



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA
DE MEXICO

FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES
"ZARAGOZA"

ESTUDIO DE PREFORMULACION PARA LA
FORMULACION DE ACIDO DIPEMIDICO
CAPSULAS 400 mg.

T E S I S
QUE PARA OBTENER EL TITULO DE
QUIMICA FARMACEUTICA BIOLOGA
P R E S E N T A :
ELIA EDUWIGIS CARRANZA RIVERA

MEXICO, D. F.

1993

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN



UNAM – Dirección General de Bibliotecas Tesis Digitales Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS © PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

C O N T E N I D O.

	Página
Introducción.	
1. Fundamento del tema	1
1.1 Preformulación	3
1.1.1 Estabilidad	4
1.1.2 Estabilidad de sólidos	5
1.1.3 Estudios con temperatura elevada	6
1.1.4 Prueba de estabilidad con humedad	6
1.1.5 Estabilidad fotolítica	7
1.1.6 Estabilidad a la oxidación	8
1.1.7 Estudios de compatibilidad	8
1.1.8 Observación de la interacción fármaco/exci- piente por cromatografía	9
1.1.9 Propiedades complementarias	9
1.2 Cápsulas de gelatina dura	12
1.2.1 Prueba de desintegración	14
1.2.2 Prueba de disolución	14
1.2.2.1 Aparato 1	15
1.2.2.2 Aparato 2	15
1.2.2.3 Medios de disolución	16
1.3 Acido pipemídico	19
1.3.1 Farmacología y Farmacocinética	20
1.3.2 Enfermedades genitourinarias	23
1.3.2.1 Infecciones más comunes	24
1.4 Validación de métodos analíticos	27

	Página
1.4.1 Parámetros analíticos para validar	27
2. Planteamiento del problema	32
3. Objetivos	34
4. Hipótesis	35
5. Material, reactivos y equipo	36
6. Método	39
7. Resultados	46
8. Conclusiones	66
9. Propuestas	67
Bibliografía	68
ANEXOS	70
Formulario	73

INTRODUCCION

El ácido pipemídico es un fármaco sintético derivado de quinolonas, en estudios recientes se ha demostrado su efectividad contra las enfermedades genitourinarias más comunes.

La presentación farmacéutica actual del ácido pipemídico son tabletas, tomando en cuenta las ventajas de las cápsulas como su fácil deglución, el que enmáscara perfectamente olores y sabores desagradables. Se decidió realizar este estudio, mostrando así otra alternativa al consumidor.

Durante este trabajo se procedió a realizar pruebas de estabilidad acelerada para evaluar la estabilidad y compatibilidad del principio activo, se diseñaron formas de calendarios de estabilidad para toma de muestras y formas para reportar resultados, mostrados en los anexos de este trabajo.

Las muestras de ácido pipemídico y ácido pipemídico-excipiente en relación (1:1), se sometieron a pruebas de estabilidad acelerada que abarcaron temperaturas de 37 y 60°C, humedad relativa 70%, luz blanca, luz U.V. y oxidación. Evaluándose las características de flujo de ocho excipientes con el p.a., resultando mejores el estearato de magnesio (1%), avicel pH 101 (10%) y talco (5%). En los anexos 1, 2 y 3 se muestran los formatos usados en tales estudios.

Dado que en las pruebas de estabilidad no se detectó ninguna interacción fármaco-excipiente, por lo que se formuló con los excipientes mencionados, quedando un peso total de 454 mg en polvo y 550 mg \pm 5% peso promedio de las cápsulas con un tiempo de desintegración 14 minutos, una disolución del 83% en 60 minutos con una solución buffer de pH 8.0 y uniformidad de contenido del 98.37%.

La valoración del fármaco se implementó con un método espectrofotométrico U.V., que se validó utilizando dos disolventes ácido acético glacial e hidróxido de sodio 0.1 N. Las muestras se llevaron a una concentración de 5 mcg/ml (micro-

gramos por mililitro) y se efectuaron las lecturas a 264 nm. Con ambos disolventes resulto ser lineal, preciso, exacto, específico y reproducible, pero es más económico y fácil de disolver el p.a. en hidróxido de sodio.

Con todos los resultados obtenidos se puede concluir que la formulación propuesta para cápsulas de ácido pipemídico es adecuada en el aspecto fisicoquímico.

ESTUDIO DE PREFORMULACION PARA LA FORMULACION DE ACIDO
PIPEMIDICO CAPSULAS 400 mg.

1. FUNDAMENTO DEL TEMA.

Los estudios de preformulación de una forma farmacéutica implica varios aspectos: Primero si se trata de un fármaco de síntesis reciente, se necesitan conocer datos concretos acerca de la naturaleza y pureza del p.a., propiedades físico-químicas, etc., para elegir la forma farmacéutica más apropiada y a partir de ella proceder a realizar el trabajo. Los estudios deben ser muy completos para garantizar en la formulación propuesta, un alto grado de uniformidad en cuanto a la biodisponibilidad y terapia del medicamento, esta expectativa involucra varias áreas interrelacionadas para lograr la aprobación de algún medicamento. Se muestran en Fig.1.

(1)

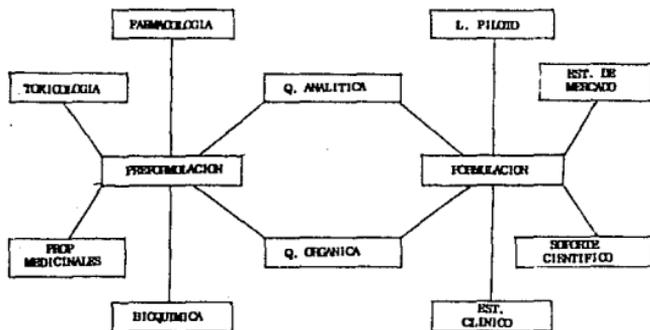


Fig. No. 1. Areas involucradas en el desarrollo de una forma farmacéutica.

(1)

Segundo. En el caso que se necesite realizar el estudio de preformulación de un fármaco ya conocido y probado, simplifican un poco las cosas ya que sólo se requiere saber sus propiedades fisicoquímicas como solubilidad, pH, forma cristalina, punto de fusión, etc., para desarrollar una forma farmacéutica elegida con anterioridad. Realizándose a su vez estudios de biodisponibilidad para saber si las formulaciones son bioequivalentes.

1.1 PREFORMULACION

Los estudios de preformulación es el primer paso para iniciar el desarrollo de una forma de dosificación de un fármaco o sustancia. Puede definirse como la investigación de propiedades físicas y químicas del fármaco solo o en combinación con algunos excipientes. El principal objetivo de los estudios de preformulación es el de generar información suficiente para llegar al desarrollo de una formulación estable y biodisponible logrando producirla a gran escala. Obviamente el tipo de información va a depender de la forma farmacéutica a desarrollar. (14)

Durante el desarrollo de sustancias de síntesis, puede un especialista realizar el trabajo solo o puede tener colaboradores con alguna especialidad en áreas afines como farmacología, biofarmacia, químicos e incluso preformulación. Es conveniente recordar algunos datos apropiados en estos estudios, esta colección de datos incluye información como tamaño de partícula, punto de fusión, análisis infrarrojo, pureza cromatográfica, etc..

Un estudio formal de preformulación debe contener los siguientes puntos:

- * Disponibilidad fisicoquímica (abarcando estructura química).
- * Predicción de dosis.
- * Determinación de horarios (por ej. tiempo de disolución).
- * Determinación de la estabilidad por medio de un método

analítico.

* Un reporte escrito del formulador (puede ser confidencial).

El preformulador debe decidir que tipos de estudios son los que necesita realizar, considerando la urgencia que tenga para entregarse el trabajo. La selección de estos estudios es un paso crítico dentro el programa de preformulación. No a todos los fármacos se les realizan estudios completos, por ejemplo no se realizarían estudios de disolución a un fármaco que es soluble. (13,14)

1.1.1 ESTABILIDAD

En la designación de una forma farmacéutica sólida es necesario conocer la estabilidad del fármaco, excipientes y su combinación. Es vital conocer los probables productos de degradación por su posible toxicidad. Los límites de aceptación deben ser definidos y su indicador son las pruebas de estabilidad para establecer la fecha de caducidad.

Durante el desarrollo de una forma farmacéutica sólida se obtiene información que se archiva bajo las siguientes categorías: (1) Estabilidad del fármaco solo; (2) Estudios de compatibilidad con excipientes; (3) Estabilidad de fases en solución (incluyendo estabilidad en fluidos gastrointestinales y solvente para granular). (14)

Es un requisito básico para los estudios de estabilidad contar con un método analítico confiable, los más utilizados son: Cromatografía de líquidos de alta resolución y

Cromatografía en capa fina, se recomienda que el método elegido este validado. (14)

1.1.2 ESTABILIDAD DE SOLIDOS

En general los solidos farmacéuticos se degradan por solvolisis, oxidación, fotolisis y pirolisis. Algunas investigaciones de estabilidad examinan la estructura química y sus partes reactivas por ejemplo; estéres, lactamas, etc.. Las propiedades físicas del fármaco como solubilidad, pKa , punto de fusión, forma cristalina y el contenido de humedad en el equilibrio son factores que influyen en la estabilidad. Es por regla que los materiales amorfos son menos estables que las formas cristalinas complementarias. (14)

Los mecanismos de degradación de los sólidos son complejos y difíciles de delucidarlos. El conocer el mecanismo exacto de degradación de un fármaco no es el objetivo principal de un estudio de preformulación. En la estabilidad lo que nos interesa saber cuales son los agentes causales de la degradación, los más comunes son el calor, luz, oxígeno y humedad. Obviamente puede ser que la unión de dos o más factores como el calor y la humedad provoquen que el fármaco sea más propenso a reaccionar con el oxígeno rápidamente, también la influencia de la humedad puede causar mayor degradación en sustancias sensibles al calor. (14)

Las reacciones de sustancias sólidas por lo que general son lentas por esta razón las pruebas de estabilidad se someten a condiciones aceleradas. Los datos obtenidos bajo estas

condiciones son extrapoladas para predecir las condiciones apropiadas de almacenaje. (14)

1.1.3 ESTUDIOS CON TEMPERATURA ELEVADA

Las temperaturas fluctúan entre 30, 40, 50, y 60°C en conjunción con un ambiente húmedo. Ocasionalmente se emplean temperaturas más altas. Las muestras se almacenan a altas temperaturas para examinar sus cambios físicos y químicos, en diferentes intervalos de tiempo, se realiza la comparación contra una muestra control (usualmente almacenada de 5 a 20°C)(14)

Se observa los cambios que sufre la muestra, generalmente no hay cambios prominente a bajas temperaturas, si no hay degradación después de 30 días a 60°C se pronostica una estabilidad excelente y se corrobora la evidencia realizando un monitoreo durante mayor tiempo a temperaturas más bajas. Las muestras se colocan a 5°C y se observan durante 6 meses. Por medio de la ecuación de Arrhenius los datos obtenidos a temperaturas altas y bajas se extrapolan para determinar el grado de degradación. (14)

1.1.4 PRUEBA DE ESTABILIDAD CON HUMEDAD.

Con la presencia de humedad muchos fármacos son hidrólizados reaccionando con los excipientes de la fórmula. Estas reacciones pueden ser aceleradas con la exposición del fármaco a diferentes condiciones de humedad relativa. El control de la humedad se logra fácilmente empleando desecadores de laboratorio conteniendo una solución saturada de una o más

sales. El desecador cerrado se coloca en una área a temperatura constante. Su importancia dentro de la preformulación radica en los cuidados que se deben tener durante su almacenaje, si se debe proteger o no de la humedad. En el caso de granular saber si se puede emplear un medio acuoso en el sistema. Estas precauciones también se emplean, cuando alguno de los excipientes observen agua significativamente. (14)

1.1.5 ESTABILIDAD FOTOLITICA

Muchos fármacos son afectados al ser expuestos a la luz, usualmente la porción degradada es limitada por la superficie del área expuesta. Sin embargo se presentan problemas estéticos, esto se puede controlar empleando contenedores opacos como frascos ámbar, evitando así la experiencia desagradable de encontrar un medicamento decolorado o de otro color. Lógicamente el contenedor debe ser fotoestable. (14)

La exposición del fármaco a 400 y 900 footcandles (fc) durante períodos de 4 y 2 semanas respectivamente, es lo adecuado para adquirir una idea de la fotosensibilidad de la sustancia. Durante estos periodos se examinan frecuentemente los cambios de apariencia y la pérdida de su actividad química, las muestras son comparadas con controles protegidos de la luz. El cambio en la apariencia ya sea visual o medido por instrumentos específicos destinados a la comparación de colores con un espectro reflectante y difusor. El cambio de color a una sustancia no es indicador de degradación, puede ser sólo un problema estético. (1,14)

1.1.6 ESTABILIDAD A LA OXIDACION

La sensibilidad de cada fármaco nuevo con el oxígeno atmosférico se evalúa estableciendo un empaque, para el producto dosificado, determinando si es suficiente o se necesita la adición de algún antioxidante. La prueba de sensibilidad al oxígeno puede realizarse acertadamente creando una atmósfera rica en oxígeno, generalmente se obtiene una rápida evaluación empleando una concentración del 40%. Los resultados son comparados con un control inerte al oxígeno atmosférico. Los desecadores equipados con tres salidas son usados para este estudio. El procedimiento es un poco tedioso, porque hay que repetirlo cada vez que se retire una muestra del secador. También se puede realizar este estudio elevando la temperatura. (14)

1.1.7 ESTUDIOS DE COMPATIBILIDAD.

En las diversas formas farmacéuticas el fármaco esta en contacto íntimo con uno o más excipientes, que pueden afectar su estabilidad. Se conocen algunas interacciones fármaco/excipiente, por pruebas o por experiencia del formulador, estos estudios son importantes para lograr una proporción adecuada y obtener un medicamento adecuada.

Se recomiendan proporciones fármaco/excipiente de 20:1 y 1:5 en peso para lubricante y otros excipientes respectivamente. La interacción se puede favorecer al compactar o granular el fármaco con los excipientes, humectando con agua u otro disolvente. (13,14)

Para detectar la interacción se emplean tres técnicas; las cromatográficas, análisis térmico diferencial y espectro reflectante y difusor. (14)

1.1.8 OBSERVACION DE LA INTERACCION FARMACO/EXCIPIENTE POR CROMATOGRAFIA.

Las condiciones de almacenaje de la mezcla fármaco/excipientes y posteriormente su granulación con agua u otro disolvente involucran un proceso con elevación de temperatura (secado). La granulación debe tener un porcentaje de humedad óptimo (5 - 20%). La variación de cualquier factor externo podría propiciar la interacción, por ello las muestras se examinan periódicamente en su aspecto y analizan su descomposición empleando algún método cromatográfico (C.C.F. O CLAR), Teniendo una muestra control. Algún cambio en el cromatograma, alteración en su apariencia, cambios en el Rf evaluado o alguna variación de los tiempos de retención, son indicadores de que existe interacción. (14)

Ventajas de los métodos cromatográficos:

- * Proporcionan evidencia inequívoca de la degradación.
- * Es posible la separación e identificación de los productos de degradación.
- * La técnica puede ser cuantitativa y obtener datos cinéticos.

1.1.9 PROPIEDADES COMPLEMENTARIAS.

En adición a los parámetros fisicoquímicos, se requiere

también información de otras propiedades como densidad (aparente y verdadera) higroscopicidad, propiedades de flujo, compactabilidad, compresibilidad y humectación. (14)

Densidad: El conocer la densidad aparente y verdadera de una sustancia es muy usual, si nos formamos una idea del tamaño final que va tener la forma farmacéutica. Obviamente este parámetro es muy crítico con fármacos de baja potencia, sobre todo si ya granulado no mejora su densidad. Además que la densidad de sólidos afecta las propiedades de flujo del polvo. (14)

Higroscopicidad: Muchos fármacos tienen la tendencia de absorber humedad del medio ambiente, la cantidad de humedad absorbida se cuantifica al pesar una muestra anhidra. El equilibrio de contenido de humedad influye en las características de flujo, compresión de polvos, granulación y dureza de tabletas. (14)

Cuando se conoce esta cualidad en un fármaco se toman precauciones para corregir el problema como trabajar en áreas con humedad controlada, emplear recipientes con cierre hermético, etc.. (14)

Propiedades de flujo: Estas características en el polvo son muy críticas y su evaluación nos previenen de problemas durante el proceso de tableteado. El buen flujo de un polvo o granulado nos dará un buen mezclado evitando problemas al compactar y de uniformidad de dosis. Cuando un fármaco es identificado con pobres características de flujo, es necesario seleccionar los excipientes apropiados para resolver el problema, en algunos casos se recurre a la granulación ó

precompactación. Las propiedades de flujo se evalúan aprovechando la fuerza de gravedad, para determinar el llamado ángulo de reposo estático. Se considera que un polvo tiene un buen ángulo de reposo si este se encuentra entre 25 a 45°. (14)

Compactibilidad/Compresibilidad. La habilidad de algunas sustancias o mezclas de sustancias para compactarse y comprimirse depende de las características de cada componente. Se ha definido la compresibilidad de un polvo como la habilidad de decrecer su volumen bajo presión, y compactabilidad es la cualidad de un polvo compactarse dentro de una tableta con especificaciones diferentes. (14)

Humectación: El grado de humedad en granulados o polvos es una propiedad muy importante en la preformulación de formas farmacéuticas sólidas, para evitar la adhesión a tolva y punzones, además de que le confiere malas características de flujo (1,13,14).

1.2 CAPSULAS DE GELATINA DURA.

Las cápsulas son formas farmacéuticas muy aceptadas por los pacientes, ya que evitan principalmente el mal sabor que tenga el medicamento, además de que su ingesta se facilita notablemente en comparación a las tabletas.

Las cápsulas en sí por su forma, tamaño y color son de fácil identificación es posible una selección de colores que las hacen más gratas a la vista, también se les puede aromatizar y disminuir el rechazo sobretodo en infantes. Además de que presentan las siguientes ventajas:

- ⊗ Representan una dosis de uno o más fármacos.
- ⊗ Se adapta a fármacos de liberación controlada.
- ⊗ Protege al fármaco del medio ambiente (excepto humedad)
- ⊗ Enmáscara olor y sabor desagradable .
- ⊗ De fácil deglución.
- ⊗ Sencillo proceso de manufactura.

La cápsula es un envase de gelatina que posee características ingeribles, se fabrican a partir de gelatina obtenida por hidrólisis ácida de la piel de cerdo e hidrólisis alcalina de la piel y huesos de otros animales. Durante la fabricación de las cápsulas se pueden agregar aditivos tales como colorantes y opacificantes autorizados, se deben almacenar en recipientes cerrados, lejos de fuentes de agua y de calor, en áreas con humedad relativa de 35 a 65 porciento y temperatura de 15 a 25 °C. (2,3)

Durante el proceso de llenado de cápsulas un factor muy importante es controlar la humedad relativa del medio ambiente sobretodo si el principio activo absorbe humedad y el clima es lluvioso. Lo más común es el uso de deshumificadores en áreas con inyección y extracción de aire filtrado . (13)

Otro problema muy importante es el mezclado del fármaco con los componentes de la formulación, en cuanto al orden de adición a la mezcla como el tiempo de mezclado. Esto origina

variación de peso, adhesión del polvo en la tolva y dosificadores, que el polvo no tenga el flujo adecuado y provoque que se desperdicie una buena parte de la formulación, lo cual nos acarrea problemas en el costo del producto.

El contenido en sí queda reducido a un número muy limitado de aditivos, lo cual permite controlar bien las posibilidades de problemas de incompatibilidad. Como diluentes principales se emplean: lactosa, almidón de maíz seco, sacarosa en polvo, manitol urea, caolín, etc.; como lubricantes se emplean estearatos alcalino terreos o de aluminio, talco, aerosil, etc. como aglutinantes se pueden emplear etil celulosa, avicel y en ocasiones parafina líquida. Cuando en una formulación aparece una sustancia hidrófoba, para no perjudicar las cualidades de las cápsulas al ser de rápida desintegración, se agregan humectantes adecuados tales como lauril sulfonatos, compuestos de amonio cuaternario, dioctilsulfosuccinato de sodio, polisorbato 80, etc.. Cuando se utilicen aditivos es necesario asegurar que no afecten la estabilidad, velocidad de disolución, biodisponibilidad, que no presenten incompatibilidades entre los componentes de la fórmula y provoquen interferencias en los análisis.

Los controles de calidad en proceso o producto terminado que se hacen a cápsulas son inspección de defectos de presentación o de forma aparente, uniformidad, dimensión promedio de la cápsula cerrada, cerrado correcto, se comprobará el olor no debe ser anómalo; los más importantes son variación de peso,

uniformidad de contenido, identificación y cuantificación de él o los ingredientes activos y los contaminantes más probables incluyendo productos de degradación. Se determina también el contenido de agua, el tiempo de desintegración y disolución, finalmente se deben hacer pruebas de estabilidad en condiciones normales y anómalas de almacenamiento. (2)

1.2.1 PRUEBA DE DESINTEGRACION.

Esta prueba es para determinar los límites de desintegración de tabletas o cápsulas de acuerdo a sus monografías individuales. No es aplicable para tabletas o cápsulas de liberación controlada, ni para masticables.

La prueba se verifica utilizando un mínimo de seis cápsulas, cuyo diámetro sea inferior a 15mm. El tiempo de desintegración no implica la disolución completa de la forma farmacéutica o aún de sus principios activos, sino que se define como el tiempo necesario para que las tabletas o cápsulas muestra se desintegren y quede sobre la malla del aparato de prueba un residuo en forma de masa suave y sin núcleo palpablemente duro.(3)

1.2.2 PRUEBA DE DISOLUCION.

Esta prueba se basa en la determinación cuantitativa del principio activo, que se encuentra en solución después de un determinado tiempo de agitación de la forma farmacéutica en un

medio de disolución, según la monografía individual. Se requiere de otras técnicas para evaluar medicamentos de liberación controlada y de capa entérica.

Las principales variables a controlar de un equipo de disolución son: Excentricidad de canastilla o paletas, vibración, alineamiento del aparato, centrado de las paletas o canastilla, velocidad de agitación, temperatura del medio y la posición para tomar la muestra.(3)

1.2.2.1 APARATO 1.

En este método se usa un vaso de disolución con una capacidad nominal de 1000 ml, de paredes lisas y fondo redondo, una canastilla para colocar la muestra a ensayar. Las paredes y el fondo del canasto están constituidos por una malla de acero inoxidable, si la monografía no indica otra cosa la malla es No. 40. Por su parte superior esta unido a un vástago de acero inoxidable conectado a un motor que puede imprimirle velocidades que fluctúan entre 25 y 200 rpm. La canastilla con la muestra se sumerge en el centro de la masa líquida, que constituye el medio de disolución, hasta una profundidad tal que quede situado a 2.5 cm del fondo del vaso.(3)

1.2.2.2 APARATO 2.

Se emplea el mismo equipo que en el método 1, excepto que en vez del canastilla se emplea una paleta de 3 a 5 mm de espesor y de 83 mm de diámetro, recubierta de un polímero fluorocarbonado. Esta paleta se sumerge en el líquido de

disolución de modo que su borde inferior quede a una distancia de 2.5 cm del fondo del vaso, se acciona el aparato a la velocidad indicada y enseguida se adiciona la muestra. En la TABLA No. 1 se hacen algunas comparaciones de ambos métodos. (3)

1.2.2.3 MEDIOS DE DISOLUCION.

Si se considera que la disolución de una forma farmacéutica sólida se realiza preferentemente en la cavidad del estómago, el medio de disolución más adecuado sería el jugo gástrico, desde luego este fluido es difícil de obtener en cantidad suficiente para los estudios y controles de disolución de un medicamento.

Si el medio de disolución no se menciona en la monografía individual, se recomienda el uso de buffers en medio acuoso . En cuanto al volumen del medio va a depender de la solubilidad del fármaco que puede oscilar de 500 a 1000 ml, aunque normalmente se utilizan 900 ml, del medio de disolución. (4) (2)

TABLA No. 1. Comparación entre el Aparato 1 y Aparato 2

CRITERIOS	APARATO 1	APARATO 2
ADAPTACION A SISTEMAS AUTOMATICOS	SE ADAPTA A EQUIPOS SEMIAUTOMATICOS DE MUESTREO PERO DIFICIL DE APLICAR A SISTEMAS COMPLETAMENTE AUTOMATICOS, PORQUE LA TECNOLOGIA DE DOSIS UNICAS NO SE PRESENTA A ESTOS SISTEMAS (SIN REEMPLAZO).	SE ADAPTA TAMBIEN A EQUIPOS SEMIAUTOMATICOS Y AUTOMATICOS.
F.F. NO DESINTEGRABLE	FUNCIONA MEJOR POR ALGUNAS LIMITACIONES DE LA F.F. TENIENDO FLUJO CONSTANTE.	DEPENDE SOBRE TODO DE LA GRAVEDAD ESPECIFICA Y PRECISIÓN EN EL ALINEAMIENTO IGUAL QUE EL APARATO 1.
F.F. DESINTEGRABLE.	DEPENDE DE LA SEGRIGACION DEL REMANENTE SOBRE LA MALLA.	SUPERIOR GEOMETRICAMENTE SE CONTROLA CUIDADOSAMENTE, PRODUCIENDO UN FLUJO LAMINAR.
DIFICULTAD PARA DISPERSAR EL P.A.	DA PROBLEMAS	ES MINIMA
PRESENCIA DE GRUPOS	RESULTA INADECUADO	ES MINIMA
PRESENCIA DE GAS DISUELTO EN EL MEDIO.	PUEDE SER INADECUADO PORQUE SE OBSTRUYE LA VISIBILIDAD.	NO AFECTA NOTABLEMENTE.
ALINEAMIENTO VERTICAL Y CENTRADO.	MEHOS SENSIBLE QUE APARATO 2.	MAS SENSIBLE QUE APARATO 1.
F.F. FLOTANTES.	RESULTA LA MEJOR OPCION.	DIFICIL DE MANIPULAR

Recomendaciones especiales:

* Si el medio de disolución es una solución reguladora, ajustarla a ± 0.05 unidades del pH especificado en la monografía correspondiente.

* Es importante desgasificar el medio de disolución, porque el aire disuelto produce pequeñas burbujas que pueden afectar de diferentes maneras :

- Evitando que el fármaco se encuentre en contacto directo con el medio de disolución.
- Impidiendo observación visual.
- Alterando el pH del medio (cuando es agua).
- Se altera la porosidad de la malla (canastillo).
- Alterando los procesos de desintegración y de agregación al reducirse el área superficial.
- Provocando la agregación de partículas.

* Generalmente el medio de disolución deberá estar constituido por un sistema acuoso.

* Cuando la solubilidad del fármaco sea muy baja, se puede utilizar un solvente orgánico en una proporción no mayor al 10 por ciento. (4)

1.3 ACIDO PIPEMIDICO.

El ácido pipemídico es un antimicrobiano urinario sintético derivado del ácido etil-8-oxo-5-dihidro-5,8-pirido-(2,3-d)-pirimidino-6-carboxílico, se sintetizó en Francia en agosto de 1974 (patente 7227876). Su principal indicación es en el tratamiento de infecciones urinarias de cualquier tipo, donde posee la ventaja de su potente acción bactericida sobre gramnegativos y presenta muy baja tasa de resistencia durante su administración. (6)

Propiedades fisicoquímicas :

Acido pipemídico. 8-Etil-5,8-dihidro-5-oxo-2-(1-piperazinil)pirido (2,3-d)-pirimidina-6-ácido carboxílico.

$C_{14}H_{17}N_5O_3$ Fórmula condensada P.M.303.33 g/mol anh.

C 55.43%, H 5.65%, N 23.09%, O 15.83%.

$C_{17}H_{23}N_5O_6$ Fórmula condensada P.M.357.38 g/mol.3H₂O.

C 47.05%, H 6.49%, N 19.60%, O 26.78%.

Su estructura química se muestra en la Fig. No. 2.

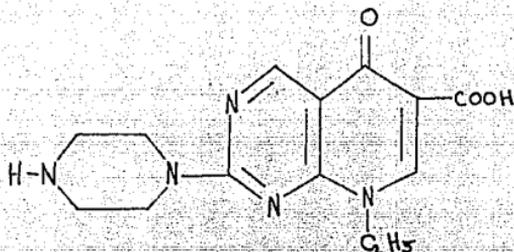


Fig. No. 2. Estructura química del ácido pipemídico.

Descripción :

Cristales o polvo amarillo claro, inoloro , de sabor amargo, higroscópico, se vuelve más amarillo en contacto con la luz. Soluble en soluciones ácidas o alcalinas, ligeramente soluble en cloroformo (0.5%), metanol (0.4%), muy ligeramente soluble en agua, prácticamente insoluble en éter y benceno . Punto de fusión con descomposición 260°C. (5)

1.3.1 FARMACOLOGIA Y FARMACOCINETICA.

El ácido pipemídico es una estructura relacionada con los ácidos piromídico y nalidíxico (presentados en la Fig. No. 3) aunque presenta algunas características diferentes, como su actividad in vitro frente a P. aeruginosa y de bacterias que son resistentes al piromídico y nalidíxico. El ácido pipemídico actúa inhibiendo la síntesis del ADN bacteriano.

Tiene buena distribución en los órganos y tejidos, es estable a la inactivación metabólica. Prácticamente no es

metabolizado en el organismo, lo que permite recuperar en orina una fracción muy alta del fármaco activo administrado a diferencia de lo que acontece con otros fármacos urinarios del grupo de las quinolonas.

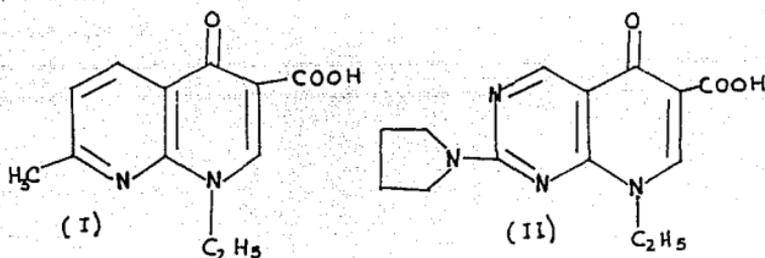


Fig. No. 3. Estructura química del ácido pipemídico (I) y el ácido nalidixico (II)

Indicaciones del ácido pipemídico:

*Para infecciones urinarias no complicadas como; Cistitis aguda , cistouretritis, tríginitis y pielonéfritis aguda.

*Para infecciones complicadas como; Pielonéfritis crónica aislada o asociada a auropatías, infección urinaria secundaria o malformación urológica, vejiga neurógena, tumores en vías urinarias e infección urinaria secundaria a adenoma de próstata.

Como tratamiento preventivo o curativo de las infecciones urinarias que acontecen después de sondaje o cirugía genitourinaria.

Contraindicaciones y reacciones secundarias : Hipersensibilidad al fármaco ; en 325 pacientes tratados con este medicamento la incidencia total de efectos secundarios fué en todos los casos menor al 1% con las siguientes manifestaciones ; prúrigo , gastralgias , náuseas , vómito y diarrea. En ninguno de los casos se suspendió el tratamiento . (6) (10)

Toxicidad : Es muy baja la DL50 en ratón es de 4000 mg/Kg por vía oral , 1000 mg/Kg intraperitoneal y de 50 mg/Kg por vía intravenosa . (5)

El ácido pipemídico presenta buena absorción oral y también parenteral , se distribuye en la mayoría de los órganos en concentraciones comparables a las plasmáticas , sus concentraciones en bilis y orina son muy superiores a las encontradas en plasma. Después de una administración oral la disponibilidad del fármaco puede ser descrito por un modelo de 1 compartimiento , determinandose una biodisponibilidad del 93 %.

Cuando se ha ingerido una tableta de 100 mg , el 13 % se une a proteínas plasmáticas , elevando en poco tiempo sus niveles en sangre. La excreción del fármaco en saliva es insignificante, en la proporción saliva/suero se obtiene alrededor de 0.32 unidades en forma estable . Después de la segunda administración al día de tabletas de 500 mg se encontraron niveles de 4.3 mcg/ml en suero en un tiempo de 1.2 horas . El volumen de distribución aparentemente es de 1.9 L/Kg y la eliminación del fármaco comienza a las 3.4 horas.

El ácido pipemídico prácticamente no es metabolizado en el organismo, lo que permite recuperar en orina una fracción

muy alta en fármaco activo. El aclaramiento renal es de 4.3 ml/min/Kg y el aclaramiento total es de 6.3 ml/min/Kg. En orina los niveles mínimos encontrados al término de un tratamiento es de 100 mcg/ml en dosis únicas de 400 mg, se encontraron niveles en suero de 0 - 4 mcg/ml y en orina de 0 - 800 mcg/ml. (7,8,9,)

1.3.2 ENFERMEDADES GENITOURINARIAS.

El aparato urinario puede estar infectado por microorganismos muy diversos, pero con muchos los gérmenes más frecuentes pertenecen al grupo coliforme de las bacterias gramnegativas, siendo Escherichia coli la más común. en caso de infección por otros microorganismos, la regla que existan antecedentes de introducción de una sonda o de algún otro instrumento en vías urinarias.

Por ejemplo es raro observar infecciones urinarias por Proteus sp y Pseudomonas sp si no existe dicho antecedente. Los microorganismos del grupo Klebsiella-Enterobacter, sin ser raros tampoco resultan frecuentes en casos de infecciones no complicadas. Son más bien raras las infecciones urinarias por estafilococos, aunque suelen afectar sobretodo a pacientes diabéticos o cuando existen cálculos en riñón o vejiga.

Los patógenos corrientes son moradores ordinarios del intestino grueso. En la mayoría de los casos llegan a la vejiga por la uretra, en circunstancias normales la orina de la vejiga es estéril y tanto en hombres como animales se elimina rápidamente de la cavidad vesical grandes cantidades de bacterias cuando son colocadas en ella. En el caso de

infección urinaria esta se acentúa más debido al reflujo vesicouretral ya que se trata del reflujo de orina de la vejiga hacia arriba, a los uréteres y a veces hasta llegar a la pelvis renal o parénquima del riñón. El fenómeno se presenta durante la micción o cuando aumenta la presión dentro de la vejiga.

Encuestas recientes en poblaciones no hospitalarias se demostró que las infecciones urinarias existen en el 1 al 4 por ciento de las mujeres desde la infancia hasta la edad gestacional, este porcentaje aumenta del 2 al 10 por ciento, en los hombres las infecciones urinarias son raras por abajo de los cincuenta años y aún en grupos de más edad son notablemente menos comunes que en las mujeres. (11)

1.3.2.1 INFECCIONES MAS COMUNES

Las infecciones más frecuentes ocurren en la región túbulo intersticial y entre ellas se encuentran las siguientes:

Pielonéfritis definida como la inflamación combinada del parénquima, los cálices renales y la pelvis renal, se manifiesta de dos formas; aguda que es una consecuencia invariable de infección bacteriana del riñón. El desarrollo de la pielonéfritis aguda ascendente depende de cuatro factores, una fuente de microorganismos patógenos, la infección de la orina, el reflujo de la orina infectada desde los uréteres hacia la pelvis y cálices renales y el ingreso de bacterias a través de las papilas hacia el interior del parénquima renal. (11)

Resulta normal que la orina sea estéril, condición que

refleja la ausencia de bacterias en vías urinarias. Sin embargo, la porción distal de la uretra comúnmente esta colonizada por microorganismos comensales que no representan amenaza de infección. Los factores que modifican la flora bacteriana no han sido aclarados por completo, pero pueden incluir mala higiene, efectos hormonales y predisposición genética. Además la uretra femenina carece de la acción antibacteriana de las secreciones próstáticas.

Los síntomas de la pielonéfritis aguda generalmente se desarrollan muy rápido, en un período de pocas horas o de uno a dos días. Las características son dolor intenso de una o ambas regiones lumbares y fiebre que puede ser alta de 38 a 39°C, frecuentemente con escalofríos. Puede haber nauseas, vómito y diarrea o en ocasiones estreñimiento. También son frecuentes la disuria y poliuria.

Pielonéfritis crónica es una enfermedad cuya patógenia es discutible, podría ser causada por una infección crónica con obstrucción o sin ella. Es un trastorno túbulointersticial en el que se observa un proceso cicatrizal grosero irregular y a menudo asimétrico juntamente con deformación de cálices y del parénquima suprayacente. A veces progresa hacia el llamado riñón terminal, es decir un riñón retraído y fibrotico insuficiente para mantener la función renal. En efecto casi el 15% de pacientes derivados para efectuar diálisis o trasplantes renales padecen pielonéfritis crónica.

Cistitis es el nombre aceptado por muchos médicos a la infección de las vías urinarias con los siguientes signos

locales patognomónicos; frecuencia y urgencia de orinar, dolor de tipo ardoroso en la uretra durante e inmediatamente después de orinar. Las manifestaciones sistémicas prominentes de la infección son fiebre por arriba de los 38.5°C dolor muscular, nauseas, vómito y postración. Aunque no haya manifestaciones generales de infección en los pacientes con cistitis no suele ser posible estar seguros de que la infección se encuentra limitada al área de la vejiga.

Vejiga neurógena. Una interferencia en la inervación de la vejiga, como sucede en traumatismos de la médula espinal, en la tabes dorsal, en la esclerosis múltiple, etc., se acompaña fácilmente de infección del conducto urinario. La infección se puede iniciar con el uso de sondas para canalizar la vejiga y puede favorecerse con el estancamiento prolongado de la orina en la vejiga. Los factores adicionales que frecuentemente actúan en estos pacientes son la desmineralización de los huesos por la inmovilización que causa hipercaluria, formación cálculos y uropatía obstructiva. (11)

1.4 VALIDACION DE METODOS ANALITICOS

La validación de un método analítico es parte fundamental del desarrollo de una nueva formulación y de la técnica de análisis de Control de Calidad de una forma farmacéutica. Se define como el proceso por el cual queda establecido, por estudios de laboratorio, que la capacidad del método satisface los requerimientos para las aplicaciones analíticas deseadas.

En el proceso de validación, lo que se valida son instrumentos, reactivos y analistas. Para realizar esta labor, es necesario elegir un método de análisis adecuado y una forma de realizarlo es la siguiente:

1. Técnica. Realizar una remembranza de la técnica que se va a probar, cuál es su fundamento y que tan confiable resulta. (espectroscopia, CLAR, etc.)

2. Método. Esta parte se refiere a la adaptabilidad del método para modificarse según las necesidades que se tengan. (implementar un método).

3. Procedimiento. Consiste en detallar la utilidad del método y todas las operaciones necesarias para desarrollarlo.

4. Protocolo. Es en donde se describe la técnica, resultados y se realiza la discusión si es que cumplieron con los objetivos. (12)

Para iniciar la validación de un método analítico se requiere evaluar muy bien cuales son nuestras necesidades y los recursos con que contamos para lograr nuestro objetivo, en la TABLA No. 2 se muestran algunos aspectos fundamentales.

1.4.1 PARAMETROS ANALITICOS PARA VALIDAR

La mecánica de la validación se basa en parámetros analíticos, que evalúan si el método funciona. Enseguida se definen cada uno de ellos:

Precisión: 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.

La precisión es una medida del grado de reproducibilidad y/o repetibilidad del método analítico bajo condiciones normales de operación.

Repetibilidad: Es la precisión de un método analítico expresado como la concordancia obtenida entre determinaciones independientes realizadas por un sólo analista, usando mismos aparatos y técnicas.

Reproducibilidad: Es la precisión de un método analítico expresada como la concordancia entre determinaciones independientes realizadas por diferentes analistas, en diferentes laboratorios y/o en el mismo, utilizando el mismo y/o equipos diferentes.

Exactitud: 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 ha adicionado cantidades conocidas de la sustancia.

Límite de detección: Es la mínima concentración de una

sustancia en una muestra la cual puede ser detectada, pero no necesariamente cuantificada, bajo las condiciones de operación establecida. El límite de detección esta expresado algunas veces por el análisis que se realice (porcentaje, partes por millón).

Límite de cuantificación: Es la menor concentración de la sustancia de una muestra que puede ser determinada con precisión y exactitud aceptable bajo las mismas condiciones de operaciones establecidas. El límite de cuantificación esta dado en unidades de porcentaje, partes por millón, dependiendo del análisis realizado a la muestra.

Especificidad: Es la medida del grado de interferencia (o ausencia de), en el análisis de mezclas complejas. 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. La especificidad esta expresada por la variación de resultados obtenidos en el análisis de una muestra que puede contener impurezas, productos de degradación, algunos compuestos químicos o componentes del placebo. La comparación se realiza adicionando estos componentes a la muestra.

Linealidad: 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 rango determinado.

Rango: El rango de un método analítico es el intervalo

entre los niveles superior e inferior de la sustancia (con -
centración máxima y mínima que es detectada por el método aná-
litico), incluyendo estos niveles; el cual se ha demostrado
que es preciso, exacto y lineal utilizando el método descrito.

Tolerancia de un método analítico es el grado de repro-
ducibilidad de los resultados analíticos obtenidos por el aná-
lisis de la muestra bajo modificaciones de las condiciones
normales de operación, tales como diferentes temperaturas, lotes
de reactivos, columnas, sistema de elución, tipos de empaque,
condiciones ambientales, etc..

Estabilidad de la muestra. Es donde se indica en que con-
diciones se debe manejar la muestra, ej. refrigeración, tempe-
ratura ambiente, protegida de la luz, efectuar lecturas a las
12, 24, o 48 horas, hacerlo inmediatamente, etc.. (3)(12)(13)

TABLA No. 2. Datos elementales para evaluar la validación de Métodos Analíticos. (3)

PRUEBA ANALITICA	CATEGORIA I	CATEGORIA II	CATEGORIA III	
		CUANTITATIVO	PRAS.	LIMITE
PRECISION	*	*		*
EXACTITUD	*	*	o	o
LIM. DETECCION			*	o
LIM. CUANTIFICACION		*		o
SELECTIVIDAD	*	*	*	o
RANGO	*	*	o	*
LINEARIDAD	*	*		o
TOLERANCIA	*	*	*	*

o Puede ser requerido dependiendo de la naturaleza del análisis.

Categoría I. Método analítico para materias primas y conservadores.

Categoría II. Métodos analíticos para la determinación de impurezas. Análisis cuantitativo y pruebas límite (cloruros, sulfatos y metales pesados).

Categoría III. Métodos analíticos o medidas de algunas especificaciones (disolución, liberación del fármaco).

2. PLANTEAMIENTO EL PROBLEMA.

Las enfermedades genitourinarias tienen un alto porcentaje de incidencia en México, sobre todo en la población femenina. El aparato genitourinario puede ser infectado por microorganismos muy diversos, pero los gérmenes más frecuentes pertenecen al grupo coliforme de las bacterias gramnegativas, siendo Escherichia coli la más común.

En la constante búsqueda de la Secretaria de Salud por mejorar el Cuadro Básico de Medicamentos, incluyó el 18 de julio de 1988 el ácido pipemídico tabletas de 400 mg. por haber demostrado mayor eficacia y menos efectos adversos que el excluido ácido nalidíxico.

Actualmente el Cuadro Básico de Medicamentos consta de los siguientes medicamentos para prevenir o curar estas enfermedades:

Del grupo 13.02

- * Nitrofurantoina caps. 100mg.
- * Sulfisoxazol tabs. 500 mg.
- * Trimetoprima con sulfametoxazol tabs.
- * Acido pipemídico tabs. 400 mg.

El ácido pipemídico presenta varias ventajas por ejemplo; no necesita de otros fármacos para elevar su efectividad, algunos otros medicamentos si requieren de ayuda y se emplean conjuntamente, unos de ellos son fenazopiridina, mandetato o hipuriato de metanamina. El ácido pipemídico tiene acción bactericida contra más del 90% de las cepas de E. coli, Proteus, Staphylococcus, Klebsiella y las restantes enterobacterias que provocan infecciones genitourinarias. Otra ventaja es que sus efectos

colaterales son mínimos. (9) (5)

El ácido pipemídico tiene un sabor muy desagradable y las tabletas no lo evitan, aún y cuando la ingesta sea rápida. En cambio con un estudio de preformulación para cápsulas el paciente no percibirá su sabor, su ingesta es más sencilla además de que su presentación es más agradable a la vista. Así el consumidor tendrá otra opción para este fármaco.

3. OBJETIVOS

- 1. Establecer las pruebas físicas y químicas necesarias para el Estudio de preformulación del ácido pipemídico cápsulas 400 mg.**
- 2. A través de los resultados en estudios de compatibilidad acelerada para el principio activo y características de flujo, elegir los excipientes adecuados para la formulación.**
- 3. Determinar las condiciones óptimas de proceso durante las pruebas en lotes piloto.**
- 4. Validar un método analítico para la cuantificación del fármaco en la forma farmacéutica para Control de Calidad.**

4. HIPOTESIS

Por medio de pruebas de estabilidad acelerada del ácido pipemídico sólo y con mezclas de excipientes, además de sus características de flujo. Esperamos resultados satisfactorios para obtener una formulación adecuada, que cumpla con los requerimientos fisicoquímicos de la forma farmacéutica.

5. MATERIAL, REACTIVOS Y EQUIPO

Enseguida se enlistan los materiales empleados:

Frascos ampúla de 10 ml.

Tapones de hule.

Papel aluminio.

Placas cromatográficas con Sílica gel H.F.254.

Cámara de elución.

Capilares.

Cámara de luz blanca con foco de 40 wts.

Cámara de luz U.V. con lámpara 8 w G8T5 GL-8.

Espatúla.

Embudo de vidrio para polvos.

Soporte universal.

Anillo de fierro.

Regla de 30 cm.

Papel milimétrico.

Probeta de 100 ml.

Matraces aforados de 100 ml.

Matraces aforados de 200 ml.

Pipetas volumétricas de 1 ml.

Piseta de 500 ml.

Vasos de precipitados de 250 ml.

Vasos de precipitados de 500 ml.

Agitadores.

Lista de reactivos ; Disolventes Beckman grado reactivo.

Benceno.

Hexano.

Metanol.

Acetato de etilo.

Píridina.

Acetona.

Acido fórmico.
Acido acético glacial.
peróxido de hidrógeno
Acido clorhídrico.
Buffer pH 8.6.
Reactivos sólidos Beckman grado reactivo.
Hidróxido de sodio.
Cloruro de amonio.
Permanganato de potasio.

Lista de excipientes grado U.S.P.

1. Lactosa.
2. AC-Disol.
3. Almidón de maíz.
4. Polivinilpirrolidona.
5. Etil celulosa.
6. Estearato de magnesio.
7. Avicel pH 101 .
8. Talco.

Equipo empleado:

Estufas de estabilidad de 37 y 60°C.
Termohigrómetro HAAR-SYNTH hygro.
Mezclador en V de 5 Kg y 30 giros por minuto.
Balanza analítica Mettler type H.6 cap. 160 g.
Tamices de malla 12,40,60,120 y 200.
Encapsuladora Zanassi.
Disolutor Elecsa de 25 a 250 rpm.
Desintegrador Kinet.
Frágilizador Elecsa ESM-SA. Mod. FE 30A.
Potenciómetro Beckman 45 Phmeter.

Espectrofotómetro Beckman DU 65.
Parrilla de agitación y calentamiento.
Crónometro.

Se trabajo con ácido pipemídico trihidratado y ácido
pipemídico anhídrico compactado.

6. METODO

Lo primero que se realizó en la parte experimental de este trabajo fué realizar ensayos de elución, para determinar el eluyente o mezcla de eluyentes que presentan un desplazamiento apropiado del ácido pipemídico y así tener un método de análisis rápido y sencillo para verificar la estabilidad y compatibilidad del fármaco. En el DIAGRAMA No. 1 se describe el procedimiento seguido.

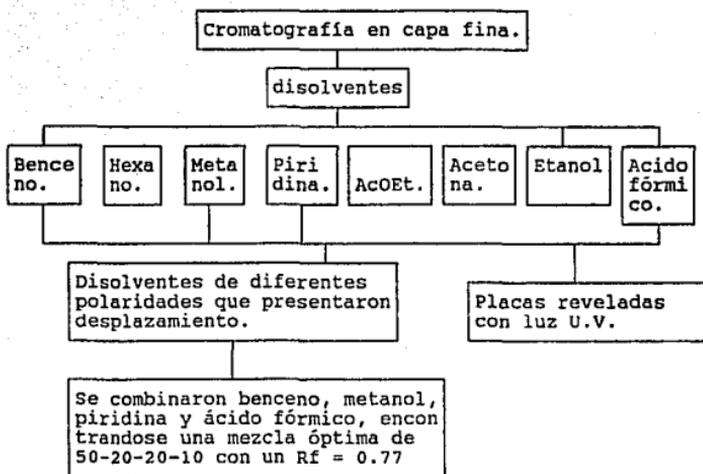


Diagrama No. 1.

Ensayos de elución con diferentes disolventes para encontrar un desplazamiento apropiado del ácido pipemídico.

En la etapa de preformulación se prepararon muestras del ácido pipemídico sólo y con excipientes en proporción (1:1). Se sometieron a condiciones de estabilidad acelerada realizando observaciones organolepticas cada semana hasta completar 30 días.

Otro parámetro a evaluar fueron las propiedades reológicas que presenta el fármaco con cada uno de los excipientes a probar, en particular ángulo de reposo, velocidad de flujo, densidad aparente y verdadera.

Ángulo de reposo y velocidad de flujo ; se determinan con los siguientes materiales un embudo para polvos, soporte universal, anillo de fierro, papel milimétrico, regla, cronómetro y balanza. En la Fig. No. 4. se muestra como se acomodan los materiales. (15)



Fig. No.4. Esquema del acomodo de materiales para evaluar ángulo de reposo y velocidad de flujo.

Midiendo la altura y la base obtenida del desplazamiento del polvo y con la fórmula:

$$\text{ángulo de reposo} = \text{Arc tang} \frac{\text{base}}{\text{altura}}$$

La velocidad de flujo se cuantifica con la fórmula:

$$\text{Vel. flujo} = \frac{\text{Masa}}{\text{tiempo}}$$

donde Masa esta dada por el peso del polvo empleado en la prueba y el tiempo son los segundos que tarda en caer el polvo.

Densidad aparente y densidad verdadera. Se realizo con una probeta de 100 ml, espatula y balanza, la prueba consiste en llenar a volumen la probeta, enseguida se golpea la

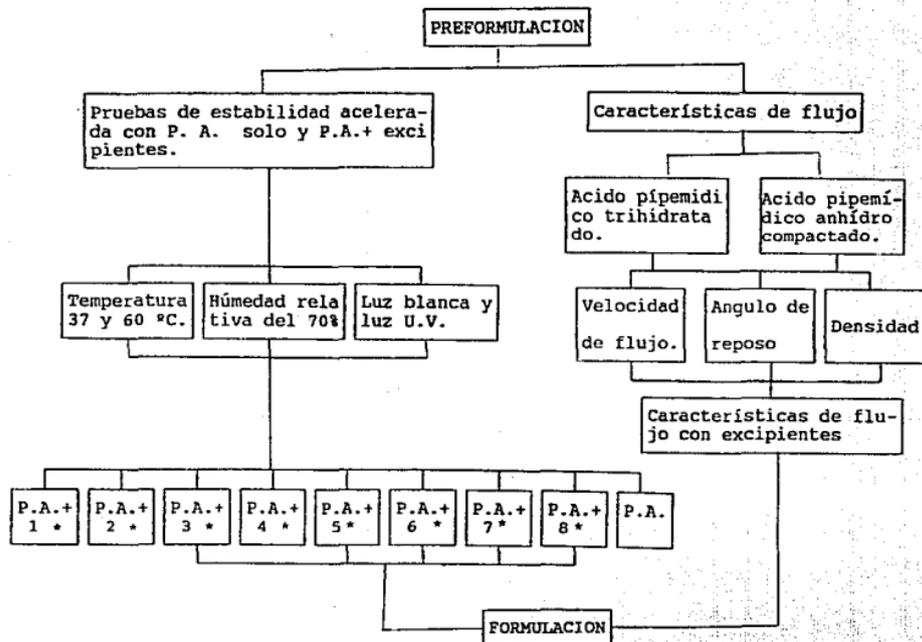


DIAGRAMA No. 2.

Procedimiento efectuado durante la preformulación de ácido pipemídico caps. 400 mg.

* El número de excipiente corresponde al progresivo empleado en la lista de materiales.

probeta sobre la superficie y se toma la lectura del desplazamiento del polvo, posteriormente se pesa el mismo y se procede a calcular las densidades :

Densidad aparente = $\frac{\text{Masa}}{\text{volumen}}$ en este caso el volumen son 100 ml.

Densidad verdadera = $\frac{\text{Masa}}{\text{volumen}}$ en este caso se toma la lectura de volumen después de golpear la probeta.

En el DIAGRAMA No. 2 se muestra el procedimiento efectuado en la etapa de preformulación.

Los ensayos de formulación se realizaron con dos lotes piloto en uno empleando ácido pipemídico trihidratado y en el otro ácido pipemídico anhídrico compactado. En el primer caso la formulación no paso los controles finales de proceso, específicamente variación de peso y uniformidad de contenido. Con el segundo lote piloto se obtuvieron buenos resultados. En el DIAGRAMA No. 3 se muestra el procedimiento seguido en la formulación.

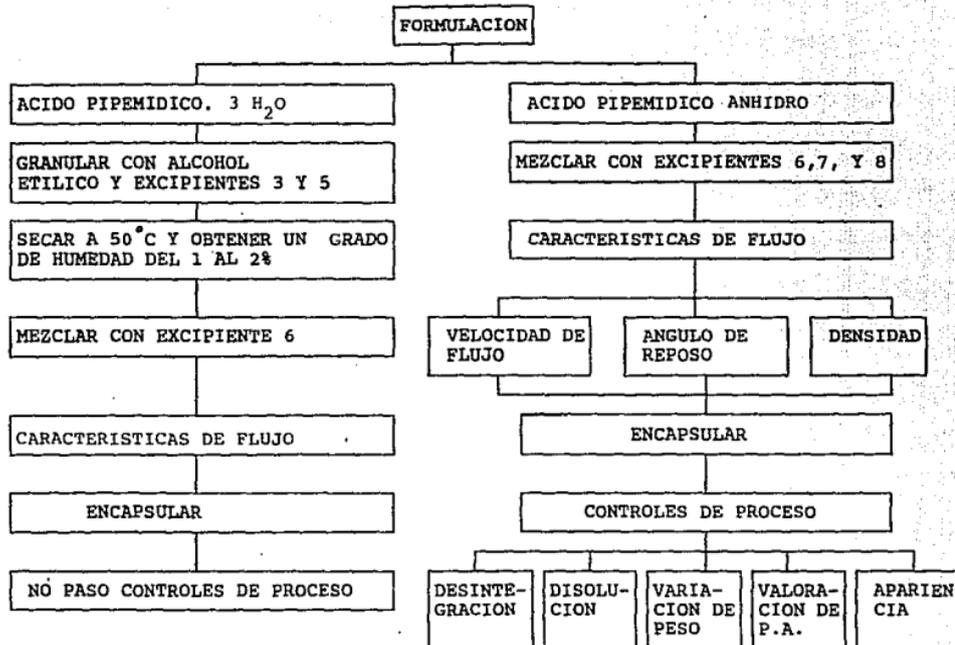


DIAGRAMA No. 3
 Procedimiento efectuado durante la formulación de
 ácido pipemidico cápsulas

Para la validación del método espectrofotométrico se emplearon dos disolventes ácido acético glacial e hidróxido de sodio 0.1 N, el fármaco se disuelve mucho mejor en medio básico que en medio ácido, en este la agitación tiene que ser más vigorosa. Al realizar las lecturas de muestras se prepara un blanco de ácido acético glacial o hidróxido de sodio 0.1 N al 1%.

Los lineamientos seguidos para la validación del método se efectuaron en el siguiente orden:

Linealidad del sistema. Se efectuó con 100 mg del estándar U.S.P. de ácido pipemídico disuelto en uno de los dos disolventes en un matraz de 100 ml y a partir de esta solución se realizan diferentes diluciones por triplicado para comprobar la linealidad del sistema. Las diluciones abarcan estas concentraciones 1, 3, 5, 8 y 10 mcg/ml.

Linealidad del método. Este parámetro se determinó al realizar pesadas por triplicado que equivalen al 20, 60, 100, 160 y 200% de la concentración empleada en la valoración del fármaco. El placebo empleado es la mezcla de excipientes 6,7y8.

La exactitud. Se evalúa por medio del porciento de recobró obtenido con los resultados de linealidad.

Reproducibilidad. Se realizó con dos analistas que repitieron el método por triplicado en dos días diferentes. En el DIAGRAMA No. 4 se describe el procedimiento seguido.

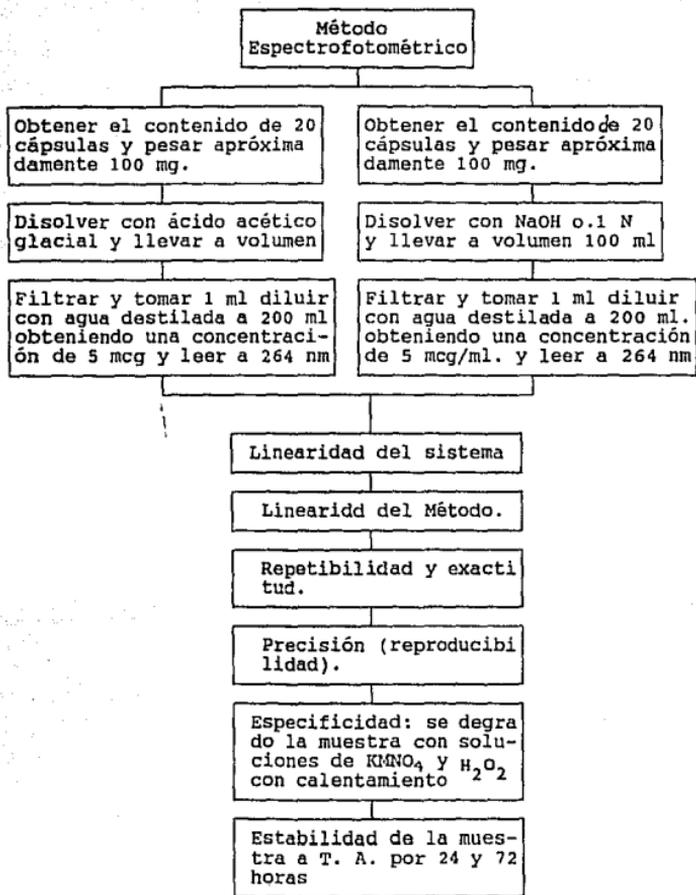


DIAGRAMA No. 4

Descripción del método analítico y procedimiento seguido para su validación.

7. RESULTADOS.

Los resultados obtenidos se muestran en las siguientes tablas y gráficas.

TABLA No. 3. Resultado de las pruebas de estabilidad del ácido pipemídico durante 30 días.

Parámetros Condiciones de prueba	Apariencia Visual	C.C.F.		Valora- ción (%)
		Sil.gel HF 254	Ben-Met-pír Ac.fórmico. 50-20-20-10	
Inicial	Gránulos de color amarillo -- claro, inoloro de sabor amargo no se adhiere a las paredes del frasco.		Rf=0.77	98.90
Control a T. A.	Sin cambios		Rf=0.77	
37°C	Sin cambios		Rf=0.77	
60°C	Sin cambios		Rf=0.77	98.73
Luz blanca	Hay un cambio - de color amarillo a naranjado las otras características no - variaron.		Rf=0.76	98.91
Luz UV	Igual a luz blanca.		Rf=0.77	98.16
Humedad relativa	sin cambios		Rf=0.77	97.86

Discusión. En estos resultados se observan las variantes encontradas con el ácido pipemídico, a diferentes condiciones de prueba, presentando únicamente cambio con las pruebas fotolíticas. El cambio de color se empezó a detectar a las 24 hr y fué aumentando hasta llegar después de 30 días a un color

anaranjado fuerte, tendiendo a café claro. Esto se esperaba ya que en la bibliografía del p.a. lo reportan, el interés de la prueba es saber si el cambio de color era indicador de degradación con la valoración se observa que no fue así. Por lo que el cambio de color sólo influye en la presentación y el material de empaque soluciona el problema.

TABLA No. 4. Resultados de compatibilidad de Acido pípemidico/ excipientes después de 30 días por apariencia visual y por C.C.F. con
silica gel Benceno Metanol - piridina - Ac. fórmico. U.V.
254 HF 50 - 20 - 20 - 10

Muestras en relación 1:1.	Inicial	T.A.	37°C	60°C	luz blanca	luz UV	H.R.70%
1.P.A. + Lactosa.	Polvo amarillo claro e inoloro	Descripción correcta	Descripción correcta	Descripción correcta	Cambio de color. °C	Cambio de color. °C	Descripción correcta. °C
2.P.A.+AC-Disol.	La misma.	Igual. °C	Igual. °C	Igual. °C	Igual. °C	Igual. °C	Igual. °C
3.P.A.+ Almidón.	La misma.	Igual. °C	Igual. °C	Igual. °C	Igual. °C	Igual. °C	Igual. °C
4.P.A.+P.V.P.	La misma.	Igual. °C	Igual. °C	Igual. °C	Igual. °C	Igual. °C	Igual. °C
5.P.A.+Etil cel	La misma.	Igual. °C	Igual. °C	Igual. °C	Igual. °C	Igual. °C	Igual. °C
6.P.A.+Estearato mg.	La misma.	Igual. °C	Igual. °C	Igual. °C	Igual. °C	Igual. °C	Igual. °C
7.P.A.+Avicel pH 101.	La misma.	Igual. °C	Igual. °C	Igual. °C	Igual. °C	Igual. °C	Igual. °C
8.P.A.+Talco.	La misma.	Igual. °C	Igual. °C	Igual. °C	Igual. °C	Igual. °C	Igual. °C

El resultado de la C.C.F se reporta como °C= Compatible I=Incompatible.

Discusión. Los resultados obtenidos en esta prueba no mostraron ninguna interacción
 fármaco/excipiente aún cuando en las muestras expuestas a luz blanca y U.V., Cambiaron de

color no se detectó ninguna evidencia de incompatibilidad en las placas cromatográficas. Analizando esta situación la elección de los excipientes estará determinada por los resultados de las pruebas de flujo.

TABLA No. 5. Pruebas de flujo del ácido pipemídico anhidro compactado con los excipientes propuestos.

Muestras.	Angulo de reposo	Velocidad de flujo.	Densidad aparente	Densidad Verdadera
		g/seg	g/ml	g/ml
1. P.A.+Lactosa 10%	21.307°	16.536	0.676	0.7515
2. P.A.+Ac-Disol 10%	19.937°	14.668	0.646	0.718
3. P.A.+Almidon de maíz. 10%	18.705°	15.873	0.705	0.783
4. P.A.+P.V.P 5%	18.733°	15.994	0.656	0.713
5. P.A.+Etil Celulosa 5%	20.340°	17.963	0.642	0.698
6. P.A.+Estearato de magnesio 1%	27.057°	18.703	0.657	0.723
7. P.A.+Avicel pH 101 10%	31.434°	18.650	0.638	0.709
8. P.A.+Talco 10%	26.493°	16.074	0.647	0.735

Discusión. Las cuatro características de flujo evaluadas nos dan una idea fidedigna del comportamiento del polvo durante el proceso de encapsulado. Como se observa en la tabla las mezclas fluyeron bien, pero se obtuvieron valores más apropiados con estearato de magnesio, avicel pH 101 y talco. (14) . siendo la mezcla de ellos la empleada en la formulación finalmente.

**TABLA No. 6. Formulación propuesta de Acido Pipemidico cápsulas
400 mg.**

Materias primas utilizada	Grado	cada cápsula contiene	Observaciones
Acido pipemídico anhidro compacto.	U.S.P.	400 mg	Principio ac- tivo.
Avicel pH 101.	U.S.P.	10 mg	Desintegrante.
Talco.	U.S.P.	40 mg	Antiadherente.
Estearato de magnesio	U.S.P.	4 mg	Lubricante.
Cápsula de gelatina dura No. 0.		96 mg	Cuerpo blanco, tapa roja.

Peso total = 454 mg/cap.

Resultado de la formulación en proceso:

Porcentaje de finos	4.67%
Angulo de reposo	34.16°
Velocidad de flujo	18.93 g/seg.
Densidad aparente	0.798 g/ml.
Densidad verdadera	0.821 g/ml.

Discusión. Los resultados intermedios de la formulación muestran buenas características de flujo, además que el porcentaje de finos es bajo y no interfiere notablemente en el encapsulado. (14)

TABLA No. 7. Resultado de los análisis realizados a las cápsulas de ácido pipemídico anhidro.

Determinaciones	Especificaciones	Resultados
Descripción.	Cápsula de gelatina dura No. 0 cuerpo blanco tapa roja opaca.	Correcta.
Descripción del polvo.	Granulos de color amarillo claro, inoloro, de sabor amargo.	Correcta.
Identidad.	Verificación por análisis U.V. máximos y mínimos.	Correcta.
Uniformidad de dosis.	95 - 105 %	98.7%
Tiempo de desintegración.	No más de 20 minutos.	14 minutos.
Friabilidad	No más de 0.5 %	0.0%
Pérdida al secado.	No más del 3.0%	0.93%
Disolución.	No menos del 80% en 60 minutos.	83.0%
Variación de peso.	95 - 105 %	98.9%
Ensayo de -- valoración.	95 - 105 %	97.8%

Discusión. En este caso las especificaciones se fijaron en base a la monografía del ácido nalidíxico, por ser muy similar en su estructura química, dado que del ácido pipemídico no existe su monografía en la bibliografía consultada. También en base a las características del ácido pipemídico sobretodo en la prueba de disolución, al tener la cualidad de ser poco soluble.

Como se ve en la TABLA No. 7 las variantes presentadas caen dentro de las especificaciones fijadas y revisando otras monografías de fármacos similares no resultan incoherentes.

Validación. Todos los resultados fueron evaluados en base a las fórmulas descritas en el anexo 4.

TABLA No. 8. Datos en miligramos recuperados y porcentaje de recobro para obtener la linealidad y exactitud del método analítico por espectroscopía U.V. para la validación del método.

Mg. Adicionados. ácido pipemídico	Mg. Recuperados ácido pipemídico	% de recobro. ác. pipemídico
1.0	0.980	98.0
1.0	0.980	98.0
1.0	0.9877	98.77
3.0	2.964	98.80
3.0	3.0015	100.05
3.0	2.9391	97.97
5.0	4.9425	98.85
5.0	4.9801	99.60
5.0	4.9460	98.92
8.0	7.9120	98.90
8.0	7.9120	98.90
8.0	7.9380	99.20
10.0	9.8960	98.96
10.0	10.010	100.01
10.0	9.90	99.0

Discusión. Para la evaluación de la exactitud y linealidad del método, se analizaron por triplicado placebos adicionados del principio activo a diferentes niveles que representan el 20, 60, 100, 160, y 200% de la concentración utilizada en la valoración del principio activo.

TABLA No. 8a. Datos para la curva de validación del estándar de ácido pipemídico por absorción U.V. a 264 nm en hidróxido de sodio 0.1 N (Linealidad del sistema).

Concentración en mcg/ml a partir de solución estandar.	Absorbancias.		
X1= 1.0	Y11 = 0.141	Y12 = 0.142	Y13 = 0.140
X2= 3.0	Y21 = 0.420	Y22 = 0.421	Y23 = 0.419
X3= 5.0	Y31 = 0.705	Y32 = 0.703	Y33 = 0.704
X4= 8.0	Y41 = 1.125	Y42 = 1.127	Y43 = 1.125
X5= 10.0	Y51 = 1.40	Y52 = 1.402	Y53 = 1.399

Desviación estandar = 0.003204 C.V. = 0.2282.

$$r = 0.99998 \quad r^2 = 0.99997$$

Discusión. Los resultados obtenidos en la linealidad del sistema, entran dentro de los límites permitidos para métodos espectrofotométricos que son; C.V.= 1.5%, $r = 0.99$ y $r^2 = 0.98$. según la referencia (17).

Estos resultados favorables nos dan la pauta para continuar la validación del método analítico.

TABLA No. 9. Resultados de la evaluación estadística para la exactitud y linealidad del método por espectroscopia U.V. para ácido pipemídico a 264 nm.

Exactitud.		Linealidad.	
$\bar{X} = 99.37$	$r^2 = 0.99991$	C.V. = 0.6428	
C.V. = 0.6359	Pendiente	Intercepto	
Límite de confianza	$m = 0.9937$	$b = -0.01358$	
98.74 - 99.99	Lím. de confianza	Lím. de confianza	
T cal. = 1.9817	0.9875 - 0.9990	-0.0201 - 0.0070	
T tablas = \pm 2.145.	T cal. = 2.19	T cal = 4.50	
T tablas = 2.650			

Discusión. La evaluación estadística de los resultados para exactitud y linealidad, muestran que el método cumple con estos requisitos teniendo una pendiente de 0.9937, un valor muy acercado a 1 y una ordenada al origen de -0.01358, estos parámetros indican que el método es lineal. En cuanto a la exactitud el método cumple presentando un coeficiente de variación de 0.6359, considerando que para un método espectrofotométrico se acepta hasta un 3% según el criterio de aceptación (16), (17).

TABLA No. 10. Datos obtenidos para la determinación de la reproducibilidad del método analítico.

ANALISTA			
		1	2
D	1	98.75	99.37
		99.00	98.9
I		98.93	100.03
A	2	99.00	97.98
		100.30	99.21
		99.15	100.01

Discusión. Para determinar la variabilidad del método analítico, se analizaron muestras de cápsulas de ácido pipemídico por dos analistas en dos días y por triplicado. Como se ve la variación por analista y día no es muy significativa, donde hay más diferencia es el analista 2 en el segundo día, pero aún así es mínima la variación y el análisis de varianza nos indicara si entra dentro del error del método.

TABLA No. 11. Análisis de Varianza para determinar la reproducibilidad del método analítico propuesto.

Fuente de variación	Grados de libertad.	Suma de cuadrados	Medida de cuadrados.	F.cal	F.tablas
Analista	1	0.01140	0.1140	0.315	38.51
Día	2	0.7238	0.3619	0.7659	6.06
Error	8	3.780	0.4725		

C.V. = 0.6457%

Interpretación

Si $F_{analista}$ es menor que $F_{gla, gld; 0.5}$ el método analítico es reproducible por los analistas.

Si $F_{día}$ es menor que $F_{gld, gle; 0.5}$ el método analítico es reproducible en distintos días. (17)

Discusión.

En esta tabla se muestran los resultados obtenidos en el análisis de varianza para determinar la reproducibilidad del método, por lo observado se concluye que el método analítico es reproducible, no existiendo diferencias significativas entre los analistas, ni entre los días y la variación que presenta caé dentro del error permisible por el método.

*gla (grados de libertad analista)

*gld (grados de libertad día)

TABLA No. 12. Resultados obtenidos en la prueba para evaluar la estabilidad de la muestra.

INICIAL	CONDICION/TIEMPO	
	T.A./24h	T.A./72h
98.73	98.78	97.84
99.00	98.85	98.90
99.27	98.80	98.19

INTERVALO DE CONFIANZA

I.C. 24 h = - 0.7402 A 0.3602

I.C. 72 h = - 1.5851 A 0.20517

La muestra es estable a 24 y 72 h. ya que en el I.C. se incluye el valor de cero. (17)

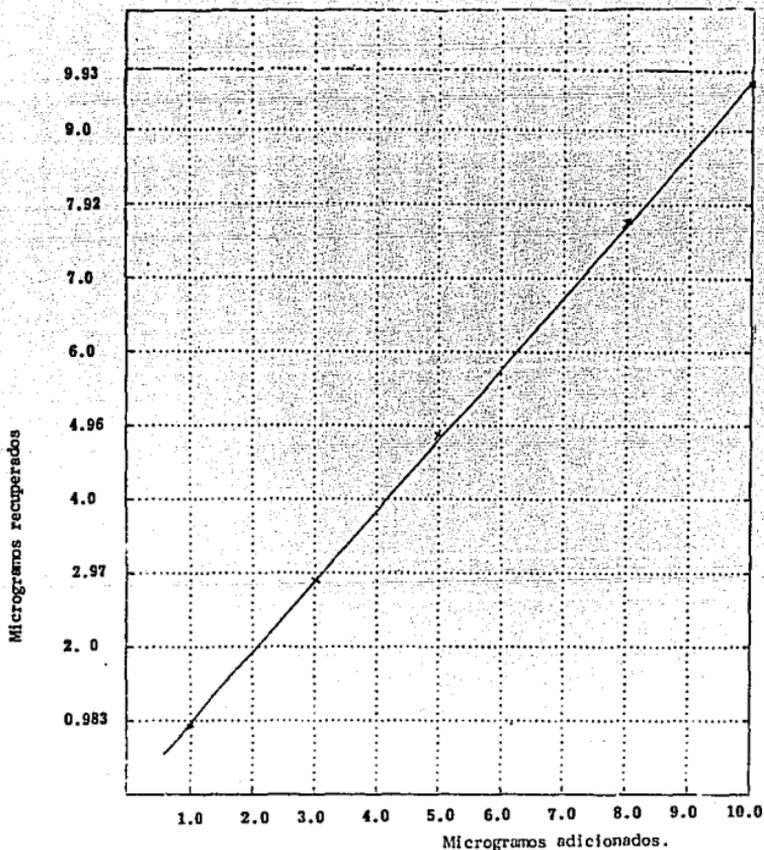
Factor I.

I 24 h = 99.1 I 72 H = 99.29

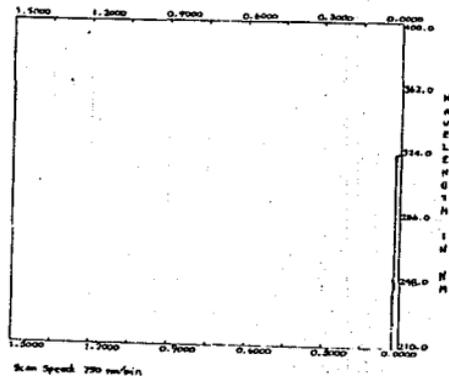
La muestra es estable a 24 y 72 h porque la medida del valor I se encuentra entre 98 - 102. (17)

DISCUSION

Se probó la estabilidad de la muestra lista para efectuar la lectura, después de 24 y 72 h. a temperatura ambiente. Se efectuó el análisis en el tiempo mencionado por triplicado, obteniendo que la muestra es estable después de 24 y 72 h.



Gráfica No.1. Curva de linealidad de ácido pipemídico obtenida con el método espectrofotométrico.

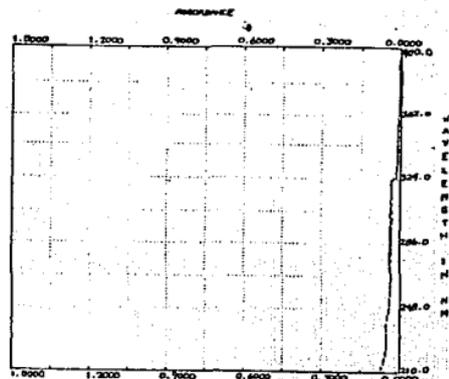


PEAK PICK		POINT PICK	
λ	Abs	λ	Abs
238.0	0.027	235.0	0.027
234.0	0.028	259.0	0.027
230.0	0.026	270.0	0.019
226.0	0.026	275.0	0.020
217.0	0.026	325.0	0.001

Blank
NaOH 0.1 N.

a. Espectro del blanco.

BECKMAN
DU-65 SPECTROPHOTOMETER



PEAK PICK		POINT PICK	
λ	Abs	λ	Abs
278.0	0.040	235.0	0.054
273.0	0.040	239.0	0.052
239.0	0.053	270.0	0.058
234.0	0.055	275.0	0.040
232.0	0.054	325.0	0.015

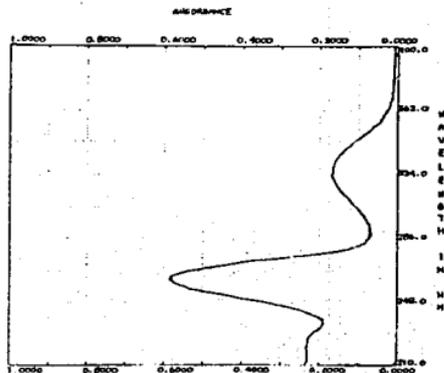
Placebo

b. Espectro del placebo (avicel pH101, talco y estearato de magnesio).

Gráfica No. 2. a. Barrido del blanco (una solución de hidróxido de sodio 0.1 N al 1% con agua destilada). b. Barrido del placebo empleado en la validación.

Discusión. Las absorbancias obtenidas en estas longitudes de onda son mínimas, por lo que no interfieren con la especificidad del método para el ácido pipemídico a la longitud de onda de cuantificación.

BECKMAN
DU-65 SPECTROPHOTOMETER

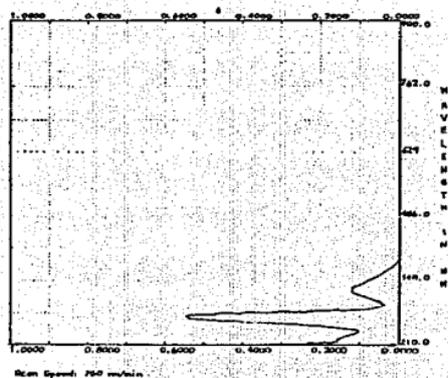


Muestra con $KMnO_4$

Scan Speed: 750 nm/min

PEAK PICK	POINT PICK
λ Abs	λ Abs
324.0 0.168	320.0 0.161
262.0 0.584	322.0 0.164
223.0 0.232	270.0 0.466
219.0 0.233	275.0 0.223
217.0 0.232	239.0 0.197

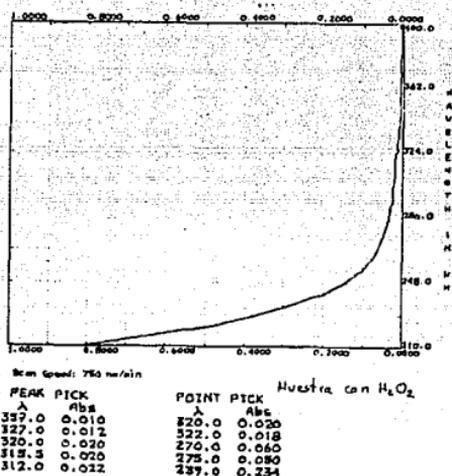
a. Muestra barrida de 210 a 400 nm.



5 mcg/L
1:10
con $KMnO_4$

b. Barrido de la muestra de la muestra de 210 a 900 nm. para verificar la inexistencia de algún producto de degradación.

Gráfica No. 3. Pruebas de estabilidad y especificidad de la muestra sometida a calentamiento con una solución de permanganato de potasio.



Gráfica No. 4. Pruebas de estabilidad y especificidad de la muestra sometida a calentamiento con peróxido de hidrógeno.

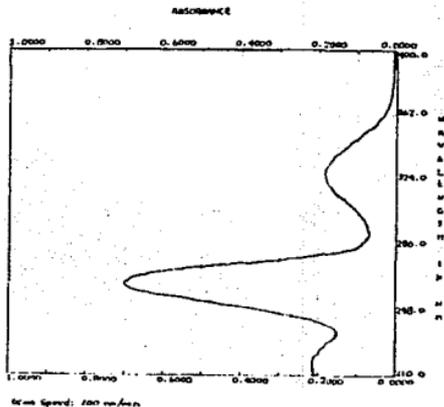
Discusión. Las pruebas de estabilidad no dejaron evidencia de algún producto de degradación que interfiera con la absorbancia del p.a. a 264 nm.

Con permanganato de potasio se observó una disminución de la señal, por lo que se supone la presencia de algún producto de degradación. Se realizó un barrido abarcando más longitudes de onda, pero no se detectó.

La muestra sometida a calentamiento con peróxido de hidrógeno, se degradó completamente y tampoco se detectó un producto de degradación.

Ambos resultados son satisfactorios quedando establecida la especificidad del método analítico.

BECKMAN
DU-66 SPECTROPHOTOMETER

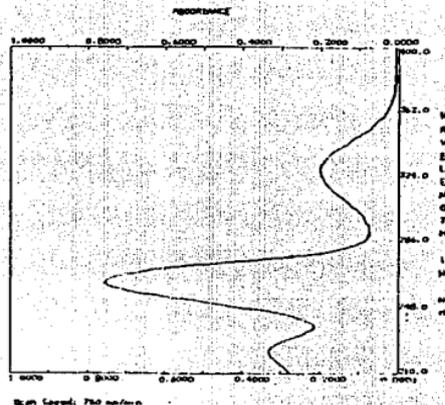


PEAK PICK		POINT PICK	
λ	Abs	λ	Abs
384.0	0.009	320.0	0.169
379.0	0.010	322.0	0.177
327.0	0.184	270.0	0.635
264.0	0.700	275.0	0.451
213.0	0.214	239.0	0.161

Std. Pipemidico (54/14)

a. Espectro del estandar.

BECKMAN
DU-65 SPECTROPHOTOMETER



PEAK PICK		POINT PICK	
λ	Abs	λ	Abs
378.0	0.009	320.0	0.157
365.0	0.010	322.0	0.195
328.0	0.204	270.0	0.658

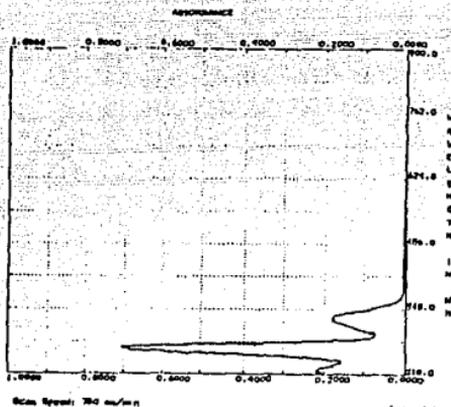
capsulas d. 400

b. Espectro de las cápsulas.

Gráfica No. 5. Espectro del estandar de ácido pipemídico (a) y de una muestra de las cápsulas de ácido pipemídico 400 mg. (b).

Discusión. Los dos espectros son muy semejantes, como se ve se presentan dos máximos uno a 264 nm y el otro a 327 nm, para los cálculos realizados se considero únicamente la absorbancia obtenida a 264 nm, dejando la absorbancia presentada a 327 nm sólo para verificar el espectro.

BECKMAN
DU-68 SPECTROPHOTOMETER



*Ac. Pipemidico
(500 µg/ml)
U.S.P. 12*

Gráfica No. 6. Barrido realizado a unas tabletas de ácido píperídico 400 mg con el método propuesto.

Discusión. Los máximos y mínimos presentados en el espectro no difieren a los obtenidos con nuestra formulación por lo que se concluye que el método-analítico sí es confiable.

8. CONCLUSIONES

1. Las pruebas de estabilidad realizadas al ácido pipemídico demuestran que es un fármaco muy estable , afortunadamente ni con la C.C.F., ni el espectrofotómetro logró detectarse algún producto de degradación o interacciones fármaco/excipiente.
2. Los excipientes empleados en la formulación propuesta son apropiados, según los resultados obtenidos en el lote piloto. Las pruebas de proceso fueron velocidad de flujo, ángulo de reposo, densidad aparente y verdadera, además la formulación no dio problemas de variación de peso al encapsular, que sería lo más crítico. Los resultados analíticos son satisfactorios, aun que no se llegó a valorar la formulación como producto terminado, por problemas internos y por disposiciones de la secretaria de salud.
3. El método que se validó demostró ser específico para el p.a., además de ser lineal, exacto, preciso y reproducible. De los dos disolventes empleados, los resultados fueron similares; sólo se reportó lo obtenido con NaOH 0.1 N porque es más fácil de disolver el fármaco y es más económico .
4. Se cumplió con los objetivos y la hipótesis planteados al inicio de este trabajo.

PROPUESTAS

1.- Probar la estabilidad. de la formulación propuesta, ya como producto terminado.

2.- Determinar su vida de anaquel del producto terminado.

BIBLIOGRAFIA.

1. Remington's Pharmaceutical Sciences. 8 ed. Mack Publishing Company easton, Pennsylvania 18042, 1990. pp. 376,1435,1437 1506.
2. Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos 5a. ed. Secretaría de Salud. México 1988. pp.122-125,128-129,462,959-960.
3. The United State Pharmacopeia Official from january 1, 1990. U.S.P. XXII. Mack Printing Company Easton, P.A. 18042. pp. 1577-1579,1710-1712.
4. Hanson A. William. "Handbook of Dissolution Testing" Pharmaceutical technology publications. U.S.A. 1982. pp. 40-42,76-82.
5. The Merck Index and Enciclopeia of Chemical Drugs and Biological. 11a. ed. Published by Merck & CO., INC Rahway N.J. U.S.A. 1989. pp. 1184 (7227).
6. Drugs of Today. Acido Pipemídico. Vol. XII No.3, 1976. pp. 97-101.
7. Smethurst A.M. and Mann W.C.. Determination by high performace liquid chromatography of pipemidic acid in human serum and urine. J. Chromatogr.Biomed. Appl. 274; 421-427. (May 13) 1983.
8. Klinge E.. Single and multiple dose pharmacokinetics of pipemidic acid in normal human volunteers. Antimicrob. Agents Chemother 26 ; 69-73 (jul) 1984.

9. Fukuhara K. and Matsuky Y.. Simple method for the determination of pipemidic acid in biological fluids by high performance liquid chromatography. J. Chromatogr. Biomed. Appl. 416; 409-413 (may 5) 1987.
10. Cuadro Básico de Medicamentos. Sector Salud 1989. pp. 255-258.
11. Rubin E., Faber L.J.. "Patologia" Editorial Panamericana. México D.F., 1990. pp. 783-787.
12. Taylor K.J.. Validation of analytical methods. Published in Analytical Chemistry, may 1983. 600A-608A, by The American Chemical Society.
13. Lachman L., Lieberman A.H., Kaning L.J.. "The theory and Practice of industrial pharmacy" Third ed. LEA & Febiger 1986. Philadelphia. pp. 171-173, 815-817.
14. Lachman L., Lieberman A.H., Schwartz B.J. "Pharmaceutical dosage forms tablets" Vol.1, 2a. ed. Marcel Dekker Inc. U.S.A. 1989. pp. 1-2, 42-57.
15. Parrot L.E., Saski W. " Experimental Pharmaceutical Technology " 3a. Ed. Burgess Publishing Company U.S.A. 1971. pp. 15 - 20.
16. Wayne W.Daniel. "Bioestadística". Base para el análisis de las ciencias de la salud. 3a. ed. Limusa Grupo Noriega editores México 1987. pp. 204-237,625,
17. Manual de Validación de Métodos Analíticos. Editado por la Secretaria de Salud, Colegio Nacional de Q.F.B. pp. 1 - 38.

ESTA TESIS NO DEBE
SALIR DE LA BIBLIOTECA



ESTUDIO DE COMPATIBILIDAD DE PRINCIPIO ACTIVO - EXCIPIENTES

PRODUCTO: _____

LOTE: _____

P. ACTIVO: _____

FECHA DE FABRICACION: _____

F.F. _____

_____ MUESTRA _____

MUESTRAS EN RELACION 1: 1	C.C. F. y Descripción del Producto en estas condiciones.							
	Inicial	T.A.	37 °C	45 °C	60 °C	Luz blanca	Luz U.V.	H.R.80%
1 P.A. +								
2 P.A. +								
3 P.A. +								
4 P.A. +								
5 P.A. +								
6 P.A. +								
7 P.A. +								
8 P.A. +								

ANEXO

70

NOTA: El resultado de la C.C.F se reporta como C.= Compatible. I.= Incompatible.

ANALIZO: _____

FECHA: _____

Vo.Bo. _____

ESTUDIO DE COMPATIBILIDAD DE PRINCIPIO ACTIVO - EXCIPIENTES



PRODUCTO: _____
 P. ACTIVO: _____
 F.F. _____

LOTE: _____
 FECHA DE FABRICACION: _____

_____ MUESTRA _____

MUESTRAS EN RELACION 1: 1	C.C. F. y Descripción del Producto en estas condiciones.							
	Inicial	T.A.	37 °C	45 °C	60 °C	Luz blanca	Luz U.V.	H.R.80%
1 P.A. +								
2 P.A. +								
3 P.A. +			P					
4 P.A. +								
5 P.A. +								
6 P.A. +								
7 P.A. +								
8 P.A. +								

ANEXO 2

71

NOTA: El resultado de 18 C.C.F se reporta como C.= Compatible. I.= Incompatible.

ANALIZO: _____ FECHA: _____ Vo.Bo. _____

ESTUDIOS DE ESTABILIDAD ACELERADA



PRODUCTO: _____

LUTE: _____ F.F.: _____

FECHA DE FABRICACION: _____ MUESTRA _____

PARAMETRO	ESPECIFICACION	INICIAL	T.A.	37°C	45°C	60°C	LUZ BLANCA	LUZ UV.	H.R. 80%
DESCRIP- CION.	Cápsulas de ge- latina dura blanco y Rojo- opaco del N° 0								
VALORA-- CION ACIDO PIPEMIDI CO.	Límites 95% - 105 %								
TIEMPO DE DESINTE GRACION	Máximo 20 min.								
FRIABILI DAD.	No más del 0.5 %								
HUMEDAD	no más del 3 %.								
DISOLU- CION.	No menos del 80 % en 60 min.								

72

ANEXO 1

ANALIZO.: _____

FECHA.: _____

Va.Bo.: _____

ANEXO 4

Linealidad.

$$Y = mx + B \quad B = \frac{Y - m(\sum x)}{nt} \quad \text{g.l.} = n - 2$$

$$r^2 = \frac{[nt(\sum XY) - (\sum X)(\sum Y)]^2}{[nt(\sum X^2) - (\sum X)^2][nt(\sum Y^2) - (\sum Y)^2]} \quad \text{C.V.} = \frac{DE}{\bar{R}} \times 100$$

$$m = \frac{nt(\sum XY) - (\sum X)(\sum Y)}{nt(\sum X^2) - (\sum X)^2} \quad B = \text{Ordenada al origen.}$$

m = Pendiente.

$$\text{tcal.}(B) = \frac{B - B_0}{\hat{s}_y/x \sqrt{\frac{x^2}{n(\sum X_i - X)^2}}} \quad \text{Tcal}(m) = \frac{(m - M_0) S_x (n-1)}{\hat{s}_y/x}$$

$$\text{Error típico de estimación} \quad \hat{s}_y/x = \sqrt{\frac{y^2 - B(y) - M(xy)}{n}}$$

$$\text{Error típico de estimación modificada} \quad \hat{s}_y/x = \sqrt{\frac{n}{n-2}} \hat{s}_y/x$$

Exactitud.

$$\text{tcal.} = \frac{H - H_0}{S\% / n} \quad \text{g.l.} = n - 1$$

Estabilidad de la muestra.

$$Sp_1^2 = \frac{2S_0^2 + 2S_1^2}{2(c+1)} \quad Sp_2^2 = \frac{2S_0^2 + 2S_2^2}{2(c+1)} \quad Sp_m^2 = \frac{2S_0^2 + 2S_m^2}{2(c+1)}$$

$$\text{I.C.} = (Y_1 - Y_0) \pm t^* \sqrt{Sp_1^2 [2/3]} \quad t^* \text{ Dunnett.}$$

$$\text{Factor I.} \quad I = \frac{I_1 + I_2 + I_3}{3} \quad I = \frac{\sum i(\text{condición/tiempo})}{N}$$

Referencias (16), (17).