estáticas.  
 No. de muestra: \_\_\_\_\_

Los números de muestra 1, 2 y 3 corresponden al nivel superior del contenedor, mientras que 4, 5 y 6 corresponden al nivel inferior del contenedor.

1.8.3 Enviar las muestras al departamento de analítica para que se les realice análisis de contenido.

1.8.4 Mantener almacenado el contenedor en condiciones estáticas durante cinco días y tomar seis muestras como se indicó en el esquema presentado.

1.8.5 Identificar las muestras incluyendo:

Producto: Lote: \_\_\_\_\_  
 Condiciones estáticas cinco días.  
 No. de muestra: \_\_\_\_\_

Las muestras identificadas como 7, 8 y 9 corresponden al nivel superior del contenedor mientras que 10, 11 y 12 corresponden al nivel inferior del contenedor.

1.8.6 Enviar las muestras al departamento de analítica para que se realice análisis de contenido.

1.8.7 Comprimir la mezcla de polvos al peso promedio y dureza promedio indicada para el producto.

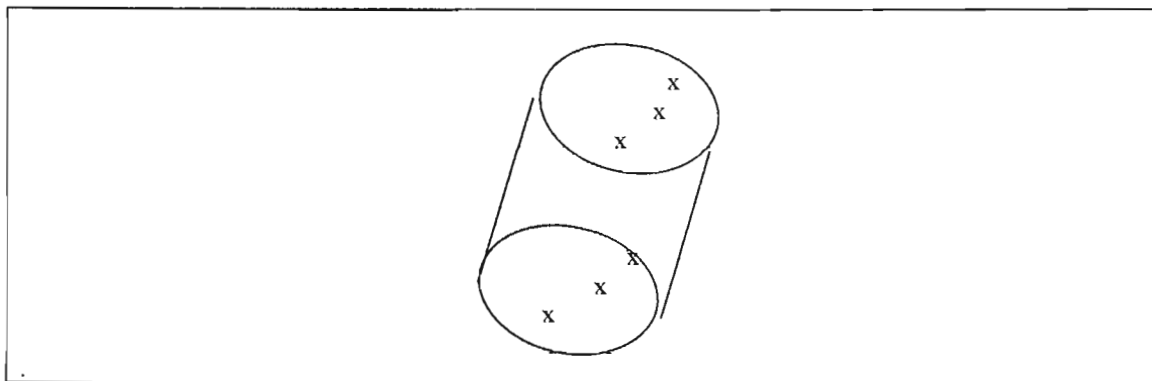
1.8.8 Identificar los comprimidos incluyendo:

Producto:  
Lote: \_\_\_\_\_  
Condiciones estáticas final  
Fecha:

1.8.9 Enviar los comprimidos obtenidos al departamento de analítica para que se realice prueba de uniformidad de contenido.

1.9 Realizar la prueba de segregación en condiciones de vibración como se describe a continuación:

1.9.1 Tomar seis muestras del contenedor identificado como prueba de segregación en condiciones de vibración, tres del nivel superior y tres del nivel inferior como se muestra en el siguiente esquema:



El tamaño de la muestra debe oscilar entre una a tres veces la cantidad de granulado en la que se encuentre la dosis indicada de principio activo.

1.9.2 Identificar las muestras incluyendo.

Producto:  
Lote: \_\_\_\_\_  
Condiciones de vibración inicio  
No. de muestra:

Los números de muestra 1, 2 y 3 corresponden al nivel superior del contenedor, mientras que 4, 5 y 6 corresponden al nivel inferior del contenedor

1.9.3 Enviar las muestras al departamento de analítica para que se realice análisis de contenido.

1.9.4 Someter a condiciones de vibración durante diez minutos a 0.5 mm de amplitud.

1.9.5 Tomar seis muestras del mismo contenedor después de ser sometido a vibración, tres muestras del nivel superior y tres muestras del nivel inferior como se indicó en el esquema anterior.

1.9.6 Identificar las muestras obtenidas incluyendo:

Producto:  
Lote: \_\_\_\_\_  
Condiciones de vibración final  
No. de muestra

Las muestras identificadas como 7, 8 y 9 corresponden al nivel superior del contenedor mientras que 10, 11 y 12 corresponden al nivel inferior del contenedor.

1.9.7 Enviar las muestras obtenidas al departamento de analítica para que se realice análisis de contenido.

1.9.8 Comprimir la fracción sometida a condiciones de vibración a las condiciones de peso y dureza ya establecidas

1.9.9 Identificar los comprimidos incluyendo:

Producto:  
Lote:  
Condiciones de vibración final  
Fecha:

1.9.10 Enviar los comprimidos al departamento de analítica para que se realice prueba de uniformidad de contenido.

## BIBLIOGRAFÍA.

1. Guidline on general principles of process validation. Division of manufacturing and product quality. Center of Drugs and Biologics (FDA), Rockville, Maryland May 1987.
2. Lignau J. Optimization and validation of manufacturing processes. Drug Development and industrial pharmacy. 15(6,7) 1989 pp 1029 -1046.
3. Loftus B. Pharmaceutical process and validation. College of pharmacy and Allien Health professions. Johns University, New York. 1993 pp. 9.
4. Ramírez Flores. Villafuerte Robles. Caracterización de polvos para compresión Revista Mexicana de Ciencias Farmacéuticas 25 (2) 1994 pp. 19 -25.
5. Guide to inspections of oral solid dosage forms pre/post approval issues for development and validation. Enero 1994.
6. Brittain, Harry G. et al. Physical characterization of pharmaceutical solids. Pharmaceutical Research 8 (8) 1991.
7. Medécigo M. Carlota. Villafuerte Robles L. Compactabilidad de materiales con diferente tamaño de partícula. Revista Mexicana de Ciencias Farmacéuticas 24 (1) 1993.
8. Von Behrem. Dale, A. Physical Characterization of excipients in practice. Pharmaceutical technology 20(6) 1996. pp 85 – 87.
9. United States Pharmacopoeia 24 edition < 776> pp 1965 – 1967.
10. United States Pharmacopoeia 24 edition <780> pp 1969 – 1971.
11. Fiese E. Hagen, T. “Preformulation” en Lachman, L. Lieberman, H, Kanig, J. The theory and practice of industrial pharmacy. 3a. edición Lea and Febiger 1981 USA pp. 176 – 184.
12. Wells, James. Pharmaceutical preformulation: The physicochemical properties of drug substances. Pp. 209 – 214. Jhon Wiley and sons USA 1988.
13. Amidon, gregory. “Physical and mechanical property characterization of powders.” En: Brittain, Harry. Physical characterization of pharmaceutical solids. Marcel Dekker 1995 pp. 286 -288.



14. Marshall, Keith. "Compression and consolidation of powdered solids" en Lachman, L. Lieberman, H. Kanig, J. The theory and practice of industrial pharmacy 3a. ed. pp. 66 – 96.
15. Wadke, D. et. al. "Preformulation Testing". En Lieberman, H. Lachman, L. Pharmaceutical Dosage Forms Vol. 1 2n. ed. Marcel Dekker. USA 1989 pp. 1 – 69.
16. West, R. Editor. CRC Handbook of Chemistry and physics. 70 ed. 1990 CRC Press, inc.
17. Girón, D, Thermal analysis and calorimetric methods in the characterization of polymorphs and solvates. Thermochimica Acta 248 (1995) 1 – 59.
18. Peck, G. et. al. "Tablet Formulation and Design" En Lieberman, H. Lachman, L. Pharmaceutical Dosage Forms Vol. 1 2n. ed. Marcel Dekker. USA 1989 pp. 76 – 127.
19. Stamm André. Process and dosage form controls: Formulation factors. Drug Development and industrial pharmacy 15 (6,7) 1989.
20. Möller, H. Hoechst Marion Rousell Deutschland, Preclinical Development Germany Analytics Planning and setting specification form active pharmaceutical ingredients and Drug products.
21. Zak T Chowan Excipients and their functionality in drug product development Pharmaceutical Technology 17 (9) Septiembre 1993.
22. De Sain Carol. Vercimak, C. Standard Operating Procedures: Process development. Pharmaceutical Technology Septiembre 1996.
23. Bernam. Planchard. Blend Uniformity and unit dose sampling. Drug development and industrial pharmacy 21 (11) 1257 – 1283 1995.
24. ANDA'S Blend Uniformity Analysis. Department of Health and Human Services F.D.A. C.D.E.R. August 1999.
25. Zak T. Chowan. Segregation of particulate solids Part I, II. Pharmaceutical Technology May 1995, Jun 1995.
26. Cartensen J.T. Thodes C.T. Sampling in blending validation. Drug development and industrial pharmacy 19 (20) 1993.
27. Brian H. Kaye. Powder mixing Review. Pharmaceutical technology. September 1991.

28. García, T. Elsheimer, B. Tarczynski, F. Examination of components of variance for a production scale low dose powder blend and resulting tablets. Drug development and industrial pharmacy 21 (18) 1995.
29. García, T. Taylor, M. Pande, G. Comparison of the performance of two sample thieves for the determination of the content uniformity of a powder blend. Pharmaceutical development and Technology 3 (1) 1998.
30. ISPE guide. Technology Transfer USA ISPE 2003.
31. Román Fernando. Innovación y desarrollo farmacéutico. Asociación Farmacéutica Mexicana. México 1990 pp. 283 – 286.
32. C.D.E.R. Immediate release Solid Oral dosage forms. Scale up and postapproval changes: chemistry, manufacturing controls, in vivo bioequivalence documentation. Nov 1995.
33. [http://www.cofepris.gob.mx/pyp/proyectos/estrategia/Estrategia2\\_8.pdf](http://www.cofepris.gob.mx/pyp/proyectos/estrategia/Estrategia2_8.pdf) (Mar 2005).
34. <http://www.fda.gov/cder/iig/iigfaqWEB.htm>. (Mar 2005).

## BIBLIOGRAFÍA COMPLEMENTARIA.

1. (1996) Prácticas adecuadas de fabricación: directrices sobre la validación de los procesos de fabricación. En: *Comité de expertos de la OMS en especificaciones para las preparaciones farmacéuticas: 34 informe.* Ginebra, Organización Mundial de la Salud, 90 – 103.
2. Amer, Gamal. Critical documentation requirements in validation. *Journal of validation Technology* 5 (3) 1999. pp. 235 – 240.
3. Amer, Gamal. Validation master planning: a practical guide for development. *Journal of validation technology* 5(2) 1999. pp. 118 – 121.
4. Brittain Harry G. On the physical characterization of pharmaceutical solids. *Pharmaceutical technology* 21 (6) 1997.
5. Brittain, Harry G. (2001). Particle size distribution part I. Representations of particles shape, size and distribution. <http://www.pharmatec.com>.(Mar 2005).
6. Brittain, Harry G. (2001). What is de "correct method to use for particle size distribution?. <http://www.pharmatec.com>.(Mar 2005).
7. Brittain, Harry G. (2002). Particle size distribution part II. The problem of sampling powdered solids. <http://www.pharmatec.com>.(Mar 2005).
8. Cartilier, L. Möes, A. Effect of drug agglomerates upon the kinetics of mixing of low dosage cohesive powder mixtures. *Drug Development and Industrial Pharmacy* 21 (12) 1439 – 1452 (1995).
9. Center of Drug Evaluation and Research. (1989) *Guidline for Drug Master Files* <http://www.fda.gov/cder/regulatory/default.htm>. (Mar 2005).
10. Center of Drug Evaluation and Research. ANDA'S Blend Uniformity Analisis.
11. Center of Drug Evaluation and Research. ANDA'S Pharmaceutical solid polymorphism, chemistry, manufacturing and controls information. December 2004.
12. Chambliss Walter. The caracterization of raw materials. *Pharmaceutical technology* Junio 1984.
13. Chowan Zak T. Development of a new drug substance into a compacted tablet. *Pharmaceutical Technology.* Septiembre 1992.
14. Chowan, Zak T. Drug substance physical properties and their relationship to the performance of solid dosage forms. *Pharmaceutical technology* March 1994.
15. Chowan, Zak T. Factors affecting dissolution of drugs and their stability upon aging in solid dosage forms. *Pharmaceutical Technology* September 1994.

16. De Sain Carol. Vercimak, C. Process development that supports process validation. Pharmaceutical technology Octubre 1995.
17. Dominy, K. Fazio, M. The integrated validation project approach (IVPA) Pharmaceutical engineering 15 ( Jul – Ago) 1995. pp. 50 – 58.
18. Ferrante, Michael. A simple way to establish acceptance criteria for validation studies. Journal of validation technology. 5 (2) 1999. pp. 122 – 124.
19. Hoekstra Marvin S. Guía para la transferencia de tecnología química para farmoquímicos desde el desarrollo químico hasta la manufactura. Pharmaceutical Technology (abril – junio) 1997.
20. Ingram, D. Six sigma and process validation strategies. A guide to using tools and concepts of six sigma quality to support process validation efforts: Part I. Journal of validation technology 6 83) 2000.
21. Luding, Duran, Clement. Segregation of particulate solids segregation via convection. Pharmaceutical technology. Aug. 1996.
22. Murthy. Bozzone. Process validation of solid oral dosage forms. Pharmaceutical Engineering 1196 16 (Sep – Oct) pp. 40.
23. Nash Robert. Process Validation. A 17 year retrospective of solid dosage forms. Drug Development and Industrial Pharmacy 22 (1) 1196.
24. Process validation. Establishing the minimum process capability for a drug – product manufacturing process. Pharmaceutical Engineering Mar – Apr 2000.
25. Rubinstein. Bateman. Thacker. Compression to constant thickness or constant force: producing more consistent tablets. Pharmaceutical technology Sep 1991.
26. Ruegger, Collen. Cellc, Metin. The effect of compression and decompression speed on the mechanical strength of compacts. Pharmaceutical Development and technology 5 (4) pp. 485 – 494.
27. Tashinan J. The problem of over regulation, over engineering and over validation. Pharmaceutical engineering Jan – Feb 2000.
28. Truran, P. Dent, A. An Integrated approach to the development transfer and validation of manufacturing processes. Journal of validation technology 5(3) 1999. pp 241 – 246.
29. Villafuerte Robles. Curvas de compactabilidad en la preformulación como una característica del comportamiento tecnológico de los polvos. Revista Mexicana de Ciencias Farmacéuticas 26 (5 – 6) 1996.