



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE QUÍMICA

T E S I S

DESARROLLO DE UNA FORMULACIÓN
PARA TABLETAS DE UN COADYUVANTE DEL
SÍNDROME MIGRAÑOSO $C_{26}H_{26}F_2N_2$

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE:
QUÍMICO FARMACÉUTICO BIÓLOGO
P R E S E N T A :
ALEJANDRO SANTILLAN BRAVO



MEXICO, D.F.

2006.



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

JURADO ASIGNADO:

PRESIDENTE GABRIEL RENE GUZMÁN MARTÍNEZ

VOCAL SOFÍA MARGARITA RODRÍGUEZ ALVARADO

SECRETARIO MARÍA ESTHER HERNÁNDEZ JIMÉNEZ

1er. SUPLENTE JUAN MANUEL RODRÍGUEZ

2do. SUPLENTE ERNESTINA HERNÁNDEZ GARCÍA

SITIO DONDE SE DESARROLLÓ EL TEMA:

GRUPO INDUSTRIAL FARMEX S.A. DE C.V. PUENTE DE XOCO No. 35,
COLONIA GENERAL ANAYA, COYOACÁN.

ASESOR DEL TEMA QFB MARÍA ESTHER HERNÁNDEZ JIMÉNEZ

SUPERVISOR TÉCNICO QFB ROSALBA MÉNDEZ RANGEL

SUSTENTANTE ALEJANDRO SANTILLÁN BRAVO

AGRADECIMIENTOS:

Siempre estaré agradecido contigo,
por darme la oportunidad de concluir nuestras metas y objetivos,
por apoyarme cada día, aclarando mis ideas,
aconsejándome en nuestras decisiones,
por las fuerzas y ánimos que me inyectas cada mañana,
por estar a mi lado en cada momento que te necesito
y por entenderme cuando no te dedico el tiempo que mereces.

Por lo anterior y lo siguiente,
ésta es mi forma de darte las GRACIAS a ti,

DIOS, MI SEÑOR.

Por permitirme compartir esta aventura llamada vida, que sólo tú puedes regalar,
con cada persona que has puesto en armonía conmigo,
y a quienes me complace dedicar estás líneas.

DEDICATORIA

A mis padres, Luisa y Carlos:
Gracias por su amor, su confianza y su energía que me han transmitido,
por su perseverancia y paciencia al formarme, por apoyar mis decisiones.
Por compartir conmigo sus experiencias y sus emociones.
A ustedes dedico cada éxito.

A mi Esposa, Erika:
Gracias por darme el tiempo y la confianza de concluir
una base más sólida para nuestro futuro.
Por darme el regalo máspreciado, el cual considero invaluable,
nuestro pequeño amor.
Por cada momento que haces inolvidable, por tu amor.

A mi hijo, Erik:
Gracias por enseñarme que cada día tengo que ser mejor,
con tú vida has fundado la razón de cumplir cada objetivo.
He logrado llegar aquí, sacrificando tu tiempo,
tus risas, tus experiencias y tus logros.
Eres mi orgullo y seguiré esforzándome por ser el tuyo.

A mis hermanos, Lourdes, Carlos y Luis.
Gracias por dar felicidad a mi niñez.
Los quiero mucho y saben que cuentan conmigo.

A mis suegros, María de Jesus y Francisco,
y mis cuñadas Anayansi y Alexandra:
Gracias a ustedes por ser mi otra familia,
a la cual admiro y respeto mucho.
Con su apoyo y paciencia cada
problema se transforma en solución.

A mi asesora, QFB. María Esther Hernández Jiménez:
Gracias por dedicarme el tiempo, la confianza
y el apoyo para poder convertirme en tu colega.
Gracias por la oportunidad de formarme en
el ambiente farmacéutico, que estableció
una base para mi desarrollo profesional.

A mi Supervisora Técnica, QFB. Rosalba Méndez Rangel (Jefa):
Gracias por la confianza que generaste en mí,
aprendí de tu ejemplo, en cuestión de carácter y conocimientos.

A Grupo Industrial Farmex:
y a todos los que ahí laboran por brindarme la
oportunidad de realizar este trabajo.

A mis profesores:
Por mostrarme las herramientas y los conocimientos,
que han sido sustento en mi carrera laboral,
Especialmente quiero agradecer a la M. en C. Socorro Alpizar,
por mostrar con su ejemplo la ética profesional de la UNAM,
de la cual me siento orgulloso.
Gracias por todas sus enseñanzas y sobre todo su apoyo.

A cada compañero que estuvo presente
en mis estudios universitarios, principalmente a:
Nidia Orduña, Angélica Reyes, Guadalupe Barrera,
Rodrigo Salazar, Ángel Ramón Hernández, Ivonne Vallados,
Fabiola Ángeles, Cesar González, Roberto Cabrera,
Miguel Angel Palma, Nancy Cuenca, Nancy Orihuela, y
todos aquellos que fueron omitidos en este documento
pero no en mi corazón, les hago extensivo un agradecimiento.

Solo me resta dedicar este trabajo a aquella persona
que gracias a su tiempo, dedicación y compañía me
apoyo durante gran parte de mi estancia en la
Facultad de Química, PV.

INDICE

	Página
I. Introducción.....	3
II. Planteamiento del problema.....	5
III. Objetivos.....	6
III.1 Objetivo general.....	6
III.2 Objetivos particulares.....	7
IV. Hipótesis.....	8
V. Generalidades.....	9
V.1. La migraña.....	9
V.1.1. Teorías de la patogenia de la migraña.....	9
V.1.2. Tratamiento de la migraña.....	12
V.2. Coadyuvante del síndrome migrañoso (C ₂₆ H ₂₆ F ₂ N ₂).....	13
V.2.1. Propiedades físicas y químicas.....	13
V.2.2. Métodos de cuantificación.....	13
V.2.3. Propiedades farmacológicas.....	14
V.3. Desarrollo farmacéutico.....	17
V.3.1. Definición.....	17
V.3.2. Etapas del desarrollo farmacéutico.....	18
V.4. Reología de polvos.....	22
V.5. Tabletas.....	25
V.5.1. Definición.....	25
V.5.2. Clasificación.....	25
V.5.3. Ventajas y desventajas.....	26
V.5.4. Métodos de fabricación de tabletas.....	27
V.5.5. Excipientes.....	33
V.5.6. Parámetros a evaluar de las tabletas.....	36
V.6 Disolución.....	37
V.6.1. Definición.....	37
V.7 Validación de métodos analíticos.....	39
VI. Procedimiento Experimental.....	42
VI.1. Materiales, instrumentos y equipos.....	42
VI.1.1. Material.....	42
VI.1.2. Equipos e instrumentos.....	43
VI.1.3. Reactivos.....	43

	Página
VI.2. Preformulación.....	45
VI.2.1. Análisis de materia prima.....	45
VI.2.2. Estabilidad y compatibilidad del principio activo.....	50
VI.3. Formulación.....	51
VI.4. Estabilidad.....	52
VII. Resultados.....	53
VII.1. Preformulación.....	53
VII.1.1. Análisis de materia prima.....	53
VII.1.2. Estabilidad y compatibilidad del principio activo.....	55
VII.2. Formulación.....	57
VII.3. Elaboración de lotes piloto.....	59
VII.4. Análisis inicial de los lotes piloto.....	60
VII.5. Estabilidad.....	61
VIII. Análisis de resultados.....	63
VIII.1. Preformulación.....	63
VIII.1.1. Análisis de materia prima.....	63
VIII.1.2. Estabilidad y compatibilidad del principio activo.....	63
VIII.2. Formulación.....	64
VIII.3. Elaboración de lotes piloto.....	64
VIII.4. Estabilidad.....	65
IX. Conclusiones.....	66
X. Bibliografía.....	67
Anexo A Validación del método de valoración.....	68
Anexo B Validación del método de disolución.....	77

I. INTRODUCCIÓN

El entorno exigente de la industria farmacéutica se encuentra en un proceso de evolución constante, obligando a una organización de esta índole a dedicarse en mejorar y desarrollar relaciones más estrechas con sus proveedores y en particular, con sus clientes.

Es necesario comprometer al capital humano con los procesos fundamentales de la organización para: cumplir con la normatividad de las diferentes instancias gubernamentales (Secretaría de Salud, Secretaría del Trabajo y Prevención Social, etcétera), mantener la calidad del producto, aumentar la productividad, reducir los costos, mejorar la seguridad y superación profesional de los trabajadores.

Es por ello que las empresas farmacéuticas dedicadas a la fabricación de medicamentos tienen un objetivo común, ofrecer nuevos productos de calidad reconocida al consumidor, para poder ser competitivas y crecer en todas sus dimensiones como empresa.

Para que una industria farmacéutica pueda ofrecer un nuevo producto al mercado, es necesario sustentar el desarrollo del medicamento, y para ello se requieren diversos conocimientos científicos, técnicos, legales, administrativos, entre otros; necesarios para poder obtener un producto de calidad, es decir: eficaz, seguro y confiable.⁽¹⁾

Existen varios pasos que se deben cubrir para el desarrollo de un medicamento, algunos de ellos son: recopilación de información sobre el fármaco, selección de la presentación del fármaco, selección de los excipientes necesarios, estudios de interacción fármaco-excipientes, métodos de fabricación adecuados, optimización tecnológica y farmacéutica del producto, estudios de estabilidad, desarrollo de métodos analíticos, escalamiento de procesos, transferencia de tecnología, etc.

El realizar todas las etapas del desarrollo farmacéutico de un producto es un trabajo extenso. El presente trabajo sólo se enfocará a algunas de ellas, las cuales se tratarán con más detalle en el capítulo V.

En este estudio, el coadyuvante del síndrome migrañoso ($C_{26}H_{26}F_2N_2$) es empleado en el ser humano como vasodilatador periférico, de utilidad en la profilaxis de la migraña común o migraña clásica.

En este trabajo se diseñan la formulación, el proceso y los métodos analíticos para fabricar y evaluar tabletas con el principio activo en cuestión, debido a las múltiples ventajas que esta forma farmacéutica ofrece.

II. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA Y JUSTIFICACIÓN

Para que una empresa farmacéutica ofrezca un nuevo fármaco al mercado, debe pasar por diferentes fases de investigación (preclínica y clínica), además cubrir los aspectos legales requeridos por las normatividades oficiales, dependiendo el país donde se decida comercializar el producto. Este proceso requiere de una gran inversión y puede durar aproximadamente de 10 a 20 años para que se pueda ofrecer al mercado, dependiendo del producto. Una vez que el producto se encuentra a disposición de los diferentes distribuidores, el precio para adquirir dicho medicamento es elevado, ya que debe recuperarse la inversión realizada durante el intervalo en que esté vigente la patente.

Anteriormente, los laboratorios nacionales tenían la opción de comercializarlo, una vez vencida la patente de un medicamento, cumpliendo con los requerimientos legales que dicta las diferentes instancias reguladoras del país. Esta opción evitaba invertir una considerable cantidad de dinero, y facilitaba ofrecer el producto al paciente en un precio más accesible.

Para que un medicamento de calidad con un(os) fármaco(s) conocido(s) pueda salir a la venta, debe cumplir con ciertos requisitos, permisos y documentos legales que son tramitados con representantes de la Secretaría de Salud. Uno de los requisitos más importantes es el estudio de estabilidad acelerada, que son estudios diseñados para incrementar la velocidad de degradación química y/o biológica o el cambio físico de un medicamento, por medio del empleo de condiciones exageradas de almacenamiento, con el objetivo de proveer evidencia documentada de cómo las características físicas, químicas y fisicoquímicas del medicamento *, varían con el tiempo bajo la influencia de factores ambientales tales como: temperatura, humedad y luz.

Para poder ofrecer un medicamento económicamente más accesible a los pacientes afectados por la migraña en su tratamiento profiláctico, fue necesario diseñar y desarrollar un producto con características terapéuticas funcionales, en este caso tabletas con $C_{26}H_{26}F_2N_2$, con una calidad competitiva ante el innovador y sus competidores, así mismo cumplir con los requisitos que exige la Ley.

* En algunos medicamentos se evalúan las características biológicas y microbiológicas. ⁽¹⁾

V. GENERALIDADES

V.1. LA MIGRAÑA

La migraña es una de las molestias más frecuentes en el ser humano, y la más común en los pacientes atendidos por neurólogos. En un gran porcentaje de los individuos con dolor de cabeza se diagnostica migraña. Sin embargo es sorprendentemente limitado el número de fármacos eficaces para su tratamiento.

La migraña es un síndrome neurológico específico que tiene gran variedad de manifestaciones. Al nivel más básico, la migraña “sin aura” (migraña común) se puede describir como una cefalalgia pulsátil, casi siempre unilateral (Figura V.1), con náusea concurrente. Se produce una fase premonitoria que puede durar hasta 24 horas antes de que aparezca la cefalalgia, y puede consistir en cambios de humor y apetito. La propia cefalalgia puede acompañarse de fotofobia, hiperacusia, poliuria, diarrea o una combinación de estas manifestaciones.⁽²⁾



Figura V.1. Normalmente el dolor de migraña afecta a un solo lado de la cabeza.

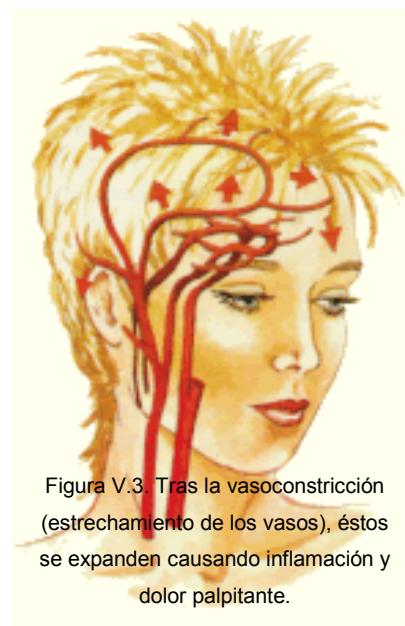
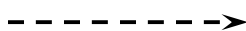
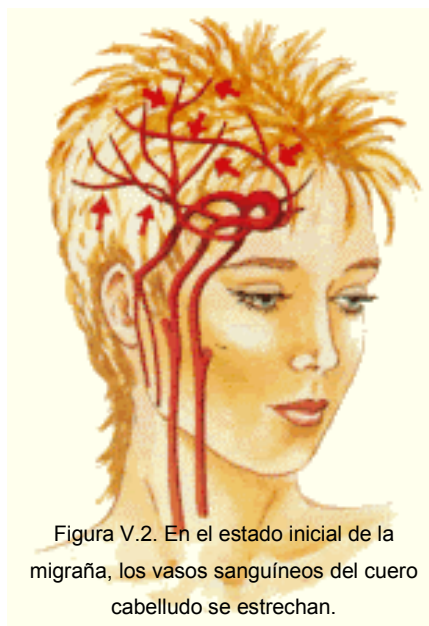
La crisis de la migraña suele durar entre horas y días, y va seguido de intervalos prolongados libres de dolor. La migraña con “aura” (migraña clásica) se presenta con una mayor frecuencia como una alteración visual, pero que puede incluir cambios sensoriales, motores o ambos tipos.

V.1.1 Teorías de la Patogenia de la Migraña

El mecanismo fisiopatológico íntimo de la migraña es desconocido. Clásicamente se ha intentado explicar mediante mecanismos vasculares o neuronales. Existen diferentes teorías para explicar las causas fisiopatológicas que originan este síndrome, las tres hipótesis principales son:

- *Teoría Vascular:* Wolff creó una teoría sobre la migraña, él postuló que se producía vasoconstricción cerebral durante el pródomo de la migraña (Figura V.2) y que sobrevinía vasodilatación durante la fase de la cefalalgia (Figura V.3).⁽³⁾

Lance comprobó, en diversos estudios, una disminución del flujo sanguíneo cerebral durante la fase del aura y un incremento del mismo durante la fase cefalálgica de la migraña.⁽⁴⁾



- *Depresión Difusa:* Olesen planteó la hipótesis de que la migraña es resultado de depresión extensiva de la actividad eléctrica cortical (“depresión difusa de Leao”). Se produce en la corteza cerebral provocando una reducción focal de la actividad eléctrica e incremento del flujo sanguíneo, y a continuación extensión (difusión) de estos fenómenos a través del hemisferio, a un ritmo de 2 a 3 mm/min.^(5, 6)

En estudios con pacientes durante una crisis de migraña con aura se observó una reducción gradual del flujo sanguíneo, estos cambios fueron semejantes al fenómeno eléctrico del grado de depresión de Leao. Esta teoría establece que la migraña es resultado de un proceso evolutivo en la corteza cerebral, que se produce de manera secundaria a disminución de la función cortical, vasoconstricción de las arteriolas corticales o una combinación de estos fenómenos.⁽⁵⁾

Sin embargo, en otros estudios en pacientes con crisis de migraña sin aura, no hubo cambios en el flujo sanguíneo. Por lo tanto, el flujo sanguíneo cerebral parece ser normal durante una crisis de migraña común, a diferencia de los cambios del flujo sanguíneo informados durante la crisis de una migraña clásica.

- *Sistema Trigémico Vascular*: Los estudios iniciados por Moskowitz han dado pie a la introducción de modelo fisiopatológico mixto neuro-vascular. Para este autor el dolor es consecuencia de la despolarización de los axones sensoriales perivasculares, e introduce el concepto anatómico-funcional de Sistema Trigémico-Vascular.

Está formado por los axones del nervio Trigémico y los vasos encéfalo-meníngeos por él inervados. El Sistema Trigémico-Vascular constituye el sustrato anatómico y la vía final común en la transmisión del dolor. Esto lo convierte en una "diana" desde el punto de vista terapéutico.

Para Moskowitz, el migrañoso es un individuo con una bajo umbral para la activación del Sistema Trigémico-Vascular. Cuando este se activa se producen básicamente dos respuestas. Una aferente que consiste en la transmisión del dolor hacia los núcleos troncoencefálicos del Trigémico, y de aquí a Tálamo y posteriormente a córtex, donde se traduce el dolor. Una eferente, en que se liberan neuropéptidos vasoactivos en el espacio sináptico entre la terminal del nervio y la pared del vaso, produciendo vasodilatación. Ésta activa las terminales nerviosas produciendo dolor y a su vez actúa como un mecanismo de retroalimentación reiniciando los fenómenos citados previamente.⁽⁷⁾

V.1.2 Tratamiento de la Migraña

Se deben considerar diversos factores para establecer el criterio terapéutico óptimo, como frecuencia y gravedad de la cefalalgia, edad del paciente, antecedentes de reacción a las medicaciones, contraindicaciones y efectos adversos potenciales. Dependiendo de estos factores, el médico elegirá tratar la migraña con medicamentos de venta libre, con fármacos para un tratamiento agudo, con agentes profilácticos o bien, una combinación de éstos.

Un consenso general entre los neurólogos consiste en tratar de manera profiláctica a los pacientes que presenten tres o más crisis de migraña al mes, si la intensidad del dolor es moderada o grave. Son útiles diversos fármacos para el tratamiento profiláctico de la migraña, aunque ninguno lo es en más del 60 a 70 % de los pacientes. Para considerarlos eficaces, las medicaciones profilácticas deben utilizarse durante un periodo de por lo menos seis a doce semanas.

Si se tiene éxito, se continuará hasta por seis meses y después interrumpirlo por la gran incidencia de remisión completa de la migraña. Si la cefalalgia resurge después de interrumpir el tratamiento profiláctico, debe reanudarse el régimen durante otros seis meses.⁽²⁾

Otros autores sugieren que el tratamiento profiláctico debe considerarse en el paciente que presenta más de un episodio migrañoso a la semana. Para la prevención a largo plazo pueden utilizarse β -bloqueadores, bloqueadores de los canales del calcio, antidepresivos tricíclicos y antiepilépticos. La elección de un fármaco u otro es empírica, pero siempre está en función de la presencia de ciertas enfermedades preexistentes.⁽⁷⁾

V.2. COADYUVANTE DEL SINDROME MIGRAÑOSO ($C_{26}H_{26}F_2N_2$)

V.2.1 Propiedades Físicas y Químicas:^(8, 9)

- Fórmula Condensada: $C_{26}H_{26}F_2N_2$ (base); $C_{26}H_{28}Cl_2F_2N_2$ (sal)
- Peso Molecular: 404,95 g/mol (base); 477,17 g/mol (sal)
- Apariencia: Polvo blanco cristalino.
- Solubilidad: soluble en cloroformo, ligeramente soluble en etanol y metanol, insoluble en agua.
- Punto de Fusión: 200°C – 220°C
- Métodos de Identificación:
 - *Infrarrojo:*
El espectro de absorción de infrarrojo de una dispersión de $C_{26}H_{26}F_2N_2$ en bromuro de potasio (1 mg de sustancia en 150 mg de KBr) exhibe máximos que corresponden en posición e intensidad relativa al estándar.
 - *Ultravioleta:*
La solución de referencia de $C_{26}H_{26}F_2N_2$ y la muestra exhiben en el espectro de UV los máximos y mínimos a la misma longitud de onda. Los máximos se muestran aproximadamente en 225 nm y 253 nm, y los mínimos aproximadamente en 233 nm y 289 nm.

V.2.2 Métodos de Cuantificación:⁽⁹⁾

- *Valoración Volumétrica:*
La sustancia a peso constante (base seca) debe tener del 98,0% al 102,0%. Cada mL de ácido perclórico equivale a 23,875 mg de $C_{26}H_{28}Cl_2F_2N_2$.

- *Valoración por Ultravioleta:*

No menos del 98,0 % y no más del 102,0% de $C_{26}H_{26}F_2N_2$ con base en la sustancia anhidra. Determinar la absorbancia de $C_{26}H_{26}F_2N_2$, a la longitud de onda de máxima absorbancia (253 nm aproximadamente), empleando ácido clorhídrico 0,1N como disolvente.

V.2.3 Propiedades Farmacológicas ⁽¹⁰⁾

- *Indicaciones terapéuticas:* Vasodilatador periférico coadyuvante en el síndrome migrañoso, de utilidad en la profilaxis de la migraña común o migraña clásica, síndrome de dolor arteriovenoso, trastornos tróficos debido a deficiencia circulatoria en las extremidades (úlceras, estados varicosos) calambres nocturnos, extremidades frías, claudicación intermitente, síndrome de Raynaud.
- *Farmacocinética y farmacodinamia en humanos:* El $C_{26}H_{26}F_2N_2$ es un derivado de la cinarizina, bloqueador del calcio que previene la sobrecarga de este elemento en las células pero sin interferir en el transporte de calcio al corazón y células musculares de los vasos. Se absorbe rápidamente por vía sanguínea, gástrica, hepática y se elimina por la orina y heces.

Su concentración plasmática máxima se alcanza a las 2 horas, su vida media es de 10 horas y alcanza el estado estable a las 5 - 6 semanas. Después de un amplio metabolismo hepático, el medicamento y sus metabolitos se excretan por las heces a través de la bilis.

La vida media de eliminación terminal promedio es cerca de 18 días. Su unión a proteínas es de 90%.

- *Contraindicaciones:* El $C_{26}H_{26}F_2N_2$ está contraindicado en pacientes con historia de enfermedad depresiva, con síntomas preexistentes de enfermedad de Parkinson u otros trastornos extrapiramidales. Hipersensibilidad a los componentes de la fórmula.

- *Precauciones o restricciones de uso durante el embarazo y la lactancia:* La seguridad del $C_{26}H_{26}F_2N_2$ para su uso durante el embarazo en humanos no se ha establecido.

La valoración en estudios animales no indica efectos peligrosos directos o indirectos con respecto a la reproducción o desarrollo del embrión o del feto, el curso del embarazo y el desarrollo pre o postnatal.

Estudios en perras lactantes han mostrado que el $C_{26}H_{26}F_2N_2$ se excreta en la leche y la concentración en la leche es mayor que en el plasma. No existen datos disponibles sobre la excreción en la leche humana. Por tanto, no se debe aconsejar la lactancia en las mujeres que están tomando el $C_{26}H_{26}F_2N_2$.

- *Reacciones secundarias y adversas:* Las experiencias adversas más frecuentes son somnolencia y/o fatiga (20%) las que son habitualmente transitorias, así como también incremento ponderal y/o incremento en apetito (11%), estados depresivos, reacción extrapiramidal, parkinsonismo, rigidez, disquinesia orofacial, temblores, se han reportado casos de aumento de peso en tratamientos prolongados; en pacientes ancianos puede ocasionar aumento de síntomas extrapiramidales o manifestaciones de Parkinson por lo que debe ser utilizado con precaución en dichos pacientes.
- *Interacciones medicamentosas y de otro género:* Pudiera ocurrir sedación excesiva cuando se administra simultáneamente el $C_{26}H_{26}F_2N_2$ con alcohol, hipnóticos o tranquilizantes. El $C_{26}H_{26}F_2N_2$ no está contraindicado en pacientes que utilizan beta bloqueadores.
- *Precauciones y relación con efectos de carcinogénesis, mutagénesis, teratogénesis y sobre la fertilidad:* Los estudios iniciales no han indicado efectos peligrosos directos o indirectos sobre la reproducción, y/o desarrollo del embrión o feto. , pero se recomienda no utilizar en el 1er. trimestre del embarazo, salvo valoración del riesgo/beneficio.
- *Sobredosificación o ingesta accidental, manifestaciones y manejo (antídotos):* Sobre la base de las propiedades farmacológicas del $C_{26}H_{26}F_2N_2$, pudiera esperarse que ocurriera sedación o astenia.

Se han reportado pocos casos de sobredosis aguda (más de 600 mg en una toma) y los síntomas observados fueron sedación, agitación y taquicardia. El tratamiento de la sobredosis aguda consiste en la administración de carbón, inducción del vómito o lavado gástrico y medidas de soporte. No se conoce un antídoto específico.

V.3. DESARROLLO FARMACÉUTICO

V.3.1 Definición: ⁽¹¹⁾

El desarrollo farmacéutico es el conjunto de actividades que se realizan metodológicamente, con la finalidad de obtener el aprovechamiento máximo de un fármaco en su proceso por presentarse como medicamento.

Existen factores importantes que se deben considerar en el desarrollo de nuevos productos farmacéuticos, factores *legislativos* (patentes, tiempo de registro y aprobación, requerimientos regulatorios nacionales y/o internacionales); *tecnológicos* (disponibilidad de materiales, equipos, capacidad de manufactura); de *mercadotecnia* (productos de la competencia, impacto en el médico, capacidad de distribución, tipo de población); *administrativos* (recursos internos, gastos a cubrir hasta la conclusión, inversión inicial, tiempo de desarrollo); *sociales* (beneficio para la salud, impacto en la opinión pública); *científicos* (uso de recursos externos, investigación competitiva, avance del conocimiento científico); y *terapéuticas* (naturaleza del padecimiento, características del fármaco).

V.3.2 Etapas del Desarrollo Farmacéutico:

La correcta visualización y control de estos factores, aunados a un método que describa paso a paso las etapas a cubrir en el desarrollo de un nuevo medicamento (Figura V.4), hacen posible que se pueda tener éxito en la obtención de un producto farmacéutico de calidad.⁽¹¹⁾

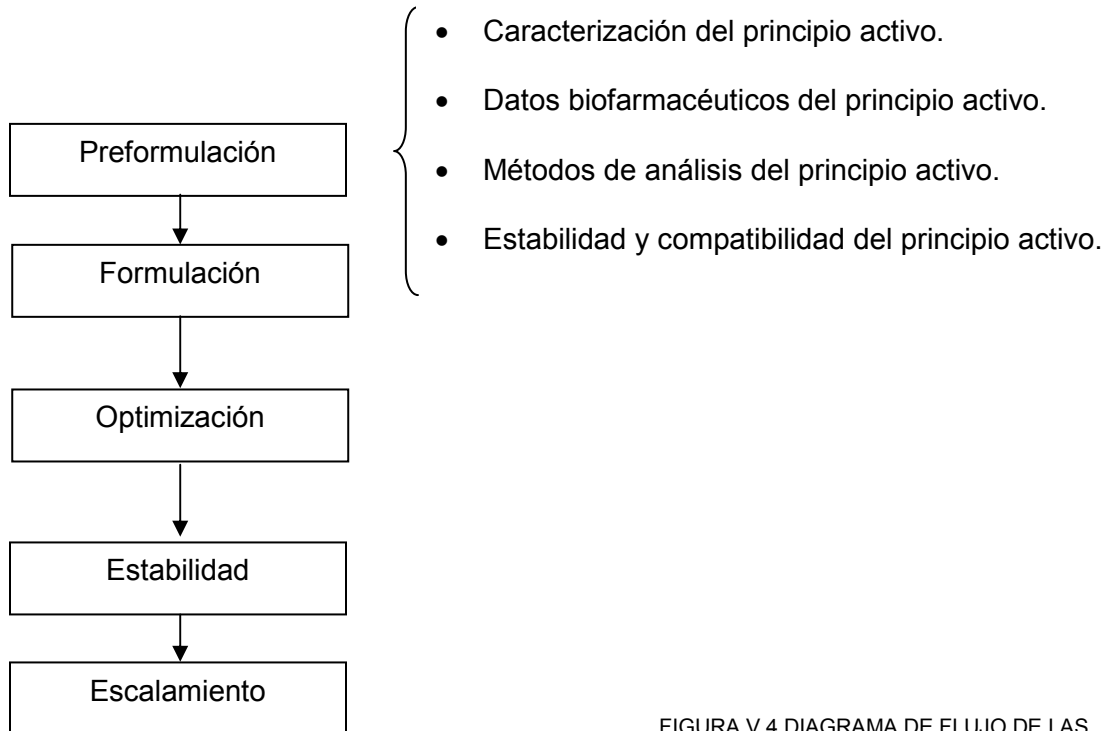


FIGURA V.4 DIAGRAMA DE FLUJO DE LAS ETAPAS DEL DESARROLLO FARMACÉUTICO.

La primera etapa del desarrollo farmacéutico es la *preformulación*, proceso que involucra la recopilación de toda clase de información sobre el principio activo y la aplicación de parámetros físicos, químicos, fisicoquímicos y mecánicos, presentando un esquema con las propiedades del mismo (Tabla V.1) con el objetivo de diseñar el mejor sistema para su aplicación, dando como resultado una formulación eficaz, segura y estable.

<i>Revisión Bibliográfica</i>	Es la recopilación general de la información concerniente al principio activo, forma farmacéutica y tecnología farmacéutica para la obtención del producto final.
<i>Datos biofarmacéuticos</i>	Es aquella información que expresa el comportamiento del principio activo en sistemas biológicos o análogos, los principales datos son: velocidad de disolución, coeficiente de distribución, farmacología, elaboración del régimen de administración, metabolismo.
<i>Caracterización</i>	Son las determinaciones analíticas (descripción, solubilidad, pureza, punto de fusión, valoración) y mecánicas (densidad aparente, densidad compactada, distribución de tamaño de partícula) que se realizan al principio activo como materia prima.
<i>Estabilidad y compatibilidad</i>	Son estudios que se realizan al principio activo para someterlo a diferentes condiciones de temperatura, humedad, luz, oxidación, cambios de pH; y la compatibilidad del principio activo se realiza con los diferentes excipientes que serán requeridos dependiendo la forma farmacéutica y las características del principio activo.
<i>Métodos de análisis</i>	Los métodos dependen del tipo de análisis que se pretenda efectuar, puede ser un análisis cualitativo, cuantitativo, en fluidos biológicos o indicativo de estabilidad.

TABLA V.1 PUNTOS QUE COMPONEN EL ESQUEMA DE LA PREFORMULACIÓN DEL PRINCIPIO ACTIVO

La forma farmacéutica a desarrollar y los aspectos tecnológicos de la misma se estudian en la etapa de la preformulación, considerando las determinaciones y especificaciones preliminares de calidad de las materias primas, del granel y del producto terminado para su evaluación.

La segunda etapa es la *formulación*, en la cual se realizan combinaciones del principio activo con los diferentes excipientes con los que resultó compatible. De acuerdo a la forma farmacéutica que se planea desarrollar se define el tipo de técnica para su obtención. Al final de esta etapa, los resultados obtenidos son:

- Fórmula cualitativa y cuantitativa.
- Procedimiento de fabricación.
- Controles durante el proceso.
- Desarrollo de métodos analíticos.
- Plantear las condiciones de fabricación, los equipos y las instalaciones necesarias.
- Establecer las especificaciones para las materias primas, el producto a granel y el producto terminado.
- Posibilidades de optimización.

La tercera etapa es la *optimización* utiliza herramientas estadísticas para mejorar la formulación, las características de la forma farmacéutica desarrollada y/o el proceso de manufactura, cumpliendo con los controles de calidad establecidos. Los principales beneficios de la optimización son:

- Minimizar la fórmula cualicuantitativamente.
- Minimizar etapas del proceso, tiempos y uso de equipos durante la fabricación del producto.
- Reproducibilidad del proceso de fabricación.
- Contar con la información necesaria para el escalamiento a nivel industrial.
- Tener métodos analíticos validados.

La cuarta etapa es la *estabilidad*, en la cual, con la fórmula y el proceso de fabricación optimizados, se procede a fabricar lotes piloto con los cuales se obtendrá la información necesaria para reafirmar los datos de estabilidad física, química, fisicoquímica y/o biológica y/o microbiológica del principio activo. Además de que la documentación producida de esta etapa es necesaria para obtener el registro sanitario del producto de acuerdo a la legislación vigente.⁽¹⁾

La quinta etapa es el *escalamiento*, donde se realiza la transferencia de tecnología a la planta farmacéutica, iniciando desde el nivel de laboratorio hasta los lotes de producción. Los principales factores a considerar son: capacitación del personal, equipo, instalaciones, controles en proceso, etcétera.

V.4. REOLOGÍA DE POLVOS

En el caso de formas farmacéuticas sólidas (tabletas, cápsulas, tabletas recubiertas, polvos) es necesario conocer las características reológicas o mecánicas del principio activo, así como de la mezcla del principio activo con el conjunto de excipientes de cada formulación a evaluar, para obtener información referente al flujo, compresibilidad y homogeneidad en el tamaño de partícula de los polvos y/o granulados.

Las principales determinaciones reológicas que se realizan generalmente y sus definiciones de cada una se muestran en la Tabla V.2.

Determinación Reológica	Definición
Densidad Aparente ⁽¹²⁾	Es la relación de la masa del material vertida en forma de cascada en un contenedor con respecto al volumen. Se expresa en g/mL. No sólo se considera el volumen ocupado por los poros internos de las partículas sino que incluye también el volumen de los espacios vacíos interparticulares, también conocidos como la porosidad del conjunto de partículas que forman la muestra del polvo. Esta determinación brinda información útil para diferentes aspectos durante la fabricación, ejemplos: conocer el volumen que ocupará determinada cantidad de polvo en un mezclador; la cantidad de polvo que se dosificará en una cápsula dependiendo el tamaño de la misma.
Densidad Compactada ⁽¹²⁾	Es la relación de la masa del material dividida por el volumen ocupado después de sedimentar el polvo, por medios mecánicos, hasta un volumen constante. La densidad compactada y la densidad aparente, por medio de una relación matemática, brinda información sobre el flujo y la compresibilidad del polvo.
Índice de Hausner ⁽¹²⁾	Es el cociente de la densidad del polvo compactado dividido por la densidad aparente. Es una medida de la compresibilidad de los polvos y/o granulados. Nos brinda información del comportamiento del flujo de un polvo.

TABLA V.2 DETERMINACIONES REOLÓGICAS QUE GENERALMENTE SE REALIZAN PARA CONOCER EL COMPORTAMIENTO DE LOS POLVOS Y/O GRANULADOS CON RESPECTO A SU FLUJO, COMPRESIBILIDAD Y HOMOGENEIDAD.

Determinación Reológica	Definición
-------------------------	------------

Parámetro para evaluar el flujo de los polvos y/o granulados. Entre mayor porcentaje de compresibilidad posea un material, fluirán menos. Los criterios de evaluación son los siguientes:

Índice de Carr⁽¹²⁾
(% de compresibilidad)

<i>% de Compresibilidad</i>	<i>Flujo y Compresibilidad</i>
5 – 15	Excelente
12 – 16	Buena
18 – 21	*Regular
23 – 25	*Pobre
33 – 38	Muy pobre
> 40	Pésima
*Podría mejorar adicionando un deslizante.	

Es importante conocer el flujo de un polvo o granulado, para predecir su comportamiento en la tolva. En el caso de tabletas, en las matrices de la tableteadora durante la etapa de compresión; en el caso de cápsulas durante la etapa de llenado.

Medida de la fricción entre las partículas que conforman la masa del polvo. Es el ángulo formado entre la horizontal y la pendiente de una pila de polvo del material por determinar. Los criterios de evaluación son los siguientes:

Ángulo de Reposo

<i>Ángulo de Reposo</i>	<i>Flujo</i>
< 25	Excelente
25 – 30	Buena
30 – 40	*Regular
> 40	Muy pobre
*Podría mejorar adicionando un deslizante.	

Esta información es útil para conocer la facilidad con la que un polvo se distribuirá al salir de la tolva.

TABLA V.2 CONTINUACIÓN. DETERMINACIONES REOLÓGICAS QUE GENERALMENTE SE REALIZAN PARA CONOCER EL COMPORTAMIENTO DE LOS POLVOS Y/O GRANULADOS CON RESPECTO A SU FLUJO, COMPRESIBILIDAD Y HOMOGENEIDAD.

Determinación Reológica	Definición
Velocidad de Flujo	Cantidad de material que es capaz de fluir desde un recipiente (por ejemplo, un embudo o una tolva), en un tiempo determinado. Tiempo necesario para que fluya una cantidad de polvo específico. Esta información es necesaria para conocer que el polvo fluya con una velocidad que permita que las matrices sean cubiertas uniformemente con el polvo mientras está en movimiento el disco, para asegurar el peso constante de la tableta.
Distribución del Tamaño de Partícula ^(12, 13)	Esta determinación es necesaria para conocer la homogeneidad del tamaño de las partículas que tiene un polvo, esta información es útil para predecir la homogeneidad de los polvos una vez que son mezclados o predecir el uso de un número de tamiz determinado para homogeneizar el tamaño de los diferentes polvos que se emplearán en el proceso de mezclado, con la finalidad de evitar la segregación o demezclado.
Higroscopicidad ^a	Tendencia de algunas sustancias a adsorber agua de la humedad atmosférica. Con la mayoría de las sustancias higroscópicas, los cambios en los niveles de humedad en el ambiente pueden afectar considerablemente mucho de los parámetros importantes, tales como estabilidad química, fluidez y compactabilidad.
^a Esta determinación no es reológica, pero se incluye con las demás determinaciones debido a que este parámetro influye en la fluidez y compactabilidad de los polvos y/o granulados.	

TABLA V.2 CONTINUACIÓN. DETERMINACIONES REOLÓGICAS QUE GENERALMENTE SE REALIZAN PARA CONOCER EL COMPORTAMIENTO DE LOS POLVOS Y/O GRANULADOS CON RESPECTO A SU FLUJO, COMPRESIBILIDAD Y HOMOGENEIDAD.

Las metodologías para realizar cada una de las determinaciones anteriores, se describen en el siguiente capítulo de este trabajo.

V.5. TABLETAS

V.5.1 Definición⁽¹⁴⁾

Las tabletas son formas farmacéuticas sólidas de dosificación unitaria obtenidas por compresión de polvos secos, cristales o granulados que contienen uno o más principios activos con o sin excipientes.

V.5.2 Clasificación⁽¹⁴⁾

Es más útil y recomendable clasificar a las tabletas según su vía de administración, la cual se diferencia en 4 grupos de acuerdo a la Tabla V.3.

Clasificación	Ejemplos
Tabletas para uso oral	Tabletas comprimidas. Tabletas multicomprimidas. Tabletas de liberación controlada. Tabletas recubiertas con capa entérica. Tabletas recubiertas de azúcar o polímeros. Tabletas recubiertas con película fina.
<i>Tabletas para preparar soluciones</i>	Tabletas efervescentes. Tabletas para disolver. Tabletas hipodérmicas. Tabletas moldeadas.
<i>Tabletas usadas en la cavidad bucal</i>	Tabletas bucales. Tabletas sublinguales. Pastillas.
<i>Tabletas para uso externo</i>	Tabletas vaginales.

TABLA V.3 CLASIFICACIÓN DE LAS TABLETAS SEGÚN SU VÍA DE ADMINISTRACIÓN⁽¹⁴⁾

V.5.3 Ventajas y Desventajas.

Las tabletas por sus múltiples tipos y formas en que se pueden fabricar, ofrecen ventajas y desventajas tanto al paciente como para el fabricante (Tabla V.4).⁽¹⁴⁾

Ventajas	Desventajas
<ul style="list-style-type: none">• Facilidad de administración y manejo.• Son dosificables con precisión.• En algunos casos puede prescindirse del agua para su deglución.• Costo de fabricación relativamente bajo.• Son fáciles de envasar, transportar y almacenar.• Presentan buena estabilidad química, física y microbiológica.• Permiten identificar la naturaleza y categoría del fármaco presentado.• Es posible elaborarlas con elegancia debido a la diversidad de formas que pueden obtenerse.	<ul style="list-style-type: none">• Fármacos líquidos no pueden ser presentados en forma de tabletas.• Fármacos higroscópicos presentan dificultad en la preparación como tabletas.• Los pacientes en estado de coma, ancianos y lactantes no pueden ingerir tabletas.• Su biodisponibilidad es cuestionada permanentemente.

TABLA V.4. VENTAJAS Y DESVENTAJAS DE LAS TABLETAS COMO FORMA FARMACÉUTICA PARA EL FABRICANTE Y EL CONSUMIDOR.

Como muestra la Figura V.5., se realizan varias operaciones que aplican para los tres métodos de fabricación, las cuales se describen a continuación:

- Pesado de los principios activos y excipientes: Esta operación requiere de dos personas; una ejecuta la operación y la otra identifica la identidad y cantidad de cada componente indicado en la orden de fabricación y elabora los registros correspondientes.
- Tamizado: Esta operación se realiza por dos razones; para remover materiales extraños a la materia prima, los cuales pueden estar presentes en diluyentes como azúcares o almidones; y para homogeneizar el tamaño de partícula, triturando gránulos que se forman de la aglomeración de polvos tanto en excipientes como en principios activos, generados durante el almacenamiento; por lo común en esta operación se utiliza malla 20 o una aproximada a ésta.
- Mezclado de polvos (1): En esta etapa sólo se realiza la mezcla de los polvos, es decir, el principio activo, los diluyentes y otros excipientes. En el caso de granulación vía húmeda y granulación vía seca, es común adicionar en esta etapa la mitad del desintegrante y la otra mitad reservarla para la segunda etapa del mezclado; esto es para favorecer la disolución, ya que una vez desintegrada la tableta, los gránulos deben también desintegrarse.

En esta etapa se deben ocupar mezcladores enérgicos con acción convectiva, procurando que sirva tanto para el mezclado de los polvos secos como para el posterior amasado en la granulación; ejemplos de estos son los de cinta o doble listón, los de tipo planetario, los horizontales con palas removedoras, los mezcladores de alto corte.

En el caso de compresión directa, cabe mencionar algunas recomendaciones para la etapa de Mezclado: si el principio activo se encuentra en una proporción en peso mucho menor ($\leq 10\%$) con respecto al peso final de la tableta, se recomienda realizar un mezclado por dilución geométrica, es decir, mezclar una porción en peso de excipientes -generalmente diluyente o desintegrante, con excepción del lubricante- similar al peso del principio activo durante un tiempo determinado, después colocar en el mezclador otra porción en peso de excipientes similar al peso de la última mezcla de polvos y proceder a un nuevo mezclado, así sucesivamente, hasta que lo último en adicionar sean los lubricantes para realizar un mezclado final.⁽¹⁶⁾

Ejemplos de mezcladores que se utilizan en esta etapa son: biconos, en "V", de cubo.

- Lubricación: Esta operación se refiere al mezclado del granulado con los lubricantes, para mejorar la fluidez, minimizar la adhesión a las piezas de la máquina de comprimir y garantizar la desintegración de las tabletas.

El tiempo de mezclado es muy crítico en esta etapa, es recomendable que no exceda de 10 minutos, ya que un sobremezclado produce efectos negativos, principalmente en la desintegración y disolución de las tabletas.

- **Compresión:** Finalmente las tabletas son obtenidas por compresión entre dos punzones y una matriz. En todas las máquinas automáticas, el proceso de compresión tiene el mismo fundamento; el punzón inferior recorre el interior de la matriz, regulando la capacidad de llenado de la matriz y por ende, el peso final de la tableta; el punzón superior efectúa la compresión propiamente dicha, de su potencia depende el grosor, la dureza y el lustre de las tabletas.

Hay dos tipos de máquinas que pueden compactar los gránulos:

- a) Las de *impacto* en las cuáles la presión de compactación se hace desde el punzón superior, mientras que el inferior la soporta conjuntamente con el granulado y al final el punzón inferior expulsa la tableta formada;
- b) Las *rotativas* en las que el esfuerzo de compresión es compartido por ambos punzones, siendo éstas las más ocupadas en la actualidad por su alto rendimiento.

5.4.1 Granulación Vía Húmeda.

Es el proceso más tradicional y el más usado por las industrias farmacéuticas para la fabricación de tabletas; este método presenta el inconveniente de involucrar muchas etapas y materiales, pero permite la manipulación de sustancias que no son adecuadas para compresión directa.

La granulación húmeda es el método convencional para transformar polvos en gránulos, confiriendo propiedades de flujo y cohesividad a los materiales con el fin de comprimirlos.

Este método involucra las siguientes operaciones:

- **Preparación de la solución aglutinante:** Generalmente son soluciones de macromoléculas que pueden ser acuosas, alcohólicas o hidroalcohólicas. Para su preparación se utilizan recipientes de acero inoxidable y accesorios para agitación.
- **Adición de la solución aglutinante (humectación):** La aglomeración de polvos se manifiesta al adicionar la solución aglutinante a la mezcla de polvos con el mezclador funcionando, evitando derramar la solución en un solo punto y bruscamente.
- **Tamizado de la masa húmeda:** Después de que se produce la aglomeración, se fragmenta la masa húmeda para imponer un tamaño controlado formándose de esta manera el granulado; esto se puede lograr obligando a pasar la masa húmeda a través de tamices o placas perforadas, aplicando procedimientos mecánicos o bien manualmente; la amplitud de la malla se elige fundamentalmente en función de la humedad del material. Las masas más húmedas requieren tamices con mayor amplitud de malla.

Una variante de estos métodos es el granulado de lecho fluido o técnica de la suspensión de aire, es una técnica en la que se omite el tamizado de la masa húmeda.

Estos procesos se llevan a cabo en un mezclador – granulador – secador de lecho fluido tipo Glatt, en donde el polvo se mantiene en suspensión mediante una corriente de aire dirigida hacia arriba, produciéndose el mezclado de polvos. La mezcla se humecta por nebulización de la solución aglutinante; debido a las múltiples colisiones de las partículas húmedas, éstas se fusionan formando aglomerados que se van engrosando al captar nuevas partículas libres, hasta que todas hayan sido incorporadas, obteniéndose al final gránulos esféricos.

El secado comienza de inmediato al continuar el acceso de aire previamente calentado. Actualmente este es el método más importante por la eficacia y propiedades del producto obtenido.

- *Secado del granulado:* Aquí se elimina por evaporación el líquido utilizado en la aglomeración de polvos. El secado total o un exceso de humedad residual conduce en determinadas circunstancias a dificultades en la compresión del granulado, un granulado muy seco puede originar muchos finos, gránulos muy duros que al comprimirse en vez de deformarse se pulverizan, producen tabletas con baja dureza y alta friabilidad, o bien laminadas; una humedad residual elevada puede originar moteado por la migración de humedad, y puede provocar el pegado del material a los punzones.

La temperatura recomendable debe ser en el intervalo de 30 a 40 °C. La humedad residual generalmente recomendada debe estar en el intervalo del 1 al 5%, aunque puede llegar a ser mayor dependiendo del producto.

- *Reducción del tamaño del granulado:* En el secado los gránulos pueden aglomerarse y formar terrones, por lo que una operación de reducción de tamaño por tamizado es requerida después del secado, además, con esta operación, el tamaño final del gránulo es más uniforme. En esta operación debe evitarse la formación excesiva de finos.

- *Mezclado de polvos y granulado (2):* Esta operación se refiere al mezclado del granulado con los desintegrantes y/o los diluentes en los porcentajes restantes antes de la lubricación.

Las características que debe poseer el gránulo final son las siguientes:

- Buena fluidez y lubricación.
- Adecuada compresibilidad.
- Desintegrarse completamente en agua.
- Presentar un grado de dispersión de tamaño de gránulo lo más estrecho posible.
- Ser homogéneo en color y forma.

Las ventajas y desventajas de la granulación vía húmeda son descritas en la Tabla V.5.

Ventajas

- El mejoramiento en términos de tecnología en equipos como mezcladores, secadores y granuladores de lecho fluido han incrementado la eficiencia y versatilidad en este proceso.
- Las características reológicas del fármaco y excipientes no son críticas.
- Una gran variedad de materiales en polvo pueden ser procesados y manipulados.
- Permite la adición de algunos componentes líquidos y colorantes.
- La uniformidad de contenido es aceptable.

Desventajas

- Un gran número de etapas en el proceso.
- Costo elevado en energía y en horas hombre, además de tener mermas altas.
- Involucra muchos componentes para la formulación.
- Existen fármacos sensibles al calor y la humedad.
- Restricción de uso de disolventes.
- Se debe tomar precauciones en el manejo de la masa húmeda.
- Se requiere mucho espacio, personal y equipo.
- Se puede tener problemas con la disolución.

TABLA V.5 VENTAJAS Y DESVENTAJAS DE LA GRANULACIÓN HÚMEDA.

5.4.2 Doble Compresión o Granulación Vía Seca.

Se refiere a una granulación vía seca por medio de presión; es aplicable a principios activos de difícil compresión o que no cumpla con las características requeridas para la compresión directa como serían poca fluidez y/o baja densidad, así como también aquellos principios activos que son sensibles a la humedad y/o a la temperatura de secado.

Este método involucra operaciones similares a la granulación vía húmeda como *Reducción de tamaño del granulado*, *Mezclado de polvos y granulados (2)*, con excepción de la operación siguiente:

- *Pre-compresión*: Los gránulos se pueden obtener mediante pre-comprimir los polvos en la propia tableteadora con unas matrices de gran tamaño y punzones planos a una presión superior a la que se van a fabricar las tabletas para evitar destruir el granulado obtenido.

Las ventajas y desventajas de la doble compresión o granulación vía seca se presentan en la Tabla V.6:

Ventajas

- No se requieren soluciones aglutinantes.
- No se requiere de humectación y secado.
- Menor número de etapas, personal, equipo y espacio.
- Mayor rendimiento.
- Proceso automatizable.
- No requiere lubricantes en la pre-compresión.
- Menor número de excipientes en la formulación.

Desventajas

- El usar una presión de granulación demasiado alta puede prolongar el tiempo de desintegración de los gránulos.
- Se pueden formar escamas de gránulos en la superficie de la tableta final, estas escamas son de lenta disolución.
- Los compactadores son caros.

TABLA V.6. LAS VENTAJAS Y DESVENTAJAS DE LA DOBLE COMPRESIÓN O GRANULACIÓN SECA

5.4.3 Compresión directa.

Es el proceso por el cual las tabletas se obtienen al comprimir directamente, sin tratamiento previo, mezclas de polvos del fármaco y excipientes tales como diluyentes, desintegrantes y lubricantes.

Los materiales para compresión directa deben reunir ciertas características como son:⁽¹⁷⁾

- Buena *fluidez*, garantizando su libre deslizamiento de la tolva a la matriz de la tableteadora presentando un llenado uniforme;
- *Compresibilidad* elevada, es decir, suficiente capacidad para sufrir deformación;
- Altamente *compactables*, lo que significa que debe tener capacidad para consolidarse y formar una tableta de dureza adecuada;
- El *tamaño de partícula* debe ser acorde al resto de la mezcla;
- La *distribución granulométrica* debe ser estrecha para evitar una segregación de polvos;
- Buenas *propiedades lubricantes* para evitar que el polvo se pegue a la matriz o a los punzones.

Si el principio activo presenta las características descritas anteriormente, puede comprimirse por este método; en caso de no tenerlas puede realizarse por este método siempre y cuando se encuentre en un porcentaje en peso menor o igual al 10% con respecto al peso final de la tableta y los excipientes utilizados en mayor porcentaje si cuentan con estas características.

Las ventajas y desventajas de la compresión directa se muestran en la Tabla V.7.

Ventajas	Desventajas
<ul style="list-style-type: none"> • Elimina etapas de la fabricación reduciendo costos, tiempo, equipo y personal. • Disminuye la manipulación de ingredientes evitando contaminación microbiológica y/o cruzada. • Se suprime el calor y la humedad, aumentando la estabilidad física y química del fármaco. • La desintegración y la disolución son adecuadas. • Tamaño de partícula uniforme. 	<ul style="list-style-type: none"> • Materiales costosos y disponibilidad comercial reducida. • Fármacos con dosis pequeñas pueden presentar problemas con la uniformidad de contenido. • Fármacos de dosis elevadas pueden presentar problemas de compresibilidad, flujo y/o lubricación. • Las características del fármaco son críticas.

TABLA V.7. VENTAJAS Y DESVENTAJAS DE LA COMPRESIÓN DIRECTA.

V.5.5 Excipientes

Los excipientes son materiales que son adicionados a prácticamente todos los fármacos con la finalidad de hacer más factible su elaboración en forma de tabletas y obtener las cualidades deseadas de estas.

Estos excipientes además, presentan una gran influencia en la estabilidad y la biodisponibilidad de los fármacos contenidos en las tabletas, así como también en los parámetros a evaluar de las tabletas, de los cuales se hablará en el punto 5.6 de este capítulo.⁽¹⁸⁾

Los materiales más comúnmente usados como excipientes en tabletas se describen en la Tabla V.8.

Excipiente	Función
<i>Diluyentes</i>	Sirven para ajustar el peso de las tabletas y conseguir una masa adecuada para comprimir, preferentemente deben ser hidrófilos; los más utilizados son: almidones, lactosa, dextrosa, sacarosa, manitol, sorbitol, glucosa, celulosa microcristalina, sulfato de calcio, fosfato dibásico y tribásico de calcio.

TABLA V.8. PRINCIPALES EXCIPIENTES UTILIZADOS EN LA FORMULACIÓN DE TABLETAS.

Excipiente	Función
<i>Aglutinantes</i>	<p>Son materiales cohesivos capaces de ligar partículas de polvo para formar gránulos con un contenido mínimo de finos y producir tabletas con buena dureza y baja friabilidad a bajas presiones de compresión.</p> <p>Estos materiales pueden ser incorporados en polvo seco en un intervalo de 1 a 5%, o en una solución del 10 a 20% (p/v); los más utilizados son: gelatina en solución acuosa, gomas naturales como la acacia, tragacanto, pectina, metilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, etilcelulosa, carboximetilcelulosa, almidones de maíz, papa y arroz como geles acuosos, polivinilpirrolidona, en solución acuosa e hidroalcohólica, alginato de sodio y polietilenglicoles grados 4000 o 6000.</p>
<i>Desintegrantes</i>	<p>Facilitan la desintegración de la tableta en agua o en jugo gástrico, con el fin de acelerar la liberación del fármaco de la tableta; esto se logra mediante el aumento de la porosidad de la tableta; su incorporación puede ser en la fase externa, o en la fase interna-externa del granulado para garantizar que los gránulos se desintegren.</p> <p>Es importante aclarar que en la desintegración de las tabletas también influyen otros parámetros y excipientes.</p> <p>Los desintegrantes se pueden adicionar en un margen que va del 1 al 15% y los más utilizados son: almidones de maíz y papa, celulosas microcristalinas, metilcelulosa, carboximetilcelulosa sódica, hidroxipropilmetilcelulosa, ácido algínico y alginato de sodio.</p> <p>Otros, como el almidón glicolato de sodio, la crospovidona y la croscaramelosa sódica, son superdesintegrantes y se recomienda adicionarlos en un porcentaje del 1 al 5%.</p>
<i>Humidificantes</i>	<p>Se utilizan para evitar un secado excesivo del granulado, los más usados son: la glicerina de 1 a 3% -incorporada al líquido de granulación- y el almidón.</p>
<i>Adsorbentes</i>	<p>Su función es captar por adsorción componentes líquidos o humedad y los más comúnmente usados son: almidones para captar aceites, dióxido de silicio coloidal para captar agua y aceites, celulosa microcristalina para captar aceites, agua y pasta; fosfato de calcio tribásico para captar aceites y pastas.</p>

TABLA V.8 CONTINUACIÓN. PRINCIPALES EXCIPIENTES UTILIZADOS EN LA FORMULACIÓN DE TABLETAS.

Excipiente	Función
------------	---------

Colorantes Se utilizan con la finalidad de encubrir colores desagradables, como medio de identificación de productos y/o para mejorar la presentación de los mismos; estos son incorporados en solución con el líquido granulante o en el polvo premezclado para el caso de compresión directa; se utiliza en un nivel aproximado al 0.05%

Se utilizan para reducir la fricción que se genera en la etapa de compresión entre las partículas en la masa de polvo, entre el polvo y la superficie de los punzones y matriz, entre la tableta y la matriz o entre punzones y matriz. Se puede clasificar en tres grupos:

	Nombre	Función	Ejemplos
<i>Lubricantes</i>	<i>Deslizantes</i>	Permiten el flujo gránulo-gránulo, facilitando que el polvo fluya de la tolva a la matriz	Dióxido de silicio, almidón de maíz, celulosa microcristalina, talco y estearatos de magnesio, calcio o de zinc.
	<i>Lubricantes</i>	Reducen la fricción metal-metal entre los punzones y la matriz.	Estearato de magnesio, ácido esteárico, talco, polietilenglicol, acetato y benzoato de sodio.
	<i>Antiadherentes</i>	Disminuyen la fricción metal-tableta evitando que la tableta se adhiera a la matriz o a los punzones.	Talco, celulosa microcristalina, almidón de maíz y estearato de magnesio.

Saborizantes y edulcorantes Su uso no es limitado a tabletas masticables; son líquidos aceitosos que se pueden incorporar en la solución aglutinante, o en seco; los más utilizados son la sacarina y el aspartame, en algunos casos la sacarosa.⁽¹⁸⁾

TABLA V.8 CONTINUACIÓN. PRINCIPALES EXCIPIENTES UTILIZADOS EN LA FORMULACIÓN DE TABLETAS.

V.5.6 Parámetros a Evaluar en las Tabletas

La medición de estos parámetros es con el fin de verificar las características físicas, químicas y/o microbiológicas del fármaco, así como evaluar las cualidades del producto con respecto al proceso y garantizar su uniformidad en la fabricación de lote a lote.⁽¹⁹⁾ Los parámetros a evaluar son descritos en la Tabla V.9.

Parámetro	Utilidad
<i>Aspecto físico</i>	Se evalúa visualmente la forma, tamaño, color, textura, en algunos casos, olor y sabor de las tabletas; con la finalidad de asegurar estabilidad y calidad en la formulación del producto terminado.
<i>Dureza</i>	Aquí se evalúa la estabilidad mecánica de las tabletas mediante conocer la resistencia que oponen a una fuerza de presión que actúa diametralmente y que es capaz de romperlas.
<i>Friabilidad</i>	Es la medición de la resistencia a la abrasión con escasa pérdida de material; estos datos no necesariamente guardan relación con los de dureza, pero son útiles para predecir la integridad de la tableta durante su manipulación en el acondicionamiento y el transporte.
<i>Uniformidad de Dosis</i>	Esta determinación analítica es indicativa de que el principio activo se encuentra en la concentración que marca el marbete por unidad de dosis y, en consecuencia, indica la homogeneidad del mezclado. De acuerdo a la Farmacopea Nacional, existen dos métodos para evaluar este parámetro dependiendo el porcentaje en peso que contenga la tableta de principio activo y son: Variación de Peso y Uniformidad de Contenido.
<i>Desintegración</i>	Esta determinación se refiere al tiempo necesario para que las tabletas se desintegren en gránulos o partículas de polvo, sin que implique su disolución, cuando se sumergen en un líquido de ensayo, generalmente agua purificada a $37^{\circ}\text{C} \pm 0.5^{\circ}\text{C}$. Es un parámetro que ejerce influencia en la disolución de la tableta.
<i>Disolución</i>	Es una determinación analítica que nos permite ensayar y garantizar la liberación de los principios activos de los comprimidos en el organismo. Es necesario que el principio activo se encuentre disuelto para que pueda ser absorbido. De esta determinación se revisa más profundamente en el punto V.6.

TABLA V.9. PARÁMETROS A MEDIR PARA EVALUAR LA CALIDAD DE LAS TABLETAS Y SU UTILIDAD.

V.6. DISOLUCIÓN

La farmacocinética basada en el hecho de que un principio activo que pasa a solución puede transitar por los distintos compartimentos del organismo, ha conducido al desarrollo de numerosos métodos para determinar su disolución; aunque es importante notar que, para un comprimido no recubierto, la disgregación es un carácter necesario, pero no suficiente para asegurar su biodisponibilidad.

Además, es necesario disponer de un método simple, reproducible y, si es posible, normalizado, para evitar que la insuficiente información de uno de los parámetros no introduzca una variación en la cinética de liberación entre productos idénticos o entre fabricantes que quieren confrontar sus resultados.⁽²⁰⁾

V.6.1 Definición

Es el proceso por medio del cual una sustancia sólida (sólido), se dispersa en el disolvente para dar una solución (dispersión molecular homogénea). La disolución progresiva del principio activo posterior a la liberación del fármaco es la etapa necesaria para permitir una absorción.

El contacto de una partícula sólida con un líquido permite poner de manifiesto su mayor o menor disponibilidad a ser humectada. El ángulo de contacto entre el sólido y el líquido depende de su atracción relativa y entre las propias moléculas del líquido; es un fenómeno que tiende al equilibrio.

El conocimiento de los factores que influyen en la disolución de los principios activos contenidos en las formas farmacéuticas sólidas, debe contemplarse con el de las condiciones mecánicas que rigen los intercambios entre el disolvente y el producto a disolver.

FACTORES QUE INFLUYEN EN LA DISOLUCIÓN DEL PRINCIPIO ACTIVO EN FORMAS FARMACÉUTICAS SÓLIDAS DE LIBERACIÓN INMEDIATA

- Las características físicas (dimensiones y forma).
 - La capacidad de humectación de los componentes de la forma farmacéutica sólida.
 - La capacidad de penetración del medio de disolución.
 - El tiempo de desintegración.
 - El tiempo de disgregación
 - Las propiedades físico-químicas del fármaco
-

TABLA V.10. FACTORES A CONSIDERAR EN EL PROCESO DE DISOLUCIÓN.

La determinación de Disolución sirve como un parámetro de evaluación de las formas farmacéuticas sólidas en Control de Calidad, ya que provee evidencia sobre la consistencia física del producto y el proceso de fabricación. Es muy útil en el desarrollo de un producto y ayuda en la elección de la mejor formulación, además, es ampliamente utilizada para comprobar la estabilidad del producto.

Para el Desarrollo y Validación de un método de disolución es necesario considerar diferentes variables importante como:

- Selección del aparato de disolución.
- Selección del volumen y medio de disolución.
- Condiciones Sink.
- Selección de la velocidad de agitación.
- Temperatura del medio de disolución (37°C).
- Duración de la determinación.
- Perfil de disolución deseable.
- Especificaciones y límites de aceptación.
- Selección y validación del método analítico.

Durante el desarrollo y la validación de la determinación de disolución, es importante considerar que es un sistema que consta de tres componentes principales y sus factores:

EL ANALISTA:

- Carencia de entrenamiento académico.
- La habilidad del analista.
- Desgasificación del medio.
- Preparación del medio.
- Introducción de la muestra.
- Muestreo en la zona apropiada a su debido tiempo.
- Preparación y manejo de la muestra.
- Preparación y manejo del estándar.
- Calibración y manejo de los instrumentos analíticos.

EL APARATO DE DISOLUCIÓN:

- Dimensiones del aparato correspondiente.
- Verticalidad del eje.
- Vaivén del eje.
- Imperfecciones de la castilla o del vaso.
- Limpieza de la canastilla o del vaso.
- Vibración.
- Fluctuaciones de temperatura.

EL PROCEDIMIENTO ANALÍTICO (INSTRUMENTACIÓN):

- Fundamentos físico-químicos de detección y medición del fármaco.
- Validación del método analítico.

V.7. VALIDACIÓN DE MÉTODOS ANALÍTICOS

Todo producto farmacéutico debe reunir atributos de identidad, pureza, concentración, potencia, inocuidad y disponibilidad para cumplir con los aspectos normativos oficiales e internos de cada empresa farmacéutica, por lo que si un método analítico, que finalmente es el medidor de las características críticas de calidad del producto, no es confiable, se corre el riesgo de afectar tanto al paciente como a la industria.

De acuerdo a las Buenas Prácticas tanto de Fabricación como de Laboratorio, es necesario que todos los métodos analíticos estén validados.^(21, 22) La validación es la acción de probar que cualquier material, proceso, procedimiento, actividad, equipo o mecanismo empleado en la fabricación o control debe lograr los resultados para los cuales se destina. La validación de métodos analíticos es parte fundamental del desarrollo de una nueva formulación y de la técnica de análisis de control de calidad de una forma farmacéutica.⁽²²⁾

Un método analítico se define como la descripción de la secuencia de actividades, recursos materiales y parámetros que se deben cumplir, para llevar a cabo el análisis de un componente específico de la muestra. Un analito se define como un componente específico en una muestra a medir en un análisis; por lo que un método analítico mide un analito y como todo proceso de medición, éste debe ser confiable para ser utilizado con un propósito definido.

La validación de métodos analíticos es el proceso por el cual se demuestra, por estudios de laboratorio, que la capacidad del método satisface los requisitos para la aplicación analítica deseada.

La validación de un método analítico debe de cumplir con las características de linealidad, exactitud, precisión, reproducibilidad y/o repetibilidad y especificidad. En función de la aplicación analítica de un método, la Tabla V.11 indica los parámetros de desempeño a evaluar:⁽²²⁾

Parámetro	Contenido / Potencia / Valoración	Determinación de Impurezas		Identificación
		Contenido / Valoración	Límite	
Precisión / Adecuabilidad del Sistema	SI	SI	SI	*
Linealidad del Sistema	SI	SI	NO	NO
Especificidad	SI	SI	SI	SI
Exactitud y Repetibilidad	SI	SI	NO	NO
Linealidad del Método	SI	SI	NO	NO
Precisión del Método	SI	SI	NO	NO

* Puede ser requerido dependiendo la naturaleza del método.

TABLA V.11 PARÁMETROS DE DESEMPEÑO QUE DEBEN SER ESTUDIADOS DEPENDIENDO LA FUNCIÓN DEL MÉTODO ANALÍTICO A VALIDAR.

Parámetro	Contenido / Potencia / Valoración	Determinación de Impurezas		Identificación
		Contenido / Valoración	Límite	
Estabilidad Analítica de la Muestra	*	*	NO	NO
Límite de Detección	NO	NO	SI	NO
Límite de Cuantificación	NO	SI	NO	NO
Robustez	*	*	*	NO
Tolerancia	*	*	*	NO

* Puede ser requerido dependiendo la naturaleza del método.

TABLA V.11 CONTINUACIÓN. PARÁMETROS DE DESEMPEÑO QUE DEBEN SER ESTUDIADOS DEPENDIENDO LA FUNCIÓN DEL MÉTODO ANALÍTICO A VALIDAR.

Algunos de los parámetros anteriores se pueden definir como la Tabla V.12 lo muestra:⁽²²⁾

Determinación	Definición
<i>Linealidad</i>	La linealidad de un sistema o método analítico es su habilidad para asegurar que los resultados analíticos, los cuales pueden ser obtenidos directamente o por medio de una transformación matemática bien definida, son proporcionales a la concentración de la sustancia dentro de un intervalo determinado.
<i>Exactitud</i>	La exactitud de un método analítico es la concordancia entre un valor obtenido experimentalmente y el valor de referencia. Se expresa como el porcentaje de recobro obtenido del análisis de muestras a las que se les han adicionado cantidades conocidas de la sustancia.
<i>Precisión</i>	La precisión de un método analítico es el grado de concordancia entre resultados analíticos individuales cuando el procedimiento se aplica repetidamente a diferentes muestreos de una muestra homogénea del producto. Usualmente se expresa en términos de Desviación Estándar o del Coeficiente de Variación.

TABLA V.12 DEFINICIÓN DE ALGUNOS DE LOS PARÁMETROS NECESARIOS PARA LA VALIDACIÓN DE UN MÉTODO ANALÍTICO.

Determinación	Definición
<i>Reproducibilidad</i>	Es la precisión de un método analítico expresada como la concordancia entre determinaciones independientes realizadas bajo condiciones diferentes (diferentes analistas, en diferentes días, en el mismo y/o diferentes laboratorios utilizando el mismo y/o diferentes equipos).
<i>Repetibilidad</i>	Es la precisión de un método analítico expresada como la concordancia obtenida entre determinaciones independientes realizadas bajo las mismas condiciones (analista, tiempo, aparato, laboratorio).
<i>Especificidad</i>	Es la habilidad de un método analítico para obtener una respuesta debida únicamente a la sustancia de interés y no a otros componentes de la muestra.
<i>Adecuabilidad del Sistema</i>	Verificación de que el sistema (instrumento, analista, equipo, sustancia de referencia, entre otros) opera con base a criterios preestablecidos, que permiten asegurar la confiabilidad de los resultados de un método analítico.

TABLA V.12 CONTINUACIÓN. DEFINICIÓN DE ALGUNOS DE LOS PARÁMETROS NECESARIOS PARA LA VALIDACIÓN DE UN MÉTODO ANALÍTICO.

III. OBJETIVOS

III.1 OBJETIVO GENERAL:

- Obtener tabletas de 10 mg del antimigrañoso $C_{26}H_{26}F_2N_2$, que cumplan con las especificaciones establecidas durante el estudio de estabilidad acelerada.

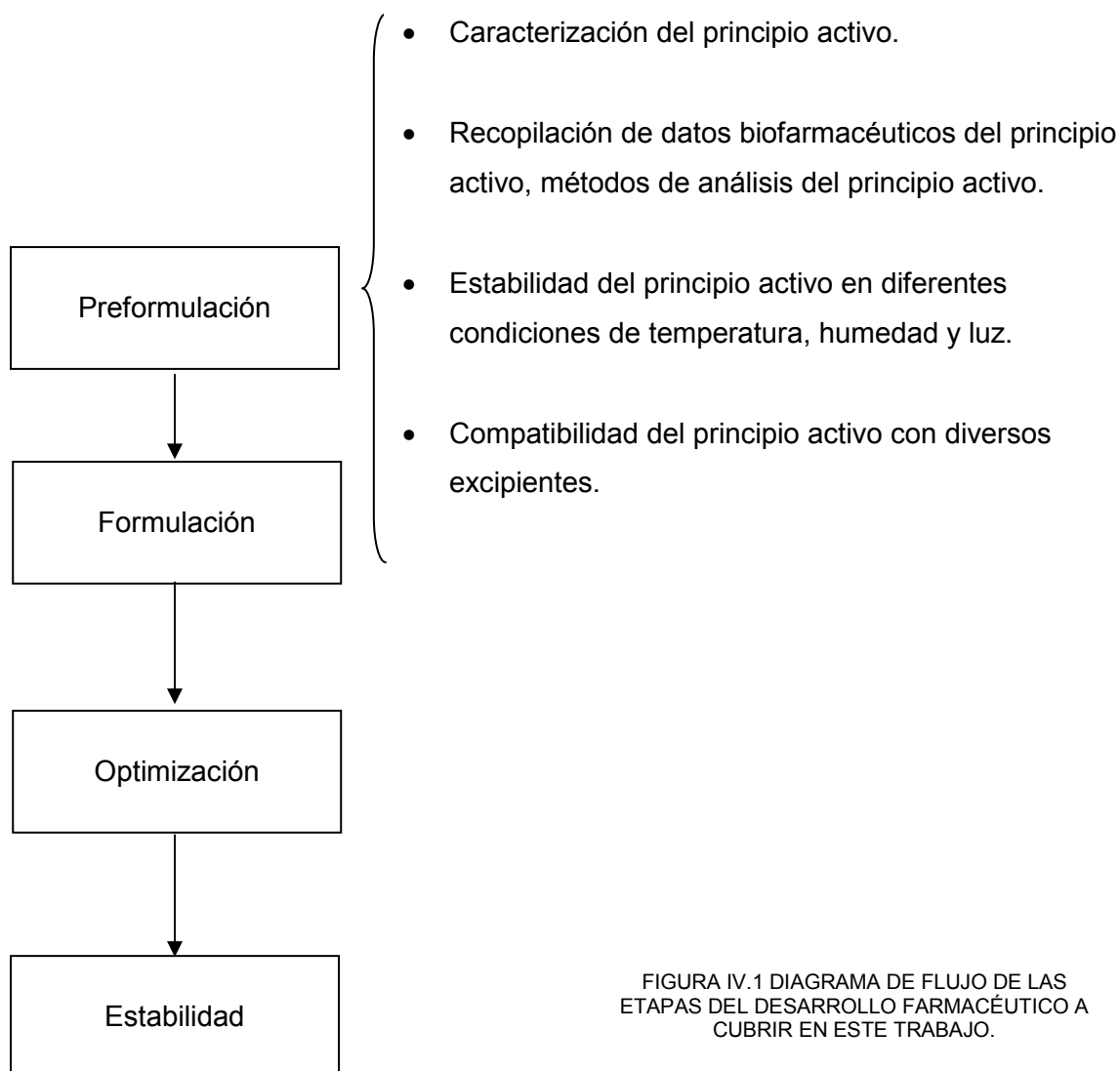
III.2 OBJETIVOS PARTICULARES:

- Recopilar la información bibliográfica necesaria para fundamentar el estudio de preformulación.
- Caracterizar el $C_{26}H_{26}F_2N_2$ para obtener sus propiedades físicas, químicas y mecánicas.
- Evaluar la estabilidad de $C_{26}H_{26}F_2N_2$ bajo la influencia de factores ambientales tales como: temperatura, humedad y luz.
- Evaluar la estabilidad y compatibilidad de $C_{26}H_{26}F_2N_2$ con diferentes excipientes empleados en la fabricación de tabletas.
- Desarrollar y validar los métodos analíticos de valoración y disolución para evaluar las tabletas.
- Obtener una formulación cualicuantitativa con los excipientes compatibles que sean necesarios para obtener tabletas que cumplan con las especificaciones establecidas.
- Diseñar y desarrollar un proceso de fabricación para producir tabletas que cumplan con las especificaciones establecidas.
- Fabricar tres lotes piloto de las tabletas de $C_{26}H_{26}F_2N_2$ para someter a un estudio de estabilidad acelerada, de acuerdo con la NOM-073-SSA1-1993.⁽¹⁾
- Evaluar la calidad de las tabletas de los lotes piloto durante el estudio de estabilidad acelerada mediante las determinaciones físicas, químicas y mecánicas correspondientes a las especificaciones establecidas.

IV. HIPÓTESIS

- Sí se realiza el planteamiento y la ejecución adecuados de cada etapa del diseño y desarrollo de un medicamento, entonces se obtendrán tabletas de $C_{26}H_{26}F_2N_2$ física y químicamente estables que cumplirán con las especificaciones de calidad del producto, al término del estudio de estabilidad acelerada al cual fue sometido en su envase primario.

IV.1 DIAGRAMA DE FLUJO DE LAS ETAPAS DEL DESARROLLO FARMACÉUTICO A CUBRIR EN ESTE TRABAJO.



VI. PROCEDIMIENTO EXPERIMENTAL

VI.1 MATERIALES, INSTRUMENTOS Y EQUIPOS

VI.1.1 Material

Anillo metálico
Cámara de elusión (25 cm x 22 cm)
Cámara reveladora de yodo
Capilares
Celdas de vidrio y celdas de cuarzo
Crisol de porcelana
Cubreobjetos
Desecador
Embudo metálico de tallo corto
Espátulas
Fracos viales transparentes de 10 mL
Gradilla
Guantes de cirujano y de asbesto
Matraces volumétricos (Pyrex) de 50, 100 y 200 mL
Mechero Bunsen
Mortero con pistilo
Papel aluminio o papel parafilm
Papel indicador de pH
Pesafiltros
Pinzas para crisol
Pipetas graduadas (Pyrex) de 1, 5 y 10 mL
Pipetas volumétricas (Pyrex) de 3, 4, 5, 6, 7, 10 y 20 mL
Placas de sílica gel 60 F254 Merck
Probetas (Pyrex) de 25, 50 y 100 mL
Soporte universal
Tamices Taylor Malla No. 20, 30, 40, 60, 80, 100, 150 y 200.
Termómetro Taylor -5°C a 110°C
Triangulo de porcelana y Tripie metálico
Tubos de ensaye de 13 X 100 mm, 15 X 75 mm
Tubos Nessler de 50 mL
Vasos de precipitados (Pyrex) de 50, 100, 500 y 1 000 mL

VI.1.2 Equipos e Instrumentos

Balanza analítica Sartorius BP2215

Balanza semianalítica Sartorius 310

Cámara climática Hot pack 45 °C 75 % H.R.

Cronómetro Hanhart No. 810022/9809085-03

Disolutor Distek 2100B acoplado a espectrofotómetro

Espectrofotómetro de IR Shimadzu FTIR-8300

Espectrofotómetro de UV HP 8452

Estufa M. Ortiz

Karl – Fisher Mettler DL 18

Lámpara de UV de longitud de onda larga y corta

Medidor del punto de fusión Fisher – Johns

Mufla Lindberg

Parrilla de calentamiento Thermolyne

Potenciómetro Corning

Refrigerador Kelvinator

Ro – Tap Erweka

Sonicador

Vernier calibrado Mitutoyo

VI.1.3 Rectivos

Estándar BP de $C_{26}H_{26}F_2N_2$ (sustancia de referencia)

Acetona R.A.

Acetato mercuríco R.A.

Ácido acético glacial R. A.

Ácido clorhídrico R. A.

Ácido fórmico

Ácido nítrico R. A.

Acido perclórico

Ácido sulfúrico R. A.

Agua desmineralizada

Alcohol isopropílico

Bromuro de potasio (seco)

Cloroformo R. A.
Cloruro de metileno R. A.
Etanol R. A.
Éter etílico R. A.
Hidróxido de amonio R. A.
Hidróxido de sodio R. A.
Metanol (alcohol metílico R. A).
Peróxido de hidrógeno R. A.
Solución estándar de Plomo (10 µg/mL)
Tioacetamida R. A.
Tolueno

R.A.: Reactivo Analítico

VI.2 PREFORMULACIÓN

VI.2.1 Análisis de materia prima

- a) Descripción: Realizar una descripción visual y explícita del principio activo enlistando color y forma de las partículas.
- b) Identificación por infrarrojo:⁽²⁴⁾
- *Preparación de la sustancia de referencia y la muestra*. Colocar 100 mg de la sustancia de referencia o la muestra de $C_{26}H_{26}F_2N_2$, directamente en la celda del infrarrojo.
 - *Interpretación*: El espectro obtenido en la muestra debe corresponder al espectro de la sustancia de referencia.
- c) Identificación por Ultravioleta:^(8, 24)
- *Preparación de la solución A*: En un matraz volumétrico de 200 mL, pesar con exactitud 20,0 mg de $C_{26}H_{26}F_2N_2$, adicionar 20 mL de ácido clorhídrico 0,1 N y llevar al aforo con alcohol isopropílico.
 - *Preparación de la solución B*: En un matraz volumétrico de 100 mL, tomar una alícuota de 10 mL de solución A y depositarla en el matraz, adicionar 10 mL de ácido clorhídrico 0,1 N y llevar al aforo con alcohol isopropílico.
 - *Procedimiento*: Leer espectrofotométricamente ambas soluciones, usando celdas de 1 cm, en la región de los 200 nm y 300 nm.
 - *Interpretación*: El espectro de ultravioleta de la solución A y de la solución B exhiben máximos y mínimos a las mismas longitudes de onda. Muestran máximos en 225 nm y 253 nm, y mínimos a 233 nm y 289 nm, respectivamente.
- d) Punto de Fusión:^(8, 24)
- Reducir la muestra seca a un polvo muy fino, colocar una pequeña cantidad de $C_{26}H_{26}F_2N_2$ entre dos cubreobjetos y transferir a un medidor del punto de fusión Fisher–Johns, incrementar la temperatura a una velocidad lenta. Registrar el intervalo de temperatura al cual fundió el $C_{26}H_{26}F_2N_2$. Realizar esta determinación por triplicado.

e) Pérdida al Secado.⁽²⁴⁾

Registrar el peso de un crisol seco (a peso constante). Pesar con exactitud en el crisol 1,0 g de muestra. Secar la muestra a 100°C con vacío durante 4 horas. Calcular la pérdida al secado en la muestra y expresar el resultado en porcentaje (p/p) mediante la siguiente fórmula:

$$\text{Pérdida al secado} = \frac{B - C}{B - A} \times 100$$

Donde: A es el peso del crisol seco.
B es el peso del crisol seco más la muestra antes de secarla.
C es el peso del crisol seco más la muestra después de secarla.

f) Residuo a la Ignición.⁽²⁴⁾

Pesar con exactitud 1 g de muestra en un crisol que previamente ha sido secado, enfriado y pesado. Calentar ligeramente la muestra hasta que esté completamente carbonizada, enfriar y posteriormente humedecerla con 1 mL de ácido sulfúrico R.A., calentar ligeramente hasta que no aparezcan más vapores blancos. Incinerar a 800 °C en la mufla hasta que el carbón sea consumido. Enfriar en un desecador, pesar y calcular el porcentaje de residuo.

Si la cantidad de residuo obtenida excede el límite de la especificación, repetir el procedimiento anterior a partir de la humectación del residuo con 1 mL de ácido sulfúrico R.A. Repetirlo hasta que el peso obtenido sea constante.

Para calcular el *residuo a la ignición* en la muestra se emplea la fórmula siguiente:

$$\text{Residuo a la ignición} = \frac{A - B}{C - B} \times 100$$

Donde A es el peso del crisol más la muestra después de la ignición.
B es el peso neto del crisol seco.
C es el peso del crisol más la muestra antes de la ignición.

g) Metales pesados.⁽²⁴⁾

- *Preparación del estándar:* En un tubo Nessler de 50 mL colocar una alícuota de 3 mL de *solución estándar de plomo* (10 µg/mL) y diluir a 25 mL con agua. Ajustar el pH con ácido acético 1 N o con hidróxido de amonio 6 N entre 3,0 y 4,0, usando papel pH como indicador externo. Diluir con agua a 40 mL y mezclar.
- *Preparación de la muestra:* En un crisol de porcelana, pesar con exactitud 1,33 g de la muestra, añadir suficiente ácido sulfúrico R.A. para humectar la muestra y cubrir el crisol. Incinerar cuidadosamente hasta que este completamente carbonizado. Añadir al residuo 2 mL de ácido nítrico R.A. y 5 gotas de ácido sulfúrico R.A.; con precaución calentar hasta que no se desprendan vapores blancos.

Incinerar, en una mufla, de 500 °C a 600 °C, hasta que el carbón este completamente quemado. Posteriormente enfriar, añadir 4 mL de ácido clorhídrico 6 N, cubrir el crisol, consumirlo en un baño de vapor a sequedad. Humedecer el residuo con una gota de ácido clorhídrico R.A., añadir 10 mL de agua caliente y consumirlo durante 2 minutos.

Añadir hidróxido de amonio 6 N gota por gota, hasta que la solución sea alcalina. Diluir con agua a 25 mL y ajustar el pH con ácido acético 1 N entre 3,0 y 4,0, usando papel pH como indicador externo. Filtrar, enjuagar el crisol y el filtro con 10 mL de agua, mezclarlo con el líquido filtrado y adicionarlo a un tubo Nessler de 50 mL. Diluir con agua a 40 mL y mezclarlo.

- *Procedimiento:* En cada uno de los tubos Nessler (el que contiene el estándar y el que contiene la muestra), añadir 2 mL de buffer de acetatos a pH de 3,5 y 1,2 mL de reactivo de tioacetamida. Diluir con agua a 50 mL y mezclar. Reposar durante 2 minutos. Utilizar un fondo blanco para comparar los tubos.
- *Interpretación:* El color de la solución que contiene la muestra no es más oscura que la solución que contiene el estándar.

h) Color:^(8,24)

Pesar exactamente 500 mg de muestra y disolverla en 50 mL de alcohol metílico. Determinar la transmitancia de la solución a 440 nm, usando celdas de 1 cm y alcohol metílico como blanco. La transmitancia de esta solución no es menor del 80 %.

i) Pureza Cromatográfica (CCF):⁽²⁴⁾

- *Eluente A:* Tolueno / acetona / ácido fórmico (57:40:3)
- *Eluente B:* Cloroformo / alcohol metílico / ácido fórmico (85:10:5)
- *Solución de la muestra:* Preparar una solución de la muestra al 5% (p/v) en cloroformo / metanol (1:1).
- *Solución estándar (a):* Preparar una solución del estándar de referencia al 5% (p/v) en cloroformo / metanol (1:1).
- *Solución estándar (b):* Diluir 1 mL de la solución estándar (a) a 100 mL con cloroformo / metanol (1:1).
- *Procedimiento:* En dos cromatoplasmas de sílica gel, aplicar en cada una de ellas 10 µL de cada una de las siguientes soluciones: solución de la muestra, solución estándar (a) y solución estándar (b); además aplicar 1 µL, 3 µL y 5 µL de solución estándar (b). Desarrollar los cromatogramas respectivos, uno con eluente A y el otro con eluente B. Permitir que las aplicaciones se sequen y examinar las cromatoplasmas bajo luz ultravioleta a 254 nm.

- *Interpretación:* Cualquier marca obtenida del cromatograma de la solución de la muestra, aparte de la marca principal, no debe exceder, en tamaño o intensidad, a la marca principal obtenida de la aplicación de 5 µL de solución estándar (b) (0,5%). La suma de todas las marcas obtenidas del cromatograma de la solución de la muestra, no debe exceder, en tamaño o intensidad, a la marca principal obtenida de la aplicación de 10 µL de solución estándar (b) (1,0%).

j) *Valoración (con ácido perclórico 0,1 N):*⁽²⁴⁾

- *Procedimiento:* Pesar exactamente 200,0 mg de muestra. Añadir 50 mL de ácido acético 1 N y 5 mL de acetato mercuríco R.A. Sonicar hasta completa disolución. Titular con ácido perclórico 0.1 N y determinar el punto final potenciométricamente. Repetir el procedimiento con un blanco y hacer las correcciones necesarias.
- *Interpretación:* Cada mL de ácido perclórico 0,1 N es equivalente a 23,875 mg de C₂₆H₂₆F₂N₂.

k) *Distribución del Tamaño de Partícula:*

- *Procedimiento:* Pesar cada uno de los tamices y la base. Registrar los pesos iniciales. Armar la pila de mallas en el orden siguiente: base, malla 200, 150, 100, 80, 60, 40, 20. Colocar la torre en el Ro-Tap. Pesar con exactitud 20 g de la muestra y colocarla sobre la malla 20. Colocar la tapa sobre la pila de mallas, asegurarla con los tornillos correspondientes y accionar el interruptor para sacudir durante 20 minutos. Separar y pesar individualmente los tamices.
- *Cálculos:* Determinar la cantidad de polvo retenido sobre los tamices por diferencia de peso. Calcular el porcentaje de muestra retenida en cada una de las mallas con la siguiente fórmula:

$$\% \text{ Reten} = \frac{P_f - P_i}{m} \times 100$$

Donde: P_f Peso del tamiz después de sacudir la muestra.
 P_i Peso del tamiz antes de sacudir la muestra.
 m Peso de la muestra.

Graficar el porcentaje de muestra retenida contra número de malla o tamaño de partícula.

l) *Densidad aparente:*

Pesar una probeta graduada de 25 mL vacía (P₁), después vaciar el principio activo a la probeta, determinar su peso (P₂) y medir el volumen que ocupa (V). Calcular la densidad aparente con la siguiente fórmula:

$$\delta \text{ aparente} = \frac{P_2 - P_1}{V}$$

m) *Densidad compactada*

Colocar la probeta con el principio activo utilizada en la determinación anterior a una distancia de 3 cm entre la base de la probeta y la superficie de la mesa y dejarla caer 25 veces y registrar el volumen que ocupa el polvo al término. Repetir esta operación y determinar en cada ocasión el volumen que ocupa el principio activo, hasta que el volumen permanezca constante (V_c). Calcular la densidad compactada con la siguiente fórmula:

$$\delta \text{ compactada} = \frac{P_2 - P_1}{V_c}$$

n) *Índice de carr (% de compresibilidad)*

Utilizar los datos obtenidos de densidad aparente y compactada y realizar el siguiente cálculo:

$$\% C = \frac{\delta \text{ compactada} - \delta \text{ aparente}}{\delta \text{ compactada}} \times 100$$

o) *Velocidad de flujo (V_f)*

Colocar un embudo de acero inoxidable de 10 cm de diámetro superior y 3 cm de tallo, en un soporte universal con ayuda de un anillo metálico a 7 cm de altura de la base y tapar la salida del embudo con parafilm o con papel aluminio; después pesar aproximadamente 20 g del principio activo (P) y vaciar al embudo, por último quitar el parafilm o papel aluminio rápidamente y medir el tiempo que tarda en fluir el polvo (T) con ayuda de un cronómetro.

Realizar esta determinación por triplicado. Calcular la velocidad de flujo con la siguiente fórmula:

$$V_f = \frac{P}{T}$$

p) *Ángulo de reposo*

Utilizar el polvo de la prueba anterior después de haber pasado por el embudo, medir la altura (H) y el diámetro de la acumulación de la muestra.

Realizar por triplicado. Calcular el ángulo de reposo con la siguiente fórmula:

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

en donde r es el radio de la acumulación.

VI.2.2 Estabilidad y compatibilidad del principio activo

- *Estabilidad en estado sólido:* Colocar en dos frascos transparentes 50 mg de muestra a cada uno, someterlos a las siguientes condiciones de almacenamiento: el primero a luz solar y el segundo a temperatura de 65°C.
- *Degradación del principio activo:* Colocar en 4 frascos transparentes 50 mg de muestra a cada uno, adicionar a cada frasco 0.5 mL de solución de acuerdo al siguiente cuadro:

Número de frasco	Solución
1	Hidróxido de sodio 6 N
2	Ácido clorhídrico 6 N
3	Peróxido de hidrógeno al 35%
4	Agua desmineralizada

TABLA VI.1. CONDICIONES DE DEGRADACIÓN DEL $C_{26}H_{26}F_2N_2$

Almacenar cada uno de los frascos a una temperatura de 65 °C, con excepción del frasco con peróxido que se coloca a 30 °C.

- *Compatibilidad con excipientes:* Colocar en 15 frascos transparentes 50 mg del principio activo en estudio y el excipiente seleccionado (Tabla VI.2) de acuerdo a la forma farmacéutica (Tableta) en la proporción (1:1). Almacenarlos a 65 °C de temperatura.

DILUENTES	Manitol, Celulosa microcristalina PH 112, Fosfato de calcio, Lactosa Monohidratada, Carboximetilcelulosa
AGLUTINANTES	Polivinilpirrolidona
DESINTEGRANTES	Almidón pregelatinizado, Croscarmelosa de Sodio, Crospovidona, Almidón glicolato de sodio
LUBRICANTES, ANTIADHERENTES Y DESLIZANTES	Estearato de magnesio, Dióxido de silicio coloidal, Talco
OTRA FUNCIÓN	Almidón de maíz, Metabisulfito de sodio, Coprocesado de Lactosa Monohidratada – Polivinilpirrolidona – Crospovidona.

TABLA VI.2. EXCIPIENTES A UTILIZAR EN LA PRUEBA DE COMPATIBILIDAD

Tomar una muestra de cada uno de los frascos que se describen anteriormente y proceder a analizar por cromatografía en capa fina, utilizando como sistema de elución cloroformo-acetona (7:3) respectivamente y revelado con cámara de luz ultravioleta de onda corta y cámara de yodo. Realizar el análisis a los 5, 10, 15 y 30 días, con excepción del estudio de compatibilidad que el análisis es a los 10, 15 y 30 días, comparando contra una referencia del principio activo preparado al momento del análisis.

VI.3 FORMULACIÓN

De acuerdo a los resultados obtenidos en el estudio de preformulación, elegir los excipientes necesarios para la formulación de una tableta como son: el diluyente, el aglutinante, el desintegrante y el lubricante, empleando matrices, combinar en diferentes concentraciones de estos.

Además, elegir el método de fabricación. En este caso se realizará una compresión y el proceso de fabricación fue el siguiente:

1. Sanitizar el área de trabajo con una solución de etanol al 70 %.
2. Verificar la limpieza del material y las materias primas a utilizar.
3. Pesar e identificar las materias primas listadas en la orden de fabricación.
4. Tamizar las siguientes materias primas a través de malla No. 20:
 - Principio activo
 - Diluyente
 - Desintegrante
 - Aglutinante
5. Mezclar durante 5 minutos.
6. Tamizar por malla No. 30 el Lubricante y adicionar a la mezcla de polvos del punto 5.
7. Mezclar durante 2 minutos.
8. Realizar la reología de la mezcla.
9. Comprimir el polvo bajo las siguientes especificaciones:

Parámetros	Especificación
Peso promedio (mg)	120 mg \pm 5 %
Variación de Peso (%)	111.0 – 129.0 mg/Tableta.
Dureza(kg _F)	6 – 10 kiloponds (kg _F)
Friabilidad (%)	Máximo 1.0 %
Tiempo de Desintegración (min.)	Máximo 15 min.

TABLA VI.3. CARACTERIZACIÓN FÍSICA DE LAS TABLETAS

VI.4 ESTABILIDAD

Realizar los estudios de estabilidad conforme a lo establecido en la Norma Oficial Mexicana referente a la Estabilidad de Medicamentos (NOM – 073 – SSA1 – 1993), para lo cual se fabricarán tres lotes piloto de la formulación desarrollada, se acondicionarán en el envase primario y se someterán los tres lotes en un periodo de tres meses bajo las siguientes condiciones (Tabla V.4):

CONDICIONES DE ESTABILIDAD ACELERADA
30 °C ± 2 °C con humedad ambiente
40 °C ± 2 °C con 75 % de humedad relativa ± 5 %

TABLA VI.4. CONDICIONES DE ALMACENAMIENTO PARA LAS PRUEBAS DE ESTABILIDAD ACELERADA.

Las determinaciones a evaluar como producto terminado como análisis inicial, para dictaminar que los lotes son viables para ser sometidos al estudio de estabilidad se presentan en la Tabla V.5 las determinaciones que se evaluarán durante el estudio de estabilidad acelerada es descripción, disolución y valoración.

DETERMINACIÓN	ESPECIFICACIÓN
DESCRIPCIÓN	Tabletas blancas, redondas, ranuradas por una de sus caras, libres de fracturas y partículas extrañas.
ENSAYOS DE IDENTIDAD	A. Cloruros: La solución da reacción positiva a la prueba de cloruros. B. U.V.: El espectro de absorción en la región visible, de la preparación de la muestra, debe exhibir máximos a las mismas longitudes de onda que la preparación de referencia.
PESO PROMEDIO	120.0 mg/Tableta ± 7.5%.
VARIACIÓN DE PESO	111.0 – 129.0 mg/Tableta.
UNIFORMIDAD DE DOSIS	85.0 – 115.0 % C.V. < 6.0 %
DISOLUCIÓN	Q = 70% a los 30 minutos
VALORACIÓN	No menos del 90.0 y no más de 110.0% de la cantidad declarada en el marbete. 9.0 – 11.0 mg/Tableta
HERMETICIDAD	0 tabletas de 10 Tiras de Celopolial

TABLA VI.5. ESPECIFICACIONES DE LOS LOTES PILOTO QUE SE SOMETERÁN AL ESTUDIO DE ESTABILIDAD.⁽²⁴⁾

VII. RESULTADOS

VII.1 PREFORMULACIÓN

VII.1.1 Análisis de Materia Prima

Las determinaciones analíticas realizadas al $C_{26}H_{26}F_2N_2$ (CASM) y las determinaciones reológicas se muestran en la Tabla VII.1 y VII.2 respectivamente.

Determinación	Especificación	Resultados
Descripción	Polvo blanco cristalino	Cumple
Identificación	Infrarrojo: corresponde con el estándar.	Cumple
	Ultravioleta: corresponde con el estándar.	Cumple
Punto de Fusión	200.0 a 220.0°C	213.1-213.3°C
Pérdida al Secado	No más del 0.5 %	0.2 %
Residuo a la Ignición	No más del 0.2 %	0.04 %
Metales Pesados	No más de 20 ppm	Menos de 20 ppm
Color	No menos de 80 %	100 %
Pureza Cromatográfica (Capa Fina)	Ninguna impureza debe ser mayor de 0.5 %	Cumple
	La suma de todas las impurezas no debe de ser mayor de 1.0 %	Cumple
Valoración (base seca)	98.0 – 102.0 %	101.0 %

Tabla VII.1 Análisis fisicoquímico del $C_{26}H_{26}F_2N_2$

Determinación Reológica	Resultados
Densidad Aparente	0.21 g/mL
Densidad Compactada	0.40 g/mL
Índice de Compresibilidad	47.5 %
Índice de Hausner	1.90
Ángulo de Reposo (°)	*
Velocidad de Flujo (g/s)	*
Distribución del Tamaño de Partícula	Se muestra en la Figura VII.1 y VII.2

* No se realizó esta determinación debido a que el polvo no fluyó.

Tabla VII.2 Evaluación reológica del $C_{26}H_{26}F_2N_2$

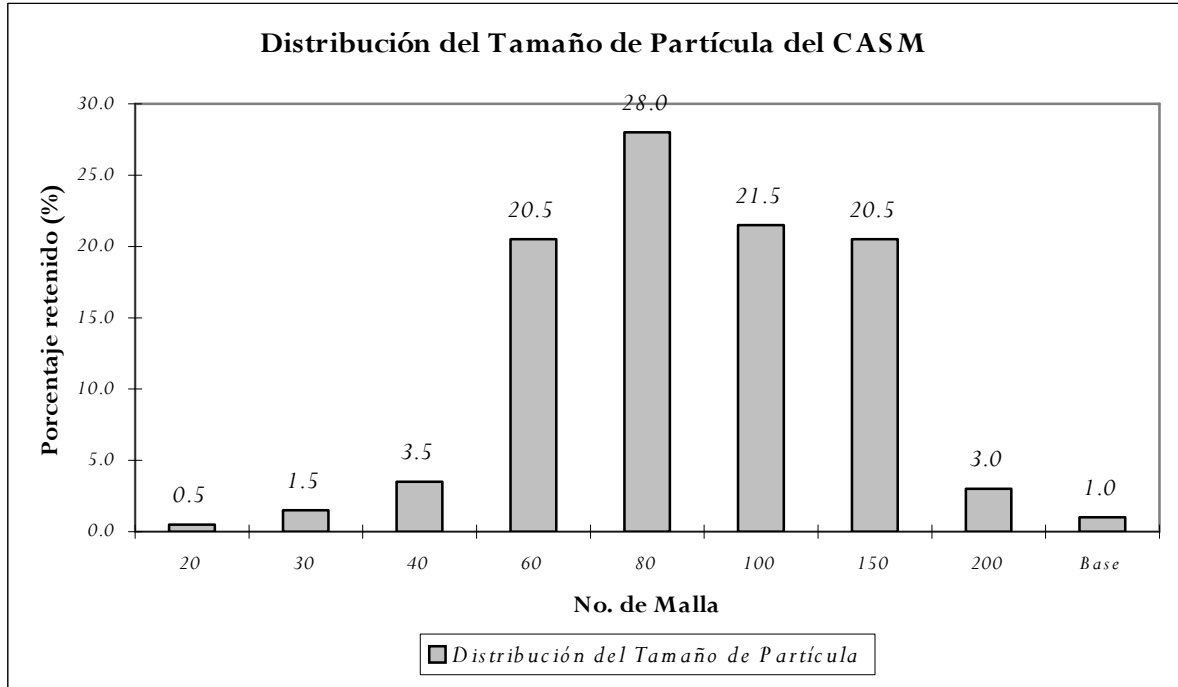


Figura VII.1

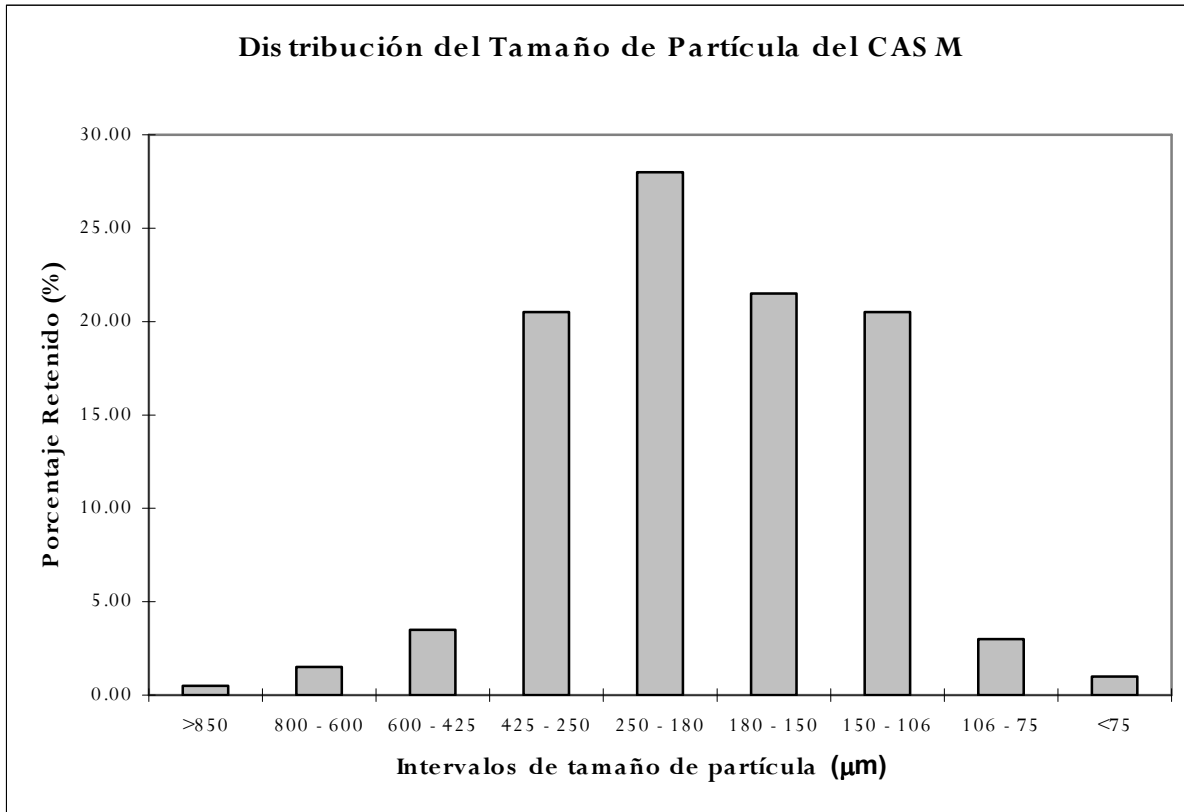


Figura VII.2

VII.1.2 Estabilidad y Compatibilidad del Principio Activo

Los resultados de la cromatografía en capa fina del $C_{26}H_{26}F_2N_2$ para estabilidad bajo condiciones químicas y físicas establecidas a temperatura ambiente se representan en la Tabla VII.3.

El sistema de elución empleado fue cloroformo-acetona (7:3) respectivamente y revelado con cámara de luz ultravioleta de onda corta y cámara de yodo.

Especificación: Rf-corresponde con el estándar.

Condición	Rf			
	5 días	10 días	15 días	30 días
Luz solar	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple
Agua Desmineralizada	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple
Peróxido de Hidrógeno al 30%	Cumple	1)	1)	2)
Ácido Clorhídrico 2N	1)	1)	1)	2)
Hidróxido de Sodio 2N	1)	1)	2)	2)

1) Se observa una mancha adicional en la base de aplicación.

2) Se observa solamente una mancha en la base de aplicación

Tabla VII.3 Rf de las cromatoplasmas de estabilidad del $C_{26}H_{26}F_2N_2$ en diferentes condiciones físicas y químicas.

La compatibilidad del $C_{26}H_{26}F_2N_2$ con diferentes excipientes que se emplean frecuentemente en la elaboración de tabletas se muestra en la Tabla VII.4, almacenados a una temperatura de 65 °C. El sistema de elución empleado fue cloroformo-acetona (7:3) respectivamente y revelado con cámara de luz ultravioleta de onda corta y cámara de yodo.

Especificación: Descripción-polvo de color blanco; Rf-corresponde con el estándar.

Combinación	Descripción			Rf		
	10 días	15 días	30 días	10 días	15 días	30 días
C ₂₆ H ₂₆ F ₂ N ₂	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple
Manitol	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple
Almidón Pregelatinizado	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple
Celulosa Microcristalina PH 112	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple
Estearato de Magnesio	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple
Fosfato de Calcio	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple
Polivinilpirrolidona	1)	*	*	*	*	*
Dióxido de Silicio Coloidal	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple
Talco	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple
Almidón de Maíz	Cumple	Cumple	Cumple	No Cumple	*	*
Lactosa Monohidratada	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple
Coprocesado compuesto de (Lactosa / Polivinilpirrolidona / Crospovidona)	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple
Carboximetilcelulosa	2)	*	*	*	*	*
Croscarmelosa Sódica	1)	*	*	*	*	*
Crospovidona	1)	*	*	*	*	*
Almidón Glicolato de Sodio	3)	*	*	*	*	*

* No se realizó la determinación.

- 1) Se observa un ligero cambio en la coloración de blanco a amarillo.
- 2) Se observa un cambio en la coloración de blanco a café/amarillo.
- 3) Se observa un cambio en la coloración de blanco a rosa.

Tabla VII.4 Resultados de descripción y Rf de las cromatoplasmas del estudio de compatibilidad de excipientes con el C₂₆H₂₆F₂N₂ a 65°C.

VII.2 FORMULACIÓN

Pruebas de formulación para tabletas (Tabla VII.5) y los resultados de las determinaciones reológicas realizadas a los lotes de cada formulación (Tabla VII.6).

Componente	Cantidad (mg)					
	Lote A	Lote B	Lote C	Lote D	Lote E	Lote F
$C_{26}H_{28}Cl_2F_2N_2$ equivalente a 10 mg de $C_{26}H_{26}F_2N_2$	11.8	11.8	11.8	11.8	11.8	11.8
Fosfato de Calcio	103.4	---	---	---	---	---
Celulosa Microcristalina PH 112	---	103.4	---	---	---	---
Lactosa Monohidratada	---	---	103.4	---	---	---
Coprocesado compuesto de Lactosa / Polivinilpirrolidona / Crospovidona	---	---	---	108.2	105.8	105.2
Polivinilpirrolidona	3.0	3.0	3.0	---	---	---
Dióxido de Silicio Coloidal	1.2	1.2	1.2	---	---	1.2
Talco	0.6	0.6	0.6	---	---	---
Metabisulfito de Sodio	---	---	---	---	1.2	0.6
Estearato de Magnesio	---	---	---	---	1.2	1.2
Peso de la tableta	120.0	120.0	120.0	120.0	120.0	120.0

Tabla VII.5 Fórmulas cuali-cuantitativas de las pruebas de formulación para las tabletas con un peso final de 120.0 mg

Determinación Reológica	Lote A	Lote B	Lote C	Lote D	Lote E	Lote F
Densidad Aparente (g/mL)	0.6574	0.6700	0.6637	0.6976	0.7017	0.7151
Densidad Compactada (g/mL)	0.8976	0.8118	0.8394	0.8271	0.8124	0.8156
Índice de Compresibilidad (%)	26.76	17.47	20.93	15.66	13.63	12.32
Índice de Hausner	1.365	1.212	1.265	1.186	1.158	1.141
Ángulo de Reposo (°)	26.13	28.67	24.51	25.98	24.02	24.14
Velocidad de Flujo (g/s)	4.93	6.67	7.14	8.70	8.81	8.79

Tabla VII.6 Parámetros reológicos para evaluar el flujo y la compresibilidad del polvo.

Parámetros	Especificación	Lote E	Lote F
Peso promedio (mg)	120 mg \pm 5 %	118.6 mg	121.5 mg
Variación de Peso (%)	111.0 – 129.0 mg/Tableta.	116 – 123 mg	118 – 124 mg
Dureza(kg _F)	6 – 10 kg _F	7.8 kg _F	8.1 kg _F
Friabilidad (%)	Máximo 1.0 %	0.43%	0.38%
Tiempo de Desintegración (min.)	Máximo 15 min.	5 minutos 26 segundos	6 minutos 14 segundos

Tabla VII.7 Evaluación de las tabletas de los dos últimos lotes de formulación.

VII.3 ELABORACIÓN DE LOTES PILOTO

Resumen de Procedimiento de Fabricación

1. Identificar y pesar todas la materias primas.
2. Mezclar el $C_{26}H_{26}F_2N_2$ y el Dióxido de Silicio Coloidal durante 5 minutos, posteriormente tamizar por malla No. 30.
3. Tamizar por malla No. 20 la Lactosa Monohidratada/Polivinilpirrolidona K-30/Crospovidona (100% de la cantidad surtida) y el Metabisulfito de Sodio (100% de la cantidad surtida).
4. Adicionar a la mezcla del paso No. 2, el 11% de la cantidad surtida de Lactosa Monohidratada/Polivinilpirrolidona K-30/Crospovidona y mezclar; durante 5 minutos, posteriormente agregar el Metabisulfito de Sodio y el 11% de la cantidad surtida de Lactosa Monohidratada/Polivinilpirrolidona K-30/Crospovidona, mezclando durante 5 minutos.
5. Agregar el 33% de la cantidad surtida de Lactosa Monohidratada/Polivinilpirrolidona K-30/Crospovidona a la mezcla anterior, mezclando durante 5 minutos.
6. Adicionar a la mezcla anterior el 45% de la cantidad surtida de Lactosa Monohidratada/Polivinilpirrolidona K-30/Crospovidona y mezclar durante 5 minutos.
7. Posteriormente, tamizar por malla No. 30 el Estearato de Magnesio y adicionar a la mezcla de polvos anterior, mezclando durante 1 minuto.
8. Solicitar el muestreo al Laboratorio de Control de Calidad.
9. Una vez aprobado, proceder a comprimir con punzones planos de 7 mm con ranura, realizando los siguientes controles :

Peso Promedio:	120.0 mg/Tableta \pm 7.5%
Variación de Peso:	111.0 – 129.0 mg/Tableta.
Friabilidad:	\leq 1%
Dureza:	6 - 10 kiloponds (kg_F)
Tiempo de Desintegración:	Menor a 15 minutos
10. Emblistar en papel celopolial (celofan/polietileno/aluminio).
11. Acondicionar en caja individual de cartón.

VII.4 ANÁLISIS INICIAL DE LOS LOTES PILOTO PARA ESTABILIDAD.

DETERMINACIÓN	ESPECIFICACIÓN	LOTE		
		1	2	3
DESCRIPCIÓN	Tabletas blancas, redondas, ranuradas por una de sus caras, libres de fracturas y partículas extrañas.	Cumple	Cumple	Cumple
ENSAYOS DE IDENTIDAD	A. Cloruros: La solución da reacción positiva a la prueba de cloruros.	Positiva	Positiva	Positiva
	B. U.V.: El espectro de absorción en la región visible, de la preparación de la muestra, debe exhibir máximos a las mismas longitudes de onda que la preparación de referencia.	Positiva	Positiva	Positiva
PESO PROMEDIO	120.0 mg/Tableta \pm 7.5%.	118 mg/Tableta	120.3 mg/Tableta	121.0 mg/Tableta
VARIACIÓN DE PESO	111.0 – 129.0 mg/Tableta.	116.6 – 120.6 mg/Tableta	117.6 – 122.0 mg/Tableta	117.6 – 125.9 mg/Tableta
UNIFORMIDAD DE DOSIS	85.0 – 115.0 % C.V. < 6.0 %	96.15 % C.V.: 5.11 %	102.8 % C.V.: 2.2 %	99.5 % C.V.: 5.49 %
DISOLUCIÓN	Q = 70%.	96.13 %	100.87 %	99.07 %
VALORACIÓN	No menos del 90.0 y no más de 110.0% de la cantidad declarada en el marbete.	93.10 %	99.41 %	99.57 %
	9.0 – 11.0 mg/Tableta	9.3 mg/Tableta	9.9 mg/Tableta	9.9 mg/Tableta
HERMETICIDAD	0 tabletas de 10 Tiras de Celopolial	0 de 10	0 de 10	0 de 10

Tabla VII.8 Evaluación analítica de las tabletas de los tres lotes piloto para estabilidad.

VII.5 ESTABILIDAD

La evaluación de las determinaciones de Valoración y Disolución se realizaron con métodos validados, como se describe en los Anexos A y B respectivamente.

DESCRIPCION

Tabletas blancas, redondas, ranuradas por una de sus caras, libres de fracturas y partículas extrañas.

TIEMPO DE ANALISIS	CONDICION DE ESTUDIO	LOTE		
		1	2	3
INICIAL	INICIAL	CUMPLE	CUMPLE	CUMPLE
30 DIAS	40°C/75 % HR	CUMPLE	CUMPLE	CUMPLE
60 DIAS	40°C/75 % HR	CUMPLE	CUMPLE	CUMPLE
90 DIAS	30°C	CUMPLE	CUMPLE	CUMPLE
90 DIAS	40°C/75 % HR	CUMPLE	CUMPLE	CUMPLE

Tabla VII.9 Resultados de descripción de los tres lotes piloto para estabilidad, durante los 90 días en las distintas condiciones.

VALORACION

90.0 - 110.0%

9.0 – 11.0 mg/Tableta

TIEMPO DE ANALISIS	CONDICION DE ESTUDIO	LOTE		
		1	2	3
INICIAL	INICIAL	93.10 % 9.3 mg/Tableta	99.41 % 9.9 mg/Tableta	99.57 % 9.9 mg/Tableta
30 DIAS	40°C/75 % HR	92.84 % 9.2 mg/Tableta	99.83 % 9.9 mg/Tableta	99.71 % 9.9 mg/Tableta
60 DIAS	40°C/75 % HR	94.13 % 9.4 mg/Tableta	100.55 % 10.0 mg/Tableta	99.62 % 9.9 mg/Tableta
90 DIAS	30°C	99.72 % 9.9 mg/Tableta	97.67 % 9.7 mg/Tableta	97.73 % 9.7 mg/Tableta
90 DIAS	40°C/75 % HR	94.09 % 9.4 mg/Tableta	97.53 % 9.7 mg/Tableta	100.77 % 10.0 mg/Tableta

Tabla VII.10 Resultados de valoración de los tres lotes piloto para estabilidad, durante los 90 días en las distintas condiciones.

DISOLUCION

No menos de 70 %

TIEMPO DE ANALISIS	CONDICION DE ESTUDIO	LOTE		
		1	2	3
INICIAL	INICIAL	96.13 %	100.87 %	99.07 %
30 DIAS	40°C/75 % HR	94.26 %	93.82 %	98.06 %
60 DIAS	40°C/75 % HR	90.84 %	99.89 %	97.38 %
90 DIAS	30°C	88.89 %	94.08 %	87.61 %
90 DIAS	40°C/75 % HR	90.77 %	91.15 %	101.01 %

Tabla VII.11 Resultados de disolución de los tres lotes piloto para estabilidad, durante los 90 días en las distintas condiciones.

VIII. ANÁLISIS DE RESULTADOS

VIII.1 PREFORMULACIÓN

VIII.1.1 Análisis de Materia Prima

El Principio Activo ($C_{26}H_{26}F_2N_2$) adquirido para este estudio, cumple satisfactoriamente con las especificaciones analíticas de calidad, tabla VII.1, por lo que es una materia prima funcional para realizar el estudio de estabilidad propuesto.

En la distribución del tamaño de partícula, la mayor parte del principio activo fue retenido entre las mallas 60, 80, 100, 150, (tabla VII.2, Figura VII.1 y Figura VII.2), que representa un 90,5% del total del polvo utilizado para esta determinación, indicando que el $C_{26}H_{26}F_2N_2$ posee un tamaño de partícula entre 425 y 106 μm .

Con base en los resultados de su determinación reológica, tabla VII.2, la concentración del principio activo en la tableta que es menor del 10,0% (8,33%), y al utilizar una mezcla de excipientes con las características descritas en el punto 5.4.3, en el porcentaje de 91,67% de la mezcla final con el principio activo, es viable la decisión de realizar el proceso de tableteo por compresión directa (punto 5.4.3).

El índice de Carr o porcentaje de compresibilidad calculado (tabla VII.2) indica que el polvo de $C_{26}H_{26}F_2N_2$ tiene un flujo y compresibilidad muy pobre, lo que significa que la cantidad de vacío entre partícula y partícula (porosidad) es significativo, lo que dificulta la fluidez del polvo; esto se pudo corroborar al intentar realizar las determinaciones de velocidad de flujo y el ángulo de reposo, las cuales no se pudieron determinar debido a que el polvo es cohesivo.

VIII.1.2 Estabilidad y compatibilidad del principio activo

Con las determinaciones de estabilidad del $C_{26}H_{26}F_2N_2$ bajo diferentes condiciones (tabla VII.3), se determinó que es estable cuando se expone durante 30 días, a luz solar y a humedad, ya que las Rf, corresponden con el estándar. Sin embargo, al someterlo con el peróxido de hidrógeno, se observa que a los 10 días aparece una mancha adicional en la base de aplicación, sugiriendo que el principio activo puede sufrir oxidación al contacto con un oxidante. Se observó el mismo fenómeno en las condiciones ácidas y básicas, lo cual puede ser atribuido a que el $C_{26}H_{26}F_2N_2$ puede sufrir hidrólisis cuando la reacción es catalizada por una base fuerte o un ácido fuerte.

En el caso de las determinaciones de compatibilidad del fármaco con los excipientes (tabla VII.4), los resultados obtenidos indican que el $C_{26}H_{26}F_2N_2$ es compatible con los siguientes diluyentes: Manitol, Celulosa Microcristalina PH112, Fosfato de Calcio, Lactosa Monohidratada, Coprocesado compuesto (Lactosa, polivinilpirrolidona, crospovidona). Además es compatible con Almidón Pregelatinizado, Dióxido de Silicio Coloidal, Talco, Estearato de Magnesio. Esto se observó tanto de manera visual, como en las cromatoplasmas realizadas por cromatografía en capa fina.

Se utilizaron los diluyentes que pueden ser utilizados por compresión directa, de acuerdo a sus características de densidad aparente y densidad compactada descritos en la literatura ⁽²³⁾ o a las cartas del proveedor. ⁽⁹⁾

VIII.2 FORMULACIÓN

Se determinó tener una tableta con un peso de 120 mg, con base a los punzones y formatos de emblistado que se cuentan en las instalaciones de Productos Mavi.

Con base en los resultados de índice de compresibilidad de la tabla VII.6, se propuso que el lote D es factible para realizar el producto por compresión directa.

Se procedió a optimizar la fórmula (lote E, tabla VIII.5), añadiendo un antioxidante (metabisulfito de sodio), con base a los resultados de estabilidad del principio activo, además se adicionó un lubricante (estearato de magnesio) para evitar que el polvo se adhiera a los punzones y a las matrices.

Se incorporó un deslizante (Dióxido de Silicio Coloidal) a la fórmula (lote F, tabla VII.5), con la finalidad de favorecer que el principio activo se encuentre homogéneo en la mezcla de polvo.

En los resultados de las determinaciones reológicas de los 6 lotes propuestos se observó que la formulación F presentó la mayor densidad aparente, lo que es congruente con los resultados de porcentaje de compresibilidad, velocidad de flujo y ángulo de reposo, de aquí se infiere que la formulación F es una optimización con respecto a la formulación D y E.

Con lo que respecta a la compresión de las tabletas, se realizó una caracterización física de las mismas en los lotes E y F, los cuales son significativamente similares, y de manera estricta se puede decir que la friabilidad y la dureza del lote F son preferentes a los valores de estas determinaciones en el lote E.

La mejor formulación fue la F (tablas VII.5, VII.6 y VII.7), con la cual se realizaron tres lotes piloto como se describe en el siguiente punto.

VIII.3 ELABORACIÓN DE LOTES PILOTO

En el paso 2 del capítulo VII.4 se decidió mezclar el principio activo con el dióxido de silicio coloidal, para favorecer el flujo del primero y favorecer su homogeneidad en la mezcla final.

Se realizaron mezclas geométricas con el diluyente coprocesado para promover que el principio activo se encontrara homogéneo en cada mezclado.

El tiempo de mezclado con el lubricante se minimizó, para evitar que las tabletas se laminaran por efecto de un sobremezclado con este excipiente hidrofóbico.

Una vez concluida la fabricación de los tres lotes piloto se procedió a someterlos a un estudio de estabilidad acelerada, bajo las condiciones descritas en la NOM-073-SSA1-1993, indicadas en el punto VI.6 tabla 14.

VIII.4 ESTABILIDAD

Los resultados iniciales de las determinaciones analíticas de los tres lotes piloto, descritas en la tabla VII.8, fueron satisfactorias para dictaminar como aprobado a cada uno de los lotes piloto.

Durante el estudio de estabilidad acelerada, se evaluaron las determinaciones establecidas en la NOM-073-SSA1-1993, las cuales son: concentración del principio activo, características físicas y disolución. Los tres lotes cumplieron satisfactoriamente con las determinaciones de descripción, valoración y disolución durante todo el estudio de estabilidad acelerada.

IX. CONCLUSIONES

1. Se desarrolló una formulación para tabletas que contienen 10 mg del coadyuvante del síndrome migrañoso $C_{26}H_{26}F_2N_2$, que cumplen con las especificaciones de calidad establecidas, demostrando que el producto es seguro y estable bajo las condiciones establecidas en el presente trabajo.
2. El principio activo utilizado cumplió con las especificaciones establecidas, aprobándose su uso para realizar los estudios de preformulación y de formulación.
3. El $C_{26}H_{26}F_2N_2$ es un fármaco estable a la luz visible, temperatura ambiente y a $65^{\circ}C$, durante 30 días.
4. El fármaco no se degrada en agua. Sin embargo, sí lo hace en medios ácidos, alcalinos y oxidantes.
5. Los excipientes utilizados en la formulación F son compatibles física y químicamente con el principio activo.
6. La compresión directa es un método de de fabricación rápido y reproducible, es posible realizarlo siempre y cuando se cuente con los materiales con características de buena fluidez.
7. La mezcla de deslizante/lubricante favoreció el flujo del polvo y permitió eliminar la adherencia del mismo en los punzones o matrices durante la etapa de compresión.
8. Las tabletas obtenidas son estables física y químicamente en el envase primario utilizado, asegurándose así la calidad del producto, bajo las condiciones descritas en el estudio de estabilidad acelerada.

X. BIBLIOGRAFIA

1. Norma Oficial Mexicana NOM-073-SSA1-1993, Estabilidad de Medicamentos. Secretaría de Salud. 1998.
2. Goodman & Gilman. Las Bases Farmacológicas de la Terapéutica. 2ª Edición. Editorial McGraw-Hill. 2000. Capítulo 21.
3. Wolf, H. G. Wolff's Headache and Other Head Pain. 5ª Edición. (Dalessio, D. J., ed.). Oxford University Press, New York, 1987.
4. Lance, J.W. Headache. 1981.
5. Olesen, J. Migraine and regional cerebral blood flow. 1985.
6. Leao, A. A. P. Pial circulation and spreading depression of activity in the cerebral cortex. J. Neurophysiology, 1944, 7:391-396.
7. Manual Merck. 10ª Edición. Editorial Harcourt.
8. The Merck Index. 10ª Edición. Merck & Co. Inc. New Jersey, USA. 1983.
9. Certificado de análisis. Química Sintética S. A.
10. Diccionario de Especialidades Farmacéuticas.
11. Desarrollo de Nuevos Productos. Memorias de conferencia, Corporación Farmacéutica S. A. 2002.
12. United States Pharmacopeia. Edición 26. Estados Unidos. 2003.
13. Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos. 7ª Edición. Secretaría de Salud. México. 2002
14. Voigt Rudolf, Tratado de Tecnología Farmacéutica, España. Acriba. 1982.
15. Gennaro A. R. y colaboradores. Remington Farmacia, 17ª Edición. Editorial médica Panamericana. 1987. Buenos Aires
16. Thompson, J. E., A Practical Guide to Contemporary Pharmacy Practice, Editorial Lippincott Williams & Wilkins. 1998.
17. Lieberman, H. A. and Lachman L., Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets. Vols. 1 y 2, New York, Marcel Dekker Inc. 1980.
18. Dar Alfred Leipzig, Tecnología Farmacéutica, España, Acriba, 1979.
19. Lachman, L. and Lieberman H. A., Theory and practice of Industrial Pharmacy, 3ª Edición, Philadelphia, Lea&Febiger, 1986.
20. Cohen de Lara, Biofarmacia Galénica. Reverte. España.
21. Norma Oficial Mexicana NOM-059-SSA1-1993, Buenas Practicas de Fabricación para Establecimientos de la Industria Químico Farmacéutica dedicados a la Fabricación de Medicamentos. Secretaría de Salud. 1998.
22. Guía de Validación de Métodos Analíticos. 1ª Edición. Colegio Nacional de Químicos Farmacéuticos Biólogos, A. C. 2002.
23. Handbook of pharmaceutical excipients
24. Especificaciones internas para tabletas y cápsulas de C₂₆H₂₆F₂N₂. Grupo industrial Farmex.

ANEXO A

VALIDACIÓN DEL MÉTODO DE VALORACIÓN

A.1 Preparación de la soluciones

A) Preparación de Referencia:

Pesar con exactitud aproximadamente 15 mg de la sustancia de referencia y transferirlo a un matraz volumétrico de 100 mL, adicionar 60 mL de ácido clorhídrico 0,1N, someter a baño de ultrasonido durante 10 minutos, dejar enfriar y llevar al aforo con la misma solución.

Transferir una alícuota de 4 mL a un matraz volumétrico de 50 mL y llevar al aforo con la misma solución. Esta solución contiene aproximadamente 12,0 µg/mL de sustancia de referencia.

B) Preparación de la muestra:

Pesar no menos de 20 tabletas, calcular su peso promedio y moler hasta polvo fino, pesar una cantidad de polvo equivalente a 15 mg de $C_{26}H_{26}F_2N_2$ (aproximadamente 180,0 mg de polvo), pasar a un matraz volumétrico de 100 mL, adicionar 60 mL de ácido clorhídrico 0.1N, agitar vigorosamente y someter a baño de ultrasonido durante 10 minutos, dejar enfriar y aforar con la misma solución. Filtrar a través de papel filtro Whatman No. 41, desechando los primeros 5 mililitros del filtrado, transferir una alícuota de 4 mL a un matraz volumétrico de 50 mL y aforar con la misma solución. Esta solución contiene aproximadamente 12.0 µg/mL de $C_{26}H_{26}F_2N_2$.

C) Procedimiento:

Determinar la absorbancia de la preparación de referencia y de la preparación de la muestra, a la longitud de onda de máxima absorbancia de 253 nm aproximadamente, en celdas de 1 cm y empleando ácido clorhídrico como blanco de ajuste. Calcular el porcentaje de $C_{26}H_{26}F_2N_2$, en la muestra por medio de la siguiente fórmula:

$$(CD / M)(Am / Aref)$$

donde:

- C: Es la concentración en µg/mL de $C_{26}H_{26}F_2N_2$ en la preparación de referencia.
- D: Es el factor de dilución de la muestra.
- M: Es la cantidad de $C_{26}H_{26}F_2N_2$ indicada en el marbete.
- Am y Aref: Son las absorbancias obtenidas con la preparación de la muestra y con la preparación de referencia, respectivamente.

A.2 Linealidad del sistema de medición

Construir una curva de calibración de la respuesta del equipo contra la cantidad adicionada de principio activo, a los niveles 60, 80, 100, 120 y 140%, partiendo de una solución patrón, de la siguiente forma:

Pesar el equivalente a 12,0 mg de $C_{26}H_{26}F_2N_2$ base y transferir a un matraz volumétrico de 100 mL, disolver con ácido clorhídrico 0,1N, llevar al aforo con el mismo disolvente y mezclar. Solución patrón con 120 µg/mL.

Tomar el volumen de alícuota de acuerdo con la siguiente tabla y llevar a 50 mL con el mismo disolvente:

NIVEL %	VOL. ALICUOTA mL	CONCENTRACION µg/mL	No. REPLICAS
60	3	7.2	3
80	4	9.6	3
100	5	12.0	6
120	6	14.0	3
140	7	16.8	3

TABLA A.1 CONCENTRACIÓN DE PRINCIPIO ACTIVO POR NIVEL PARA REALIZAR LA LINEALIDAD DEL SISTEMA

Leer todas las muestras a 253 nm. Registrar los resultados y calcular los valores de m, b y r^2 .

A.3 Precisión del sistema

Tomar los resultados obtenidos con el nivel al 100 % y calcular el promedio y el coeficiente de variación.

A.4 Linealidad del método

Construir una curva de calibración de cantidad recuperada contra cantidad adicionada de principio activo, a los niveles 0, 60, 80, 90, 100, 110, 120 y 140%, mediante el método de adición de estándar a un placebo.

Pesar 165,0 mg de placebo y transferirlo a un matraz volumétrico de 100 mL para cada muestra, adicionar la cantidad especificada de $C_{26}H_{26}F_2N_2$ de acuerdo a la tabla siguiente; agregar 60 mL de ácido clorhídrico 0,1N y someter a baño de ultrasonido durante 10 minutos, dejar enfriar, aforar con el mismo disolvente y mezclar.

Filtrar a través de papel filtro Whatman No. 41 , desechando los primeros 5 mililitros del filtrado, transferir una alícuota de 4 mL del filtrado a un matraz volumétrico de 50 mL, llevar al aforo con ácido clorhídrico 0,1N y mezclar.

NIVEL %	mg ADICIONADOS	CONCENTRACION μg/ml
0	----	----
60	9.0	7.2
80	12.0	9.6
90	13.5	10.8
100	15.0	12.0
110	16.5	13.2
120	18.0	14.4
140	21.0	16.8

TABLA A.2 CANTIDAD DE PRINCIPIO ACTIVO ADICIONADO POR NIVEL PARA REALIZAR LA LINEALIDAD DEL MÉTODO

Realizar cada toma de alícuota y análisis por triplicado, y, si es posible al azar. Calcular los mg recuperados, m, b, y r^2 .

A.5 Exactitud y repetibilidad al 100%

Emplear los resultados del nivel al 100% obtenidos en la linealidad del método y determinar el coeficiente de variación. Para todo el intervalo de concentraciones, excluyendo el 0%, calcular el % recuperado y determinar el coeficiente de variación.

A.6 Especificidad del método

Determinar el % de respuesta del placebo contra la sustancia de referencia al 100 %. Esto se puede realizar de la linealidad del método, tomando en consideración el nivel al 0 %.

A.7 Reproducibilidad del método

Realizar el análisis como se indica en la parte B) de este protocolo, con 2 analistas, en dos días diferentes, por triplicado. Calcular los % recuperados. Calcular el C.V. y realizar el análisis de varianza.

RESULTADOS DE LA VALIDACIÓN DEL MÉTODO DE VALORACIÓN

Preparación del placebo:

1. Identificar y pesar todas la materias primas.
2. Tamizar El coprocesado de la Lactosa/Polivinilpirrolidona K-30/Crospovidona (100% de la cantidad surtida) y el Metabisulfito de Sodio (100% de la cantidad surtida).
3. Mezclar el Dióxido de Silicio Coloidal con el 11% de la cantidad de Lactosa/Polivinilpirrolidona K-30/Crospovidona y el 100% de la cantidad de Metabisulfito de Sodio, durante 2 minutos.
4. Adicionar el 11% de la cantidad de Lactosa/Polivinilpirrolidona K-29/30/Crospovidona y mezclar durante 5 minutos.
5. Posteriormente, adicionar 33% de la cantidad de Lactosa/Polivinilpirrolidona K-30/Crospovidona y mezclar durante 5 minutos.
6. Adicionar el 45% de la cantidad de Lactosa/Polivinilpirrolidona K-30/Crospovidona y mezclar durante 5 minutos.
7. Tamizar el Estearato de Magnesio por malla No. 30, adicionar a la mezcla anterior y mezclar durante 1 minuto.

1 LINEALIDAD DEL SISTEMA

NIVEL %	CONCENTRACION $\mu\text{g/ml}$	REPLICA No.	RESPUESTA Absorbancia	PROMEDIO Y	DESV. STD.	C.V. %
60	7.22	1	0.3762	0.3750	0.0011	0.28
		2	0.3746			
		3	0.3742			
80	9.63	1	0.5011	0.5030	0.0017	0.33
		2	0.5036			
		3	0.5042			
100	12.03	1	0.6281	0.6269	0.0051	0.81
		2	0.6272			
		3	0.6342			
		4	0.6212			
		5	0.6295			
		6	0.6210			
120	14.44	1	0.7573	0.7561	0.0010	0.14
		2	0.7556			
		3	0.7554			
140	16.84	1	0.8447	0.8813	0.0031	0.36
		2	0.8807			
		3	0.8785			

Tabla A.3 Validación del Método de Valoración. Linealidad del Sistema.

$$b = -0.00479$$

$$m = 0.05263$$

$$r^2 = 0.99998$$

LINEALIDAD DEL SISTEMA DEL MÉTODO DE VALORACIÓN

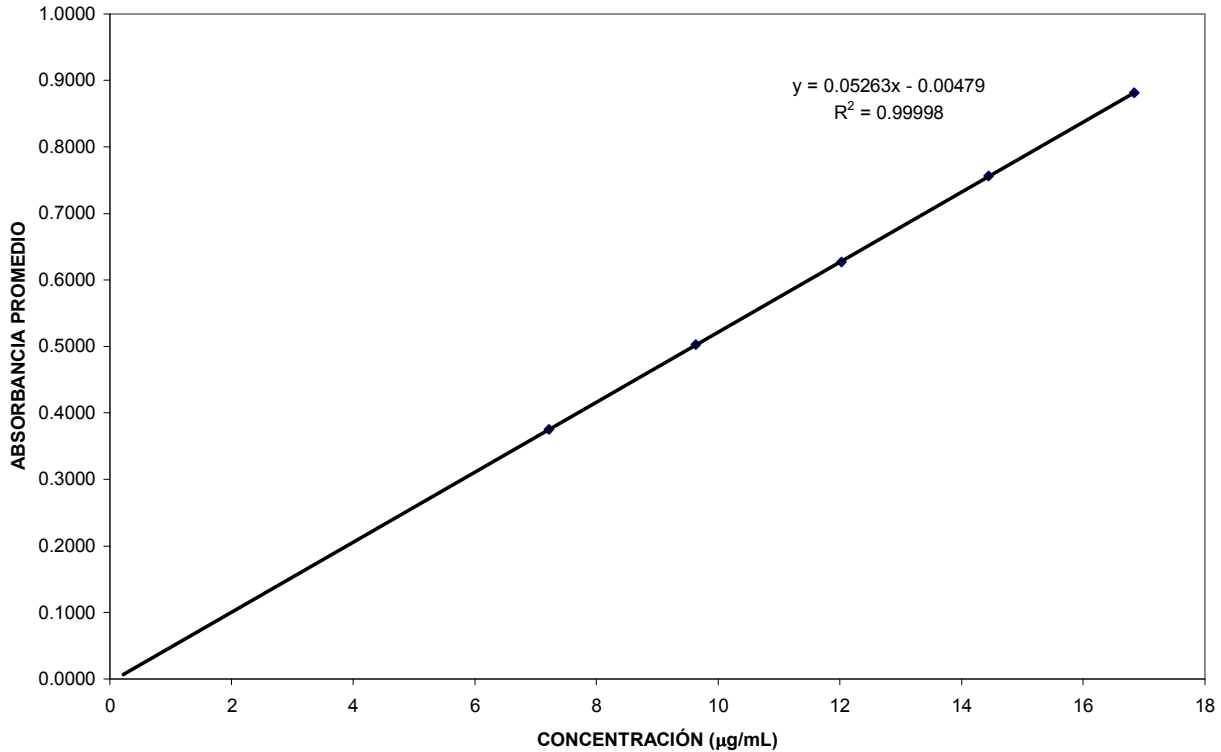


Figura A.1 Linealidad del Sistema.

2 PRECISIÓN DEL SISTEMA

REPLICA No.	RESPUESTA Abs
1	0.6281
2	0.6272
3	0.6342
4	0.6212
5	0.6295
6	0.6210

$$\bar{x} = 0.6269$$
$$\delta = 0.0051$$
$$C.V. = 0.81 \%$$

Tabla A.4 Validación del Método de Valoración. Precisión del Sistema.

3. LINEALIDAD DEL MÉTODO

NIVEL %	REPLICA No.	CANTIDAD ADICIONADA mg	CANTIDAD RECUPERADA mg	% RECUPERADO	PROMEDIO Y	DESV. STD.	C.V. %
60	1	8.90	8.85	99.48	100.21	0.51	0.51
	2	9.07	9.07	100.01			
	3	8.73	8.78	100.60			
	4	9.07	9.14	100.84			
	5	8.73	8.77	100.45			
	6	8.73	8.72	99.85			
80	1	12.28	12.16	99.05	99.15	1.21	1.22
	2	12.12	12.00	99.92			
	3	12.20	12.08	99.61			
	4	12.20	11.81	96.78			
	5	11.86	11.81	99.57			
	6	12.28	12.28	99.99			
90	1	13.22	13.35	101.02	100.41	1.14	1.13
	2	13.47	13.39	99.42			
	3	13.56	13.68	100.86			
	4	13.56	13.86	102.19			
	5	13.73	13.69	99.71			
	6	13.73	13.63	99.28			
100	1	15.17	15.29	100.82	99.88	1.15	1.15
	2	15.14	14.84	98.07			
	3	15.08	15.29	101.37			
	4	15.17	15.16	99.91			
	5	15.25	15.18	99.52			
	6	15.25	15.19	99.61			
110	1	16.70	16.86	100.96	101.47	1.33	1.31
	2	16.69	16.82	100.76			
	3	16.78	16.70	99.55			
	4	16.27	16.39	101.75			
	5	16.43	16.85	102.61			
	6	16.78	17.32	103.21			
120	1	18.13	18.44	101.71	100.56	1.18	1.17
	2	17.96	17.66	98.34			
	3	18.05	18.26	101.19			
	4	18.13	18.19	100.35			
	5	18.05	18.19	100.76			
	6	18.05	18.18	100.99			
140	1	21.10	20.95	99.31	100.25	1.73	1.73
	2	21.01	20.40	97.12			
	3	21.18	21.39	101.01			
	4	21.01	21.31	101.45			
	5	20.93	21.17	101.15			
	6	21.27	21.58	101.46			

Tabla A.5 Validación del Método de Valoración. Linealidad del método.

$$m = 1.01142 \quad b = -0.13257 \quad r^2 = 0.99690$$

LINEALIDAD DEL MÉTODO DE VALORACIÓN

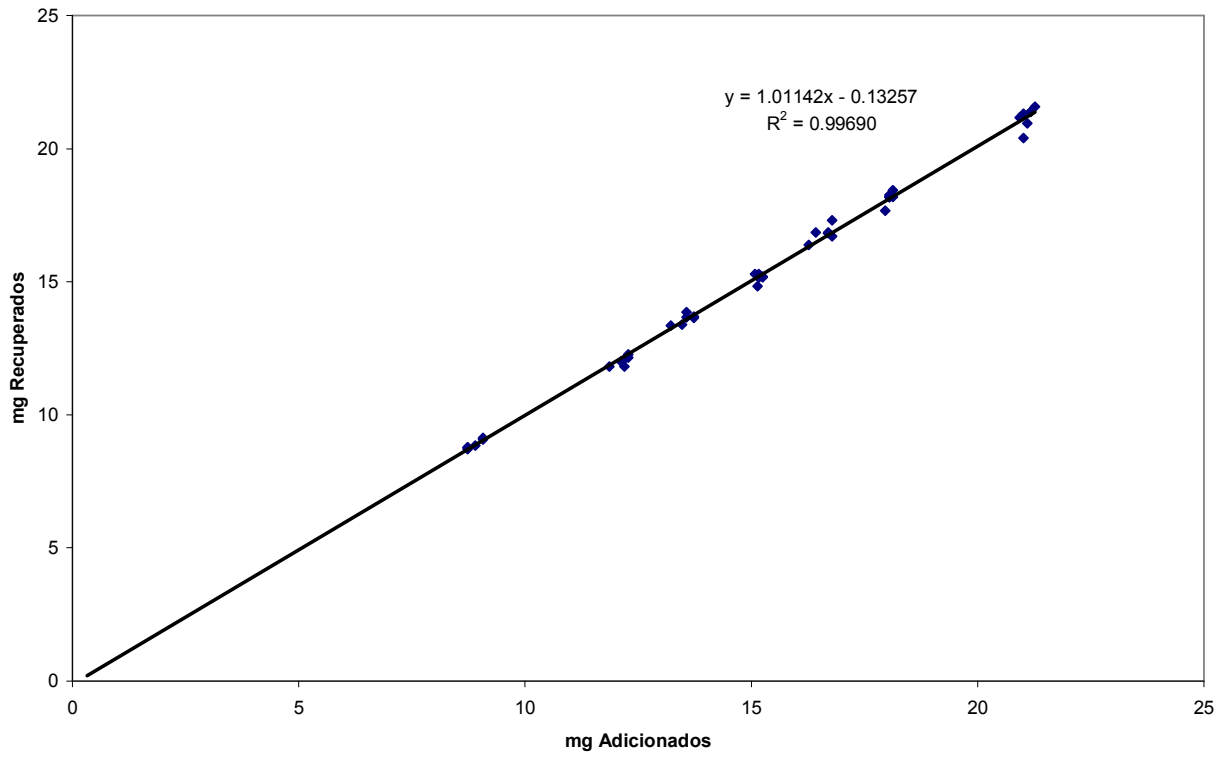


Figura A.2 Linealidad del Método.

4. EXACTITUD Y REPETIBILIDAD DEL MÉTODO (AL 100%)

NIVEL %	REPLICA No.	CANTIDAD ADICIONADA mg	CANTIDAD RECUPERADA mg	% RECUPERADO	PROMEDIO Y	DESV. STD.	C.V. %
100	1	15.17	15.29	100.82	99.88	1.15	1.15
	2	15.14	14.84	98.07			
	3	15.08	15.29	101.37			
	4	15.17	15.16	99.91			
	5	15.25	15.18	99.52			
	6	15.25	15.19	99.61			

Tabla A.6 Validación del Método de Valoración. Exactitud y Repetibilidad.

5. ESPECIFICIDAD DEL MÉTODO

REPLICA No.	RESPUESTA ABSORBANCIA
1	0.0088
2	0.0072
3	0.0062
4	0.0099
5	0.0140
6	0.0080

Tabla A.7 Validación del Método de Valoración. Especificidad del Método.

$$X = 0.0090$$

$$\delta = 0.0028$$

6. PRECISIÓN (REPRODUCIBILIDAD) DEL MÉTODO (EN % RECUPERADO)

		ANALISTA	
		1	2
D	1	99.42	98.89
		99.29	98.86
		99.51	100.01
I	2	98.91	99.90
		98.82	99.31
		100.26	100.44
A			

Tabla A.8 Validación del Método de Valoración. Evaluación de la reproducibilidad por día y analista diferente.

$$\bar{X} = 99.47 \%$$

$$\delta = 0.57$$

$$\text{C.V.} = 0.57 \%$$

7. TABLA DE ANALISIS DE VARIANZA

FUENTE DE VARIACION	GRADOS DE LIBERTAD	SUMA DE CUADRADOS	MEDIA DE CUADRADOS	F _{CALCULADA}	F _{TABLAS}
ANALISTA	1	0.12	0.1200	0.3972	18.51
DIA/ANALISTA	2	0.60	0.3021	0.8558	4.46
ERROR	8	2.82	0.3530	-----	-----

Tabla A.9 Validación del Método de Valoración. Análisis de Varianza.

ANEXO B VALIDACIÓN DEL MÉTODO DE DISOLUCIÓN

PROCEDIMIENTO:

Medio: Ácido clorhídrico 0.1N; 900 mL a $37^{\circ}\text{C} \pm 1^{\circ}\text{C}$.

Aparato 2: 100 rpm.

Tiempo: 30 minutos.

Preparación de referencia: Pesar con exactitud aproximadamente 11.10 mg de la sustancia de referencia de $\text{C}_{26}\text{H}_{26}\text{F}_2\text{N}_2$ y transferir a un matraz volumétrico de 100 mL, adicionar 60 mL de medio de disolución, agitando vigorosamente, someter a baño de ultrasonido durante 15 minutos, dejar enfriar, aforar con medio de disolución y mezclar. Transferir una alícuota de 5 mL a un matraz volumétrico de 50 mL y llevar al aforo con medio de disolución.

Esta solución contiene aproximadamente 11.10 $\mu\text{g/mL}$ de la sustancia de referencia de $\text{C}_{26}\text{H}_{26}\text{F}_2\text{N}_2$.

Procedimiento: Colocar cada tableta en el aparato con 900 mL de ácido clorhídrico 0.1N como medio de disolución, accionar el aparato durante 30 minutos a 100 rpm. Filtrar una porción del medio de disolución en un filtro Wathman No. 4, desechando los primeros mililitros del filtrado, leer directamente y determinar la absorbancia de la preparación de referencia y de la preparación de la muestra, a la longitud de onda de máxima absorbancia de 253 nm aproximadamente, en celdas de 1 cm y empleando medio de disolución como blanco de ajuste.

Calcular el porcentaje de $\text{C}_{26}\text{H}_{26}\text{F}_2\text{N}_2$ disuelto, por medio de la siguiente fórmula:

$$(CD / M)(Am / Aref)$$

donde:

- C: Es la concentración en $\mu\text{g/mL}$ de $\text{C}_{26}\text{H}_{26}\text{F}_2\text{N}_2$ en la preparación de referencia.
- D: Es el factor de dilución de la muestra.
- M: Es la cantidad de $\text{C}_{26}\text{H}_{26}\text{F}_2\text{N}_2$ indicada en el marbete.
- Am y Aref: Son las absorbancias obtenidas con la preparación de la muestra y con la preparación de referencia, respectivamente.

Tolerancia: No menos de 70% (Q) de la cantidad declarada de $\text{C}_{26}\text{H}_{26}\text{F}_2\text{N}_2$ se disuelve en 30 minutos.⁽²⁴⁾

PREPARACIÓN DEL PLACEBO:

1. Identificar y pesar todas la materias primas.

2. Tamizar El coprocesado de la Lactosa/Polivinilpirrolidona K-30/Crospovidona (100% de la cantidad surtida) y el Metabisulfito de Sodio (100% de la cantidad surtida).
3. Mezclar el Dióxido de Silicio Coloidal con el 11% de la cantidad de Lactosa/Polivinilpirrolidona K-30/Crospovidona y el 100% de la cantidad de Metabisulfito de Sodio, durante 2 minutos.
4. Adicionar el 11% de la cantidad de Lactosa/Polivinilpirrolidona K-30/Crospovidona y mezclar durante 5 minutos.
5. Posteriormente, adicionar 33% de la cantidad de Lactosa/Polivinilpirrolidona K-30/Crospovidona y mezclar durante 5 minutos.
6. Adicionar el 45% de la cantidad de Lactosa/Polivinilpirrolidona K-30/Crospovidona y mezclar durante 5 minutos.
7. Tamizar el Estearato de Magnesio por malla No. 30, adicionar a la mezcla anterior y mezclar durante 1 minuto.

ENSAYOS DE VALIDACIÓN:

B.1 LINEALIDAD DEL SISTEMA DE MEDICIÓN:

Construir una curva de calibración de la respuesta del equipo contra la cantidad adicionada de principio activo, a los niveles 60, 80, 100, 120 y 140%, partiendo de una solución patrón, de la siguiente forma:

Pesar el equivalente a 11.10 mg de $C_{26}H_{26}F_2N_2$ Sustancia de Referencia y transferir a un matraz volumétrico de 200 mL, disolver con ácido clorhídrico 0.1N y someter a baño de ultrasonido durante 15 minutos, llevar al aforo con el mismo disolvente. Tomar el volumen de alícuota de acuerdo con la siguiente tabla y llevar al aforo con 25 mL de ácido clorhídrico 0.1N:

NIVEL %	VOL. ALÍCUOTA mL	CONCENTRACIÓN $\mu\text{g/mL}$	No. REPLICAS
60	3.0	6.66	3
80	4.0	8.88	3
100	5.0	11.11	6
120	6.0	13.33	3
140	7.0	15.54	3

TABLA B.1 CONCENTRACIÓN DE PRINCIPIO ACTIVO POR NIVEL PARA REALIZAR LA LINEALIDAD DEL SISTEMA
Leer todas las muestras a 253 nm. Registrar los resultados y calcular los valores de m, b, y r^2 .

B.2 PRECISIÓN DEL SISTEMA:

Tomar los resultados obtenidos con el nivel al 100 % y calcular los valores de x , y y el C.V.

B.3 LINEALIDAD DEL MÉTODO:

Construir una curva de calibración de cantidad recuperada contra cantidad adicionada de principio activo, a los niveles 0, 80, 100 y 120%, mediante placebos adicionados con diferentes concentraciones de principio activo según los niveles a evaluar, siguiendo el procedimiento de disolución.

Los placebos se comprimen con la cantidad especificada de Flunarizina de acuerdo a la siguiente tabla:

NIVEL %	mg ADICIONADOS	CONCENTRACION $\mu\text{g/mL}$
0	----	----
80	8.0	8.88
100	10.0	11.11
120	12.0	13.33

TABLA B.2 CANTIDAD DE PRINCIPIO ACTIVO ADICIONADO POR NIVEL PARA REALIZAR LA LINEALIDAD DEL MÉTODO

Realizar cada toma de alícuota y análisis por sextuplicado, y , si es posible al azar. Calcular los mg recuperados, m , b , y r^2 .

B.4 EXACTITUD Y REPETIBILIDAD AL 100%

Emplear los resultados obtenidos en la linealidad del método y determinar el coeficiente de variación, para todo el intervalo de concentraciones, excluyendo el 0%, calcular el % recuperado y determinar el C.V. τ .

B.5 ESPECIFICIDAD DEL MÉTODO:

Determinar el % de respuesta del placebo contra la sustancia de referencia al 100 %. Esto se puede realizar de la linealidad del método, tomando en consideración el nivel al 0 %.

B.6 REPRODUCIBILIDAD DEL MÉTODO:

Realizar el análisis como se indica en la parte B) de este protocolo, con 2 analistas, en dos días diferentes, por sextuplicado. Calcular los % recuperados. Calcular el C.V. y realizar el análisis de varianza.

RESULTADOS DE LA VALIDACIÓN DEL MÉTODO DE DISOLUCIÓN

1 LINEALIDAD DEL SISTEMA

NIVEL %	CONCENTRACION $\mu\text{g/ml}$	REPLICA No.	RESPUESTA ABSORBANCIA	PROMEDIO Y	DESV. STD.	C.V. %
60	6.66	1	0.3470	0.3451	0.0026	0.76
		2	0.3462			
		3	0.3421			
80	8.88	1	0.4621	0.4601	0.0029	0.63
		2	0.4614			
		3	0.4568			
100	11.11	1	0.5767	0.5769	0.0015	0.26
		2	0.5790			
		3	0.5756			
		4	0.5748			
		5	0.5775			
		6	0.5775			
120	13.33	1	0.6947	0.6944	0.0006	0.08
		2	0.6937			
		3	0.6947			
140	15.54	1	0.8060	0.8064	0.0025	0.31
		2	0.8091			
		3	0.8041			

Tabla B.3 Validación del Método de Disolución. Linealidad del Sistema.

$$b = 0.0018$$

$$m = 0.052$$

$$r^2 = 0.9999$$

LINEALIDAD DEL SISTEMA DEL MÉTODO DE DISOLUCIÓN

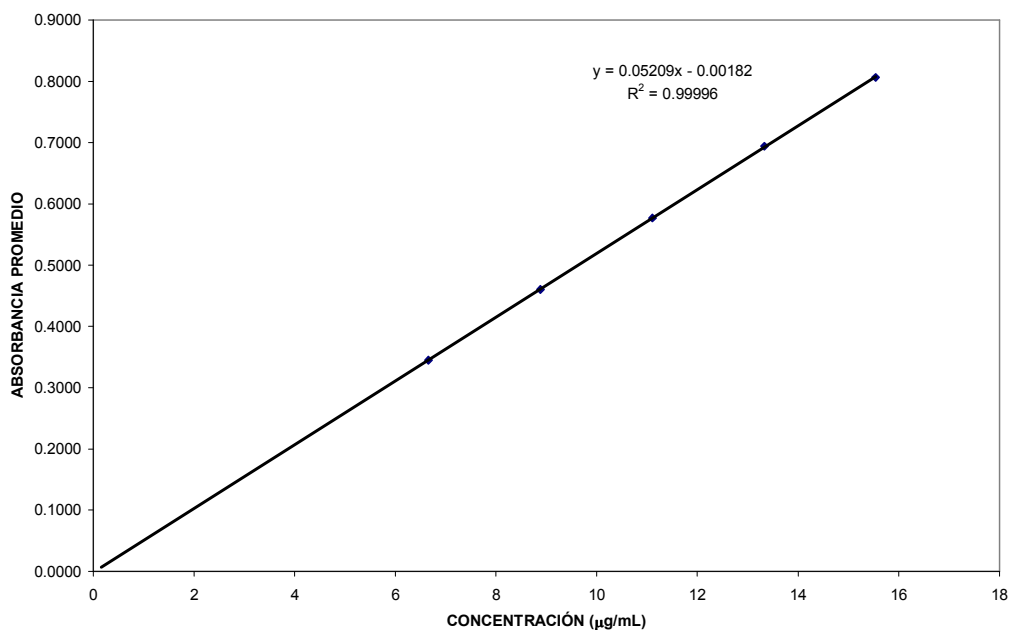


Figura B.1 Linealidad del Sistema.

2 PRECISION DEL SISTEMA

REPLICA No.	RESPUESTA Absorbancia
1	0.5767
2	0.5790
3	0.5756
4	0.5748
5	0.5775
6	0.5775

$$\bar{x} = 0.5769$$

$$\text{Desv. Est.} = 0.0015$$

$$\text{C.V.} = 0.26 \%$$

Tabla B.4 Validación del Método de Disolución. Precisión del Sistema.

3 LINEALIDAD DEL MÉTODO

Tabla B.5 Validación del Método de Disolución. Linealidad del Método.

NIVEL %	REPLICA No.	CANTIDAD ADICIONADA mg	CANTIDAD RECUPERADA mg	% RECUPERADO	PROMEDIO Y	DESV. STD.	C.V. %
80	1	8.05	8.13	100.99	100.90	1.91	1.89%
	2	8.22	8.34	101.46			
	3	8.05	8.37	103.98			
	4	8.05	7.94	98.63			
	5	8.22	8.32	101.22			
	6	7.96	7.89	99.12			
100	1	10.08	9.86	97.82	97.81	1.41	1.45%
	2	9.83	9.81	99.80			
	3	9.87	9.74	98.68			
	4	9.91	9.65	97.38			
	5	10.08	9.84	97.62			
	6	9.91	9.47	95.56			
120	1	12.45	12.13	97.43	97.56	1.09	1.12%
	2	12.54	12.45	99.28			
	3	12.37	11.92	96.36			
	4	12.37	12.08	97.66			
	5	12.45	12.01	96.47			
	6	12.54	12.31	98.17			

$$m = 0.9175 \quad b = 0.6891$$

$$r^2 = 0.9922$$

LINEALIDAD DEL MÉTODO DE DISOLUCIÓN

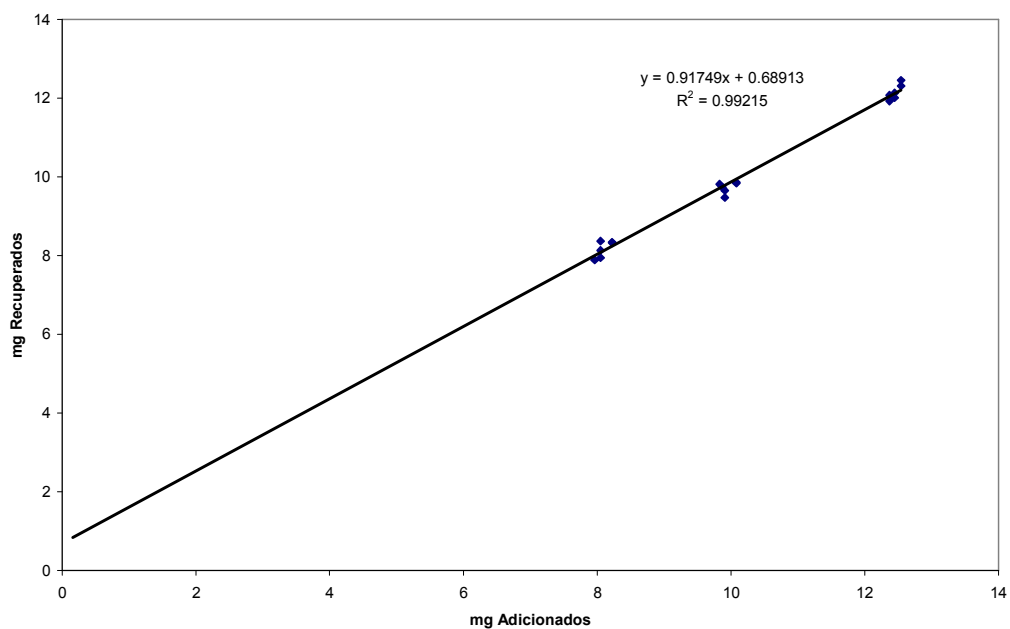


Figura B.2 Linealidad del Método.

4. EXACTITUD Y REPETIBILIDAD DEL MÉTODO (AL 100%)

NIVEL %	REPLICA No.	CANTIDAD ADICIONADA mg	CANTIDAD RECUPERADA mg	% RECUPERADO	PROMEDIO Y	DESV. STD.	C.V. %
100	1	10.08	9.86	97.82	97.81	1.41	1.45%
	2	9.83	9.81	99.80			
	3	9.87	9.74	98.68			
	4	9.91	9.65	97.38			
	5	10.08	9.84	97.62			
	6	9.91	9.47	95.56			

Tabla B.6 Validación del Método de Disolución. Exactitud Y Repetibilidad del Método.

5. ESPECIFICIDAD DEL MÉTODO

REPLICA No.	RESPUESTA ABSORBANCIA
1	0.0021
2	0.0020
3	0.0029
4	0.0028
5	0.0017
6	0.0024

$$\bar{X} = 0.0023$$

$$s = 0.0005$$

Tabla B.7 Validación del Método de Disolución. Especificidad del Método.

6. PRECISIÓN (REPRODUCIBILIDAD) DEL MÉTODO RESULTADOS DADOS EN % RECUPERADO

		ANALISTA	
		1	2
D I A	1	99.17	99.73
		99.72	95.56
		99.24	100.52
		99.51	99.35
		99.19	99.63
	97.59	99.80	
	2	99.91	99.53
		100.00	98.71
		95.01	99.25
		99.16	99.83
99.11		99.97	
	100.29	99.28	

$$\bar{X} = 99.08 \%$$

$$s = 1.32$$

$$C.V. = 1.33 \%$$

Tabla B.8 Validación del Método de Disolución. Precisión del Método.

7. TABLA DE ANALISIS DE VARIANZA

FUENTE DE VARIACION	GRADOS DE LIBERTAD	SUMA DE CUADRADOS	MEDIA DE CUADRADOS	F _{CALCULADA}	F _{TABLAS}
ANALISTA	1	0.44	0.4428	2.2122	18.51
DIA/ANALISTA	2	0.40	0.2002	0.0410	4.46
ERROR	8	39.08	4.8847	-----	-----

Tabla B.9 Validación del Método de Disolución. Reproducibilidad.