

201



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

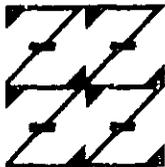
FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES
"ZARAGOZA"

"PREFORMULACION Y FORMULACION DE UNA SUSPENSION DE QUINFAMIDA"

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TITULO DE
QUIMICO FARMACEUTICO BIOLOGO
P R E S E N T A
RANGEL DIAZ MARIA DE LOURDES

U N A M
F E S
Z A R A G O Z A



LO HUMANO ES
EN NUESTRA REFLEXION

MEXICO, D. F.

1998

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

262021



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.

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES

LO HUMANO EJE "ZARAGOZA" LO HUMANO EJE
DE NUESTRA DE NUESTRA
REFLEXIÓN REFLEXIÓN

"PREFORMULACIÓN Y FORMULACIÓN DE UNA
SUSPENSIÓN DE QUINFAMIDA"

POR:

RANGEL DÍAZ MARÍA DE LOURDES

DIRECTOR:

Q.F.B. MARÍA ESTHER HERNÁNDEZ JIMÉNEZ

ASESOR:

Q.F.B. ESPERANZA JIMÉNEZ CASTAÑEDA.

LUGAR DONDE SE DESARROLLO EL TRABAJO EXPERIMENTAL

GRUPO INDUSTRIAL FARMEX

(CORPORACIÓN FARMACÉUTICA S.A.)

LO HUMANO EJE
DE NUESTRA
REFLEXIÓN

LO HUMANO EJE
DE NUESTRA
REFLEXIÓN

TABLA DE CONTENIDO

	Pág.
I. INTRODUCCIÓN	x
II. FUNDAMENTACIÓN TEÓRICA	1
1. Preformulación	1
2. Formulación	2
3. Suspensión	5
3.1. Características de las suspensiones farmacéuticas	5
3.2. Ventajas de las suspensiones	6
3.3. Clasificación de las suspensiones farmacéuticas	6
3.3.1. Suspensiones tópicas	7
3.3.2. Suspensiones parenterales	7
3.3.3. Suspensiones orales	7
4. Principios de la formulación	7
4.1. Tamaño de partícula	7
4.2. Viscosidad	8
4.3. Humectación	8
4.4. Mezclado	9
4.5. Floculación	9
4.6. Volumen de sedimentación	10
4.7. Potencial Z	11
4.8. Incompatibilidad química	13
4.9. Principales interacciones de la partícula con el líquido	13
5. Excipientes utilizados en la Formulación	13
5.1. Fármaco	13
5.2. Agentes suspensores	14
5.3. Agentes floculantes	14
5.4. Agentes humectantes	14
5.5. Agentes edulcorantes	14
5.6. Ingredientes adicionales	15
5.6.1. Amortiguadores	15
5.6.2. Agente saborizante	15
5.6.3. Colorantes	15
5.6.4. Conservadores	15
6. Preformulación de suspensiones	16
6.1. Estabilidad del fármaco con excipientes	16
6.2. Tamaño de partícula	16
7. Preparación de suspensiones	18
7.1. Método de elaboración general	18

TABLA DE CONTENIDO

	Pág.
S. Estabilidad de una suspensión	19
S.1. Pruebas físicas para evaluar la estabilidad de una suspensión	19
9. Problemas mas comunes en la formulación de suspensiones	20
<i>10. Propiedades del principio activo</i>	22
III. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	25
IV. OBJETIVOS	26
V. HIPÓTESIS	27
VI. METODOLOGÍA	28
<i>6.1. Procedimiento</i>	29
VII. RESULTADOS Y ANALISIS DE RESULTADOS	41
VIII. CONCLUSIONES	55
IX. REFERENCIAS	56
X. ANEXO	58

I. INTRODUCCIÓN

Entendemos por amibiasis la infección por *Entamoeba histolytica* incluyendo los casos de infección en la luz intestinal o amibiasis luminal, y los casos en que, cuando la amiba invade, se produce amibiasis tisular; obviamente, incluimos bajo el concepto de amibiasis tanto los casos asintomáticos, como los que presentan enfermedad clínica dado que la presencia de sintomatología es circunstancial y cambiante a lo largo de la infección (1).

Esta infección, desde el punto de vista anatomopatológico, la podemos encontrar sin producir lesiones en el huésped, o bien, produciendo lesiones necróticas con poca reacción inflamatoria en el intestino grueso, con menor frecuencia en el hígado y con mucha menor frecuencia en la piel, el cerebro y otros órganos. Desde el punto de vista clínico, la amibiasis se puede presentar: a) como una infección asintomática, b) con diversos cuadros intestinales que podemos dividir en amibiasis intestinal aguda o crónica, c) con cuadros referidos a patología hepática que podemos dividir en hepatitis y absceso hepático amibiano, d) como amibiasis cutánea y/o e) ocasionalmente con manifestaciones clínicas de las diversas complicaciones (1,2).

Para normar la conducta terapéutica, es fundamental valorar cada paciente de acuerdo con el criterio anatomoclínico de clasificación en la amibiasis para dictaminar el medicamento más idóneo, esto es, en los pacientes con amibiasis intestinal aguda ó crónica y desde luego en los asintomáticos, la principal población de amibas se encuentra en la luz intestinal, así que se necesitan fármacos capaces de destruir trofozoítos en ella. En los pacientes con amibiasis intestinal aguda o con ameboma, deben usarse fármacos que actuando por vía sistémica sean altamente activos para la destrucción de los trofozoítos que se encuentran en la pared intestinal (1,3,4).

Uno de los fármacos actualmente utilizados para combatir este tipo de amibiasis es la quinfamida, la quinfamida es activa sobre la forma móvil de *Entamoeba histolytica* actuando en la luz intestinal. Su eficacia para eliminar los quistes se basa en su capacidad para destruir los trofozoítos, lo que permite observar una gran eficacia terapéutica en 24 horas (3).

La Quinfamida actúa solamente sobre la amibiasis del tracto intestinal, ya sea en la luz o en la superficie de la mucosa, pero es ineficaz en el absceso y la hepatitis amibiasis. No se conoce en forma exacta el mecanismo íntimo de la acción amebicida de la Quinfamida; sin embargo los estudios realizados demuestran que ejerce su efecto antimibiano inmovilizando a los trofozoítos e incapacitando su propagación (3,5).

A consecuencia de esto, es evidente hoy en día, que la necesidad de elaborar medicamentos con mejor calidad y a un bajo costo es una meta que muchos laboratorios farmacéuticos se han trazado. Un grupo importante de estos medicamentos son las suspensiones debido a su rápida biodisponibilidad, fácil administración a niños, ancianos y personas con problemas de deglución, enmascaramiento del sabor amargo que presentan algunos fármacos, etc. (6,7).

Por tal motivo el objetivo primordial de este trabajo fue el elaborar una formulación de Quinfamida en suspensión. El proyecto se realizó en 4 etapas: preformulación, formulación, ciclado térmico y estabilidad de la suspensión. Durante la etapa inicial, se realizó la caracterización, estabilidad y compatibilidad de la Quinfamida. Durante la formulación se propusieron 11 formulaciones diferentes en todas ellas se mantuvieron constantes las concentraciones de los excipientes a excepción del agente suspensor y del agente viscosante que fueron los que se variaron. Una vez elegida la formulación, la suspensión se sometió a ciclado térmico 24X24 horas durante 3 meses. Por último se evaluó la estabilidad normal y acelerada de la formulación obtenida para garantizar la efectividad y seguridad terapéutica.

Con lo anterior se concluye que la innovación y el desarrollo tecnológico es sin duda el quehacer diario de la ciencia. En el área farmacéutica las investigaciones realizadas están encaminadas hacia el diseño de medicamentos que satisfagan las necesidades que tiene actualmente el paciente dentro de las cuales se encuentran: mayor efectividad, disminución de efectos colaterales, disminución en la frecuencia de toma, etc.

II. FUNDAMENTACIÓN TEÓRICA

1. PREFORMULACIÓN

La preformulación son estudios que involucran la aplicación de los principios biofarmacéuticos a los parámetros fisicoquímicos de un fármaco con la finalidad de diseñar el sistema de liberación más apropiado, seguro y eficaz para la forma farmacéutica, así los resultados de los parámetros estudiados serán usados en el diseño del medicamento. Estos estudios de preformulación son esenciales para el conocimiento de las propiedades fisicoquímicas, farmacocinéticas y farmacodinámicas del ingrediente activo.

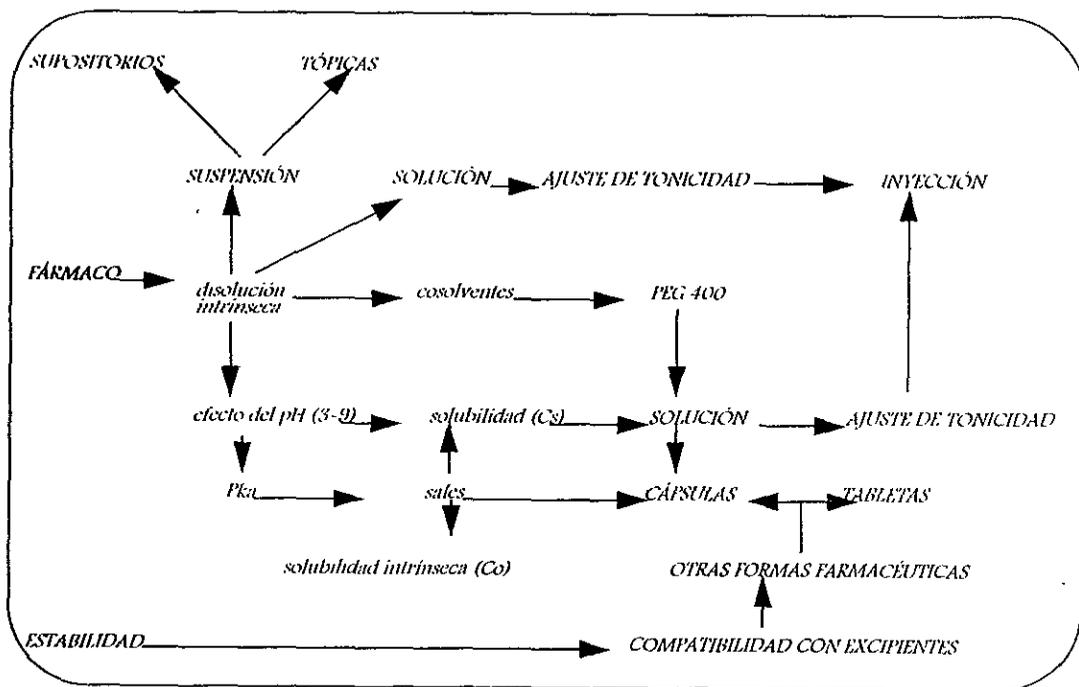


Fig. 1 Relación entre la preformulación y la formulación en el desarrollo de una formulación

Al tener una sustancia activa nueva o simplemente querer modificar la forma farmacéutica se inician estos estudios. En primera instancia se conseguirá toda la información disponible mediante la búsqueda en la bibliografía y por medio de estudios que incluyan:

- Determinación de las propiedades físicas.
- Examen microscópico y macroscópico.
- Determinación de solvatos, hidratos y polimorfos.
- Solubilidad
- pK.
- Coeficiente de partición.
- Rangos de disolución.
- Estabilidad en solución *.

* Los estudios de estabilidad en solución nos indican la posibilidad de utilizar el fármaco en una forma farmacéutica sólida, líquida, semisólida, etc. (fig. 1) así como también nos sirven para determinar su método de identificación para verificar su estabilidad, estos métodos pueden ser DSC seguido por TLC y HPLC (7).

2. FORMULACIÓN

Para poder establecer una formulación adecuada es necesario contar con toda la información posible del fármaco que se va a adicionar y que incluye los estudios químicos, físicos y farmacéuticos hechos durante la preformulación.

En este punto se elaboran matrices de diseño, mediante las cuales se harán diferentes formulaciones para decidir cuál es la más conveniente. En estas se evalúan diferentes combinaciones del fármaco con los excipientes. A continuación se presenta un ejemplo de una matriz de manera general:

Al tener una sustancia activa nueva o simplemente querer modificar la forma farmacéutica se inician estos estudios. En primera instancia se conseguirá toda la información disponible mediante la búsqueda en la bibliografía y por medio de estudios que incluyan:

- Determinación de las propiedades físicas.
- Examen microscópico y macroscópico.
- Determinación de solvatos, hidratos y polimorfos.
- Solubilidad
- pK.
- Coeficiente de partición.
- Rangos de disolución.
- Estabilidad en solución *.

* Los estudios de estabilidad en solución nos indican la posibilidad de utilizar el fármaco en una forma farmacéutica sólida, líquida, semisólida, etc. (fig. 1) así como también nos sirven para determinar su método de identificación para verificar su estabilidad, estos métodos pueden ser DSC seguido por TLC y HPLC (7).

2. FORMULACIÓN

Para poder establecer una formulación adecuada es necesario contar con toda la información posible del fármaco que se va a adicionar y que incluye los estudios químicos, físicos y farmacéuticos hechos durante la preformulación.

En este punto se elaboran matrices de diseño, mediante las cuales se harán diferentes formulaciones para decidir cuál es la más conveniente. En estas se evalúan diferentes combinaciones del fármaco con los excipientes. A continuación se presenta un ejemplo de una matriz de manera general:

	SUSPENSOR 1			SUSPENSOR 2		
	C1	C2	C3	C1	C2	C3
H1	X1				X5	
H2		X3		X4		
H3	X2					X6

Donde H = humectante y X se refiere a las posibilidades escogidas para llevar a cabo las pruebas.

Así por medio de estas matrices se combinan diferentes concentraciones y excipientes, se van eliminando las diferentes opciones para la formulación y se trabaja cada vez con un número menor de posibilidades hasta elegir una o dos que sean las más convenientes.

Posteriormente, se comienza con los estudios de estabilidad, entendiéndose por ésta la capacidad del producto para conservar sus especificaciones que aseguren su identidad, potencia, calidad y pureza (9,11).

Como se puede apreciar las actividades que incluye la formulación de un producto son diversas e involucran acciones como: el establecimiento de los atributos funcionales del ingrediente activo, de los adyuvantes y de la forma farmacéutica; el desarrollo de la fórmula para el sistema de liberación y administración más adecuado; la búsqueda de mejoras en la calidad o el costo de los productos existentes en la compañía. El seguimiento de la evaluación de cada producto, incluyendo su estabilidad y la recomendación de la mejor forma de conservarlo hasta su administración, la investigación de problemas y cualidades que presenta el equipo que utilizará la manufactura; la selección de los recipientes y del material de empaque más apropiado para conservar el medicamento (10).

La presentación final del medicamento deberá permitir la liberación conveniente y con seguridad de una dosis exacta, además es necesaria para conseguir uno o varios de los objetivos siguientes:

- Proteger al ingrediente activo del efecto de la luz, el oxígeno o la humedad ambiental.

- Proteger al fármaco de una descomposición en el jugo gástrico, después de administrarse por vía oral.

- Enmascarar un sabor o un olor desagradable de la sustancia activa.

- Permitir la formulación de preparaciones líquidas de sustancias que son inestables, insolubles (emulsiones, suspensiones, suspensiones de preparación extemporánea) o solubles en un determinado vehículo (soluciones, elixires), o bien la preparación de formas sólidas de sustancias medicamentosas líquidas.

- Proporcionar el efecto terapéutico por un período de tiempo prolongado (formas de liberación controlada, suspensiones intramusculares).

- Conseguir acción óptima del fármaco en el área de aplicación requerida.

- Permitir la introducción de sustancias en orificios corporales (supositorios, óvulos vaginales).

- Permitir la acción directa del fármaco en la circulación sanguínea o en determinados tejidos (inyectables, parches transdérmicos, implantes).

- Facilitar la identificación del medicamento, de su modo de empleo o del fabricante.

También durante el desarrollo de la formulación se debe considerar que el producto sea:

- a) Económico a gran escala.
- b) Aceptable.
- c) Física y químicamente estable.
- d) Tener un empaque correcto.
- e) Contar con una dosificación uniforme (12).

3. SUSPENSIÓN

Una suspensión farmacéutica se puede definir como una dispersión que contiene material insoluble finamente dividido suspendido en un medio líquido, sólido o gas.

Una suspensión está constituida por dos fases, una fase externa o continua, que por lo general es un líquido o un semisólido y la fase dispersa o interna que está constituida por partículas sólidas que tienen un rango de tamaño específico, para que puedan ser mantenidas en suspensión por el vehículo con ayuda de agentes suspensores. Cuando los sólidos tienen un tamaño menor de 1 μm el sistema se refiere a una suspensión coloidal. Cuando las partículas son mayores de 1 μm el sistema se denomina suspensión grosera; para que una partícula sólida pueda ser suspendida en una suspensión debe tener un tamaño entre 50 y 75 μm (7).

3.1. CARACTERÍSTICAS DE LAS SUSPENSIONES FARMACÉUTICAS

Las suspensiones farmacéuticas deben contar con las siguientes características:

1. El fármaco suspendido no debe sedimentar rápidamente, y debe contar con uno de los siguientes prototipos:
 - a) El material insoluble sedimenta pero es fácilmente resuspendido, esto es, hay separación de las fases pero no empastamiento.
 - b) El material insoluble es mantenido en suspensión con muy poca o escasa separación de las fases.
2. Las partículas del fármaco sedimentan pero es fácilmente redispersado mediante agitación.
3. La suspensión no debe ser muy viscosa para que pueda fluir libremente en el envase.
4. La suspensión debe ser química y físicamente estable durante la vida media del producto.
5. La suspensión debe tener sabor, color y olor agradable.
6. La suspensión debe ser resistente al ataque microbiano (6,10).

La consistencia de la suspensión final puede ser determinada en presencia de todos los excipientes de la fórmula, para determinar que excipientes están afectando la acción del agente suspensor (como por ejemplo, la floculación).

La selección del contenido óptimo para la fórmula y el agente suspensor para una suspensión es determinada por las propiedades del fármaco.

3.2. VENTAJAS DE LAS SUSPENSIONES

Las suspensiones presentan las siguientes ventajas:

- Fármacos que son casi o totalmente insolubles en la mayoría de los disolventes pueden ser administrados en forma de suspensión.

-Las suspensiones pueden enmascarar el sabor del fármaco; esto es de gran importancia cuando las suspensiones son administradas a niños y pacientes geriátricos (adultos).

-Las suspensiones facilitan la administración de fármacos a pacientes con problemas de deglución.

-Los fármacos de acción prolongada pueden ser administrados en forma de suspensión (por ejemplo, zinc, insulina, penicilina G, etc.) por vía intramuscular.

-La biodisponibilidad de un fármaco se incrementa cuando se administra en forma de suspensión:

Biodisponibilidad de un fármaco de acuerdo a la forma farmacéutica (6,7)

solución > suspensión > cápsulas > tabletas > tabletas recubiertas.

3.3. CLASIFICACIÓN DE LAS SUSPENSIONES FARMACÉUTICAS

Las suspensiones farmacéuticas se pueden clasificar en 3 clases :

- a) suspensiones para aplicación externa (lociones tópicas)
- b) suspensiones inyectables (parenterales)
- c) suspensiones orales.

3.3.1. SUSPENSIONES TÓPICAS

Las suspensiones tópicas proporcionan seguridad, debido a su poca toxicidad dermatológicamente hablando. La acción protectora y cosmética de las lociones tópicas requiere de altas concentraciones de la fase dispersa aproximadamente el 20% de exceso (10).

3.3.2. SUSPENSIONES PARENTERALES

Los sólidos contenidos en la suspensión parenteral son usualmente entre 0.5 y 5% . Estas preparaciones estériles son diseñadas para la administración intramuscular, intradérmica, intralesional, intraarticular o subcutánea. Las suspensiones oftálmicas también son preparadas de forma estéril. Los vehículos empleados son isotónicos y de composición acuosa (13).

3.3.3. SUSPENSIONES ORALES

Los fármacos administrados oralmente en forma de suspensión son más efectivos farmacológicamente . Su efectividad puede ser atribuida a numerosos factores como por ejemplo su biodisponibilidad la cual se ve aumentada debido al tamaño de partícula utilizada. Presenta gran facilidad de administración y debido a su vida media se puede administrar una o tres veces al día siendo esta forma farmacéutica la más conveniente para pacientes con problemas de deglución . Sin embargo el mezclado no uniforme del producto final ocasiona variación en la concentración del fármaco administrado, un polimorfismo no detectado del fármaco puede alterar la solubilidad y ocasionar el crecimiento de cristales (14).

4. PRINCIPIOS DE LA FORMULACIÓN

Las propiedades específicas de cada fármaco establecen su método de elaboración. Sin embargo ciertos principios deben ser considerados para todos ellos en común.

4.1. TAMAÑO DE PARTÍCULA

Una de las más importantes consideraciones en la formulación de una suspensión es el tamaño de partícula del fármaco, como el fármaco es insoluble sedimenta como consecuencia de una distribución no uniforme del tamaño de partícula. La relación de los factores que describen la velocidad de sedimentación de la partícula está dada por la ley de Stokes:

3.3.1. SUSPENSIONES TÓPICAS

Las suspensiones tópicas proporcionan seguridad, debido a su poca toxicidad dermatológicamente hablando. La acción protectora y cosmética de las lociones tópicas requiere de altas concentraciones de la fase dispersa aproximadamente el 20% de exceso (10).

3.3.2. SUSPENSIONES PARENTERALES

Los sólidos contenidos en la suspensión parenteral son usualmente entre 0.5 y 5% . Estas preparaciones estériles son diseñadas para la administración intramuscular, intradermal, intralesional, intraarticular o subcutánea. Las suspensiones oftálmicas también son preparadas de forma estéril. Los vehículos empleados son isotónicos y de composición acuosa (13).

3.3.3. SUSPENSIONES ORALES

Los fármacos administrados oralmente en forma de suspensión son más efectivos farmacológicamente . Su efectividad puede ser atribuida a numerosos factores como por ejemplo su biodisponibilidad la cual se ve aumentada debido al tamaño de partícula utilizada. Presenta gran facilidad de administración y debido a su vida media se puede administrar una o tres veces al día siendo esta forma farmacéutica la más conveniente para pacientes con problemas de deglución . Sin embargo el mezclado no uniforme del producto final ocasiona variación en la concentración del fármaco administrado, un polimorfismo no detectado del fármaco puede alterar la solubilidad y ocasionar el crecimiento de cristales (14).

4. PRINCIPIOS DE LA FORMULACIÓN

Las propiedades específicas de cada fármaco establecen su método de elaboración. Sin embargo ciertos principios deben ser considerados para todos ellos en común.

4.1. TAMAÑO DE PARTÍCULA

Una de las más importantes consideraciones en la formulación de una suspensión es el tamaño de partícula del fármaco, como el fármaco es insoluble sedimenta como consecuencia de una distribución no uniforme del tamaño de partícula. La relación de los factores que describen la velocidad de sedimentación de la partícula está dada por la ley de Stokes:

$$v = \frac{d^2 (\delta_1 - \delta_2) g}{18 \eta} \quad (1)$$

donde:

v= velocidad de sedimentación de la partícula

d= diámetro de la partícula

δ_1 = densidad de la partícula

δ_2 = densidad del medio de dispersión

g= aceleración de la gravedad

η = viscosidad del medio de dispersión.

La ecuación (1) muestra que la velocidad de sedimentación es directamente proporcional al diámetro de la partícula. Si las partículas son de aproximadamente 3 μm , y su densidad no difiere por más del 20% de la densidad del vehículo, entonces las partículas pueden ser mantenidas en suspensión por medio de un movimiento browniano.

En la práctica, esto es muy difícil de lograr debido a que se tiene que reducir el tamaño de partícula lo cual implica incrementar el tiempo de fabricación, y utilizar más equipo, además de que el movimiento browniano puede provocar agregación, seguida de sedimentación de los agregados y frecuentemente empastelamiento, lo cual dificulta su posterior redispersión (10).

4.2. VISCOSIDAD

La ecuación (1) ilustra la relación inversa entre la viscosidad del medio de dispersión y la velocidad de sedimentación de las partículas. Un incremento en la viscosidad produce una disminución en la velocidad de sedimentación y un incremento en la estabilidad física. El método más frecuente para aumentar la viscosidad es por adición de un agente suspensor.

De acuerdo a la ecuación (1), la velocidad de sedimentación disminuye al reducir la diferencia de densidad entre las partículas y el medio de dispersión (10).

4.3. HUMECTACIÓN

La mayoría de los fármacos son hidrófobos y pueden ser suspendidos, para tal fin necesitan ser humectados, un agente humectante aumenta la acción del medio de dispersión o del vehículo suspensor.

El estado floculado de las suspensiones puede ser obtenido por un humectante y dispersando fármacos hidrófobos con un tensoactivo o indirectamente humectando primero para producir una partícula deloculada y entonces flocular con un agente disponible como un coloide hidrofílico. En algunos casos es necesario primero tener un humectante en la fase líquida para producir una suspensión estable. El grado de humectabilidad depende de la afinidad de los fármacos por el agua o de su carácter hidrofílico o hidrofóbico. Las sustancias hidrofílicas son fácilmente humectadas por el agua y pueden incrementar la viscosidad de las suspensiones acuosas. Las sustancias hidrofóbicas son repelentes al agua pero pueden ser humectadas por líquidos no polares. Estos líquidos no aumentan la viscosidad de las suspensiones acuosas. Los sólidos hidrofílicos usualmente pueden ser incorporados dentro de las suspensiones con el uso de un agente humectante. La mayoría de los fármacos en suspensión son hidrofóbicos (16).

4.4. MEZCLADO

El mezclado es una operación unitaria que usualmente no es considerada como un aspecto importante dentro de la formulación de suspensiones, sin embargo, si no se tiene suficiente cuidado en el mezclado se puede tener el fármaco dispersado en el vehículo no homogéneamente.

La dispersión inicial del fármaco en el vehículo es por medio del mezclado. Si el fármaco es hidrofóbico, se le puede adicionar un agente humectante. La adición de agentes suspensores como carboximetilcelulosa pueden incrementar la viscosidad pero dificultar el mezclado.

4.5. FLOCULACIÓN

La floculación es la formación de pequeños agregados de partículas, los flóculos sedimentan y producen un sedimento el cual es menos denso y más fácil de redispersar que un sedimento producido por defloculación o partículas individuales. La tabla (I) muestra una comparación de las propiedades de las partículas en suspensión floculadas y defloculadas (6,10,13).

La floculación puede ocurrir de una manera no intencional, ingredientes como el coloide protector, agentes humectantes, agentes suspensores y electrolitos pueden ser un método efectivo para inducir la floculación (13).

Tabla I. COMPARACIÓN DE SUSPENSIONES FLOCULADAS Y DEFLOCULADAS ⁽¹⁰⁾

DEFLOCULADAS

Las partículas existen en suspensión como entidades separadas.

La velocidad de sedimentación es baja porque cada partícula sedimenta individualmente y su tamaño es mínimo.

La sedimentación es lenta.

El sedimento se hace finalmente muy compacto debido al peso de las capas superiores de material sedimentado. Las fuerzas de repulsión entre partículas son vencidas y se forma una pasta dura difícil o imposible de volver a dispersar.

Las suspensiones tienen buena apariencia porque el material se encuentra suspendido por un período de tiempo relativo. El sobrenadante también sigue turbio incluso cuando hay sedimento visible

FLOCULADAS

Las partículas forman agregados.

La velocidad de sedimentación es alta, porque las partículas sedimentan como floculos.

El sedimento se forma rápidamente

El sedimento es poco compacto y tiene estructura de andamio o tabicado. Las partículas no se unen firmemente ni se forma una torta o pasta dura y densa. El sedimento es fácil de redispersar volviendo a formar la suspensión original.

La suspensión tiene aspecto desagradable debido a la rápida sedimentación y a la presencia de una región sobrenadante clara.

4.6. VOLUMEN DE SEDIMENTACIÓN

El volumen de sedimentación, F , es la relación entre el volumen de equilibrio del sedimento, V_0 , y el volumen total de la suspensión, V_{it} .

$$F = V_0 / V_{it}$$

Cuando aumenta el volumen de suspensión que aparece ocupado por el sedimento, también aumenta el valor de F , que normalmente es de casi 0 a 1. En el sistema donde $F = 0.75$, por ejemplo, el 75% del volumen total en el recipiente está aparentemente ocupado por los floculos porosos que forman el sedimento. Esto se ilustra en la figura 2. Es evidente que en una suspensión determinada si es posible hacer que F se acerque más a la unidad el producto se hace más aceptable porque el volumen de sobrenadante (considerado antiestético) se reduce progresivamente. Cuando $F = 1$ no hay sedimento visible aunque el sistema esté defloculado. Ésta es la suspensión ideal porque en estas condiciones no hay sedimento ni empastelamiento y la suspensión tiene un aspecto estético porque no presenta un sobrenadante claro visible (10).

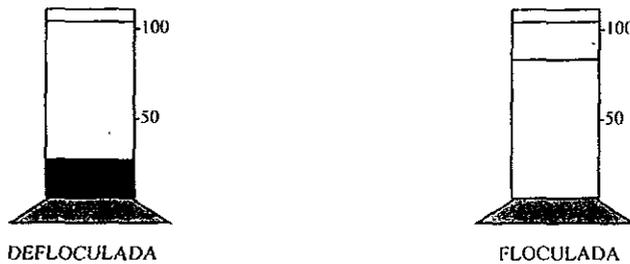


Fig. 2 Parámetros de sedimentación de las suspensiones.

4.7. POTENCIAL Z

El potencial Z es una indicación mensurable del potencial existente en la superficie de una partícula. Cuando es relativamente alto (25 mV o más) las fuerzas de repulsión entre dos partículas son mayores que la fuerza de atracción de London. Por lo tanto las partículas se dispersan y se dice que están defloculadas. Incluso cuando se acercan por movimiento arbitrario o agitación, las partículas defloculadas resisten la colisión debido a su gran potencial superficial (10,15).

La adición de un ion adsorbido cuya carga es de signo contrario a la carga de la partícula reduce progresivamente el potencial Z (fig. 3). A alguna concentración del ion añadido, las fuerzas eléctricas de repulsión disminuyen lo suficiente para que predominen las fuerzas de atracción. En estas condiciones las partículas pueden acercarse más y formar agregados no compactos llamados flóculos o copos. Se dice que este sistema está flocculado.

Para obtener una suspensión no flocculada ni con problemas de empastelamiento con el volumen de sedimentación máximo es necesario controlar el potencial Zeta para que esté dentro de ciertos límites (generalmente menos de 25 mV). Esto se logra con el uso apropiado de un electrolito (10).

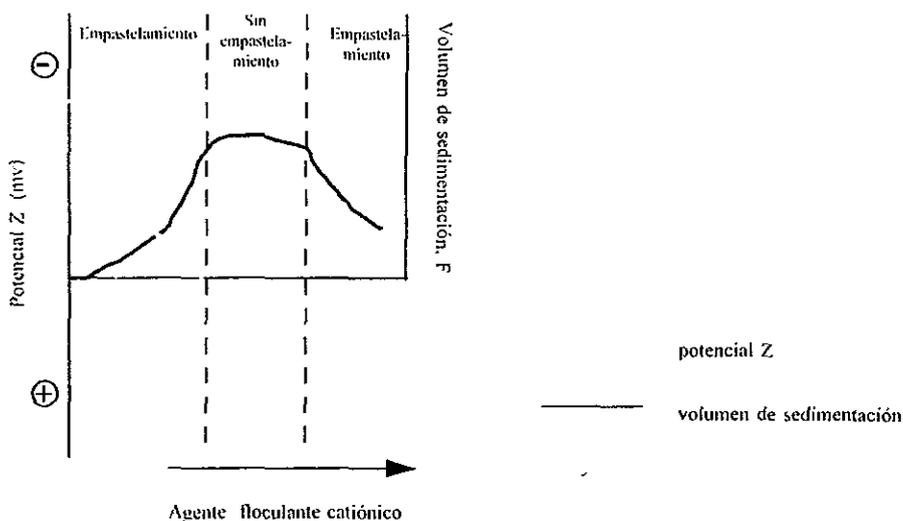


Fig. 3 Relación entre empastelamiento, potencial Z y volumen de sedimentación cuando un agente flocculado se agrega a una suspensión de partículas cargadas negativamente.

4.8. INCOMPATIBILIDAD QUÍMICA

Estos problemas no pueden ser inmediatamente detectados, por ejemplo, el agente suspensor al encontrarse en contacto con la carboximetilcelulosa o agentes catiónicos como: el fármaco, los agentes humectantes, electrolitos y agentes floculantes, puede precipitar. Los tensoactivos aniónicos son usualmente incompatibles con tensoactivos catiónicos. Los tensoactivos son usados como humectantes o agentes floculantes. Los amortiguadores pueden reaccionar con el fármaco o el agente suspensor. Los colorantes pueden reaccionar con los tensoactivos.

4.9. PRINCIPALES INTERACCIONES DE LA PARTÍCULA CON EL LÍQUIDO

Cuando a un material sólido se le disminuye su tamaño, el área superficial del material subdividido se incrementa. Como el área superficial se incrementa, la energía libre en la superficie es positiva. Esto significa que las moléculas en la superficie tienen un estado energético mayor que debajo de su superficie.

Las fuerzas de atracción entre estas partículas hidrofóbicas originan un nivel molecular predominante de fuerzas de atracción de Vander Waals. La velocidad de floculación de las partículas junto con dichas fuerzas de atracción pueden ser determinadas bajo condiciones controladas. La comparación de la medida de las constantes de velocidad con las constantes de velocidad teórica es un ejemplo en el cual la floculación ocurre a valores más bajos de los esperados (13).

5. EXCIPIENTES COMÚNMENTE UTILIZADOS

5.1. FÁRMACO

El diámetro de las partículas sólidas que van a ser empleadas para la elaboración de suspensiones deben tener un intervalo entre 1 y 50 μm . Comúnmente los métodos para reducir el tamaño de partícula incluyen la micropulverización.

Las partículas coloidales pueden ser preparadas por precipitación. Los tres métodos más utilizados son: precipitación con disolventes orgánicos, precipitación por cambio de pH del medio y reacción química.

4.8. INCOMPATIBILIDAD QUÍMICA

Estos problemas no pueden ser inmediatamente detectados, por ejemplo, el agente suspensor al encontrarse en contacto con la carboximetilcelulosa o agentes catiónicos como: el fármaco, los agentes humectantes, electrolitos y agentes floculantes, puede precipitar. Los tensoactivos aniónicos son usualmente incompatibles con tensoactivos catiónicos. Los tensoactivos son usados como humectantes o agentes floculantes. Los amortiguadores pueden reaccionar con el fármaco o el agente suspensor. Los colorantes pueden reaccionar con los tensoactivos.

4.9. PRINCIPALES INTERACCIONES DE LA PARTÍCULA CON EL LÍQUIDO

Cuando a un material sólido se le disminuye su tamaño, el área superficial del material subdividido se incrementa. Como el área superficial se incrementa, la energía libre en la superficie es positiva. Esto significa que las moléculas en la superficie tienen un estado energético mayor que debajo de su superficie.

Las fuerzas de atracción entre estas partículas hidrofóbicas originan un nivel molecular predominante de fuerzas de atracción de Vander Waals. La velocidad de floculación de las partículas junto con dichas fuerzas de atracción pueden ser determinadas bajo condiciones controladas. La comparación de la medida de las constantes de velocidad con las constantes de velocidad teórica es un ejemplo en el cual la floculación ocurre a valores más bajos de los esperados (13).

5. EXCIPIENTES COMÚNMENTE UTILIZADOS

5.1. FÁRMACO

El diámetro de las partículas sólidas que van a ser empleadas para la elaboración de suspensiones deben tener un intervalo entre 1 y 50 μm . Comúnmente los métodos para reducir el tamaño de partícula incluyen la micropulverización.

Las partículas coloidales pueden ser preparadas por precipitación. Los tres métodos más utilizados son: precipitación con disolventes orgánicos, precipitación por cambio de pH del medio y reacción química.

Las formas polimórficas del fármaco pueden presentar serios problemas, como por ejemplo: el polimorfo puede ser menos estable pero más soluble, o en el caso contrario puede ser menos soluble y producir el crecimiento de cristales, sedimentación y posible empastamiento.

5.2. AGENTES SUSPENSORES

Los agentes suspensores son utilizados para impartir viscosidad al medio y retardar la sedimentación. Los factores a considerar durante la elección del agente suspensor incluye su habilidad como suspensor en el sistema, compatibilidad química con todos los ingredientes, especialmente el fármaco, efecto del intervalo de pH sobre el fármaco, tiempo de hidratación, apariencia, reproducibilidad de las condiciones anteriores de lote a lote, y costo; algunos de los agentes suspensores comúnmente utilizados son el avicel, la goma de xantano, goma acacia, veegum y carboximetilcelulosa entre otros (13).

5.3. AGENTES FLOCULANTES

Los agentes floculantes se adicionan a las suspensiones para formar agregados o flóculos de partículas, estos flóculos sedimentan rápidamente pero son fácilmente redispersados. Estos agentes pueden ser divididos en: tensoactivos, polímeros hidrofílicos y electrolitos

Los tensoactivos iónicos y no iónicos pueden ser usados como agentes floculantes. Se emplean en un intervalo de 0.001 al 1% (m/v). Los tensoactivos no iónicos se prefieren por ser químicamente compatibles con la mayoría de los excipientes. Sin embargo, el exceso en la concentración puede producir mal sabor o empastamiento (12,13).

5.4. AGENTES HUMECTANTES

Los tensoactivos y polímeros hidrofílicos pueden ser utilizados para facilitar la dispersión de fármacos hidrofóbicos. La carboximetilcelulosa, bentonita, silicato de magnesio y aluminio, son utilizados para dispersión de fármacos hidrofóbicos. El agente seleccionado puede variar dependiendo de su habilidad para humectar la superficie del fármaco. El agente seleccionado debe penetrar rápidamente a través del polvo, algunos ejemplos de agentes humectantes son: tween 60 y 80, glicerina, propilenglicol, polisorbato, agua, etc. (13,14).

5.5. AGENTES EDULCORANTES

Frecuentemente los edulcorantes son incluidos en las suspensiones para producir un medicamento con sabor más agradable. Un edulcorante viscoso como una solución de sorbitol, o un jarabe pueden ser usados para impartir viscosidad o retardar la sedimentación. Otros agentes edulcorantes utilizados pueden ser: manitol, aspartame y sacarina de sodio (6,12).

5.6. INGREDIENTES ADICIONALES

Otros ingredientes que pueden ser adicionados a una suspensión son:

- amortiguadores
- agentes saborizantes
- colorante
- conservadores

5.6.1. AMORTIGUADORES

Los amortiguadores son utilizados para controlar el pH de la formulación . El pH de la suspensión después es ajustado para mantener el fármaco insoluble en la suspensión. El pH óptimo de la suspensión depende de cada fármaco en particular. El pH puede ser seleccionado en base a la solubilidad o estabilidad del fármaco. Sin embargo, los agentes suspensorios poliméricos deben de proveer una buena viscosidad en el intervalo de pH de máxima estabilidad . Los amortiguadores que más se utilizan son: de fosfatos, citratos, acetatos, etc.

5.6.2. AGENTES SABORIZANTES

Los agentes saborizantes se adicionan a las suspensiones para que éstas sean aceptadas por los pacientes, principalmente cuando se trata de pacientes pediátricos, algunos saborizantes utilizados son: sabor cereza, manzana, naranja, limón, etc. Para mantener la efectividad de estos agentes durante la vida media del producto este debe mantenerse en refrigeración .

5.6.3. COLORANTES

Los colorantes son adicionados para proveer una apariencia más elegante a la suspensión . Ayudan a mantener el control del producto durante su preparación y también sirve de identificación para el usuario. Todos los colorantes que se usen en productos farmacéuticos deben ser aprobados por la AFA. Entre los colorantes aprobados en Estados Unidos se encuentran: Rojo AFC no. 3, rojo AFC no. 40, amarillo AFC no. 5, azul AFC no. 2.

5.6.4. CONSERVADORES

Los conservadores son necesarios en las suspensiones debido a que el agente suspensor y los edulcorantes son una fuente muy importante de crecimiento para los microorganismos. Algunas gomas naturales son fuente de contaminación , por lo que los conservadores deben ser eficaces para contrarrestar este efecto. En algunas suspensiones el fármaco imparte un determinado pH al medio en el cual los conservadores son estables, algunos ejemplos de estos conservadores son: parabenos, ácido benzoico, ácido sórbico, etc. (6).

6. PREFORMULACIÓN DE SUSPENSIONES

1. Para poder describir un fármaco física y químicamente es necesario tener en cuenta las siguientes consideraciones (6):

- Estructura química
- Fórmula condensada
- Pureza
- Reacciones y productos de degradación
- Descripción del compuesto (forma cristalina, olor, color, sabor)
- pH, pKa
- Densidad
- P.f.
- Solubilidad (agua, alcohol, glicerina, propilenglicol, aceites)
- Sensibilidad del fármaco (luz, humedad, aire, pH, metales)
- Estabilidad del fármaco (fármaco en solución a diferente pH)

6.1. ESTABILIDAD DEL FÁRMACO CON EXCIPIENTES

Esta etapa es importante para determinar las posibles interacciones entre los excipientes y el fármaco que pudieran presentarse durante la etapa de formulación. Para tal fin el sistema debe ser evaluado física y químicamente.

6.2. TAMAÑO DE PARTÍCULA

a) Los dos factores más importantes que determinan la elegancia de la suspensión son:

- ↪ El tamaño de partícula
- ↪ Distribución del tamaño de partícula

b) El intervalo del diámetro del tamaño de la partícula debe ser entre 1 y 50 μm .

c) Un fármaco cristalino puede ser reducido uniformemente a partículas más pequeñas

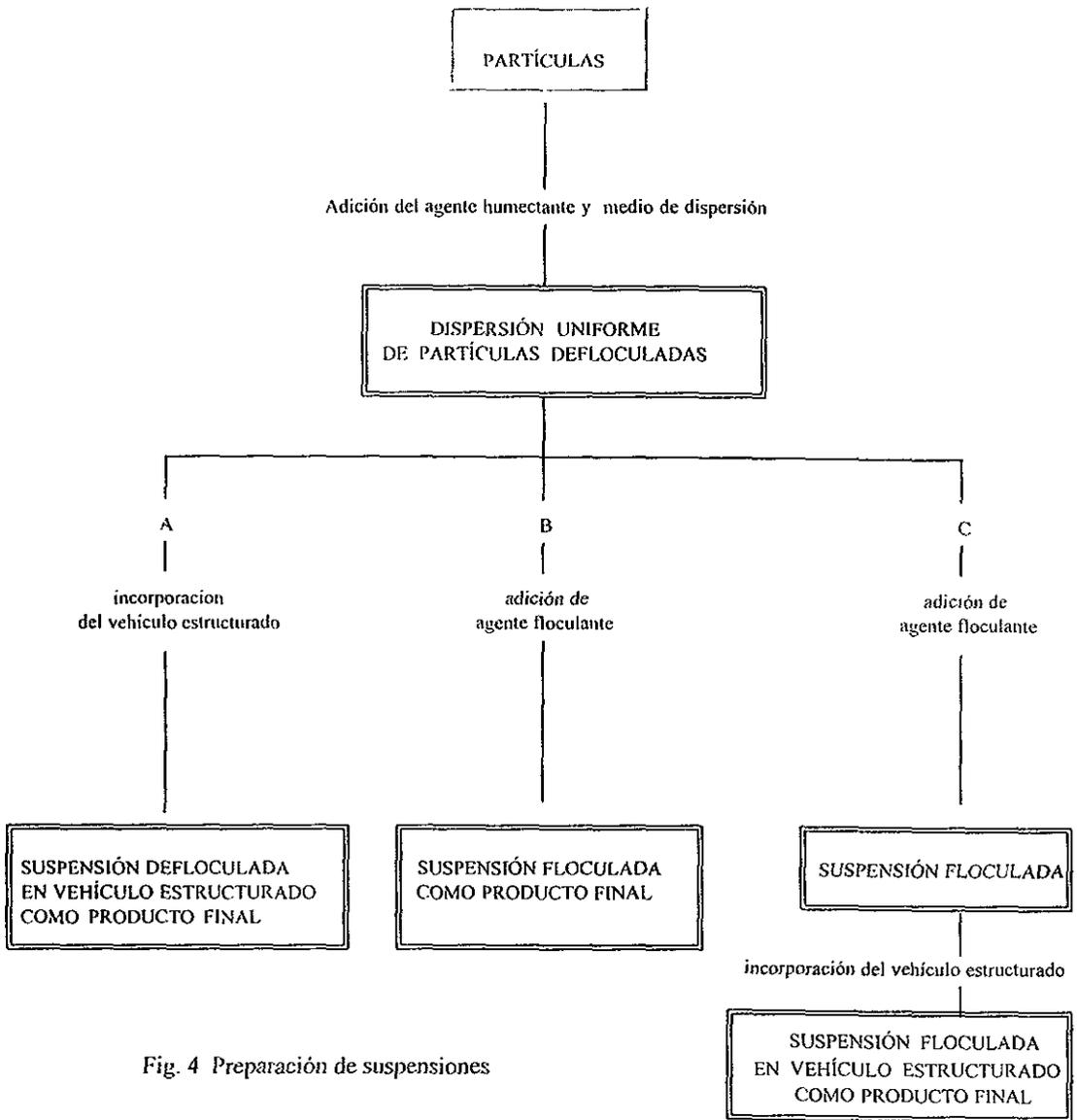


Fig. 4 Preparación de suspensiones

7. PREPARACIÓN DE SUSPENSIONES

Las suspensiones pueden ser preparadas mediante 3 métodos, los cuales se ilustran en la fig. (4). En los 3 métodos la etapa preliminar es la humectación de las partículas para activar una dispersión uniforme o producir partículas defloculadas.

7.1 MÉTODO DE ELABORACIÓN GENERAL

1. Dispersar el fármaco, adicionándolo lentamente al agua, o al sistema que contiene el agente humectante.
2. Mezclar los excipientes que requieren estar en forma de solución. Procurar que la solución no esté muy concentrada, de lo contrario se puede presentar precipitación sobre la superficie del vehículo suspensor.
3. Procurar que el disolvente del sistema mantenga los ingredientes en solución .
4. Adicionar suficiente agua para facilitar la dispersión e hidratación de los agentes suspensores y coloide protector.
5. Si la suspensión contiene más de un fármaco, determinar la compatibilidad entre ambos.
6. Usar un exceso de fármaco para compensar las pérdidas durante la manufactura y mantener el nivel de concentración durante la vida media del producto.
7. Los saborizantes (que se encuentren como aceites) pueden ser adicionados al vehículo de la suspensión si el lote final es procesado a través de un molino coloidal.
8. Procesar el lote a través de un molino coloidal.
9. Procesar el lote a través de un equipo adecuado para eliminar el aire.
10. Usar un exceso de agua para compensar las pérdidas.
11. Controlar la temperatura para evitar la degradación coloidal.
12. Considerar el porcentaje de conservadores no ionizados a diferentes valores de pH.

13. Efectuar al procedimiento de acuerdo a las Buenas Prácticas de Fabricación.

8 ESTABILIDAD DE UNA SUSPENSIÓN

La estabilidad de una suspensión sirve para tener una evaluación completa del producto en ella:

1. Los lotes deben ser evaluados en el producto final.
2. Más de un lote debe ser evaluado para comparar las pérdidas del fármaco y otros ingredientes que son críticos para la estabilidad del producto.
3. El producto debe ser evaluado después de la manufactura, y después del almacenaje a diferentes temperaturas.
4. Evaluar el producto en el empaque final.
5. Efectuar el escalamiento para garantizar su reproducibilidad en el laboratorio a gran escala (6).

8.1. PRUEBAS FÍSICAS PARA EVALUAR LA ESTABILIDAD DE UNA SUSPENSIÓN (6,15)

- Apariencia.
- Velocidad de sedimentación.
- Volumen de sedimentación.
- Redispersabilidad.
- Medida del potencial Z.
- pH
- Olor.
- Sabor.
- Examen microbiológico.
- Compatibilidad con el contenedor
- Tamaño de los cristales
- Uniformidad de contenido.

13. Efectuar al procedimiento de acuerdo a las Buenas Prácticas de Fabricación.

8 ESTABILIDAD DE UNA SUSPENSIÓN

La estabilidad de una suspensión sirve para tener una evaluación completa del producto en ella:

1. Los lotes deben ser evaluados en el producto final.
2. Más de un lote debe ser evaluado para comparar las pérdidas del fármaco y otros ingredientes que son críticos para la estabilidad del producto.
3. El producto debe ser evaluado después de la manufactura, y después del almacenaje a diferentes temperaturas.
4. Evaluar el producto en el empaque final.
5. Efectuar el escalamiento para garantizar su reproducibilidad en el laboratorio a gran escala (6).

8.1. PRUEBAS FÍSICAS PARA EVALUAR LA ESTABILIDAD DE UNA SUSPENSIÓN (6,15)

- Apariencia.
- Velocidad de sedimentación.
- Volumen de sedimentación.
- Redispersabilidad.
- Medida del potencial Z.
- pH
- Olor.
- Sabor.
- Examen microbiológico.
- Compatibilidad con el contenedor
- Tamaño de los cristales
- Uniformidad de contenido.

9. PROBLEMAS MAS COMUNES EN LA FORMULACIÓN DE SUSPENSIONES

PROBLEMA	CAUSA	SOLUCIÓN
AGREGACIÓN	Crecimiento de cristales, formación de agregados.	Evaluar el efecto de la superficie del agente suspensor sobre el fármaco y evaluar el potencial Z
POCA BIODISPONIBILIDAD	Adsorción del fármaco sobre la superficie del agente suspensor	Evaluar el efecto de la superficie del agente suspensor sobre el fármaco y evaluar el potencial Z
	Tamaño de partícula del fármaco muy pequeña, lo que ocasiona que el fármaco se descomponga en el fluido gástrico	Efectuar pruebas de disolución in vitro. Incrementar el tamaño de partícula.
EMPASTELAMIENTO	Crecimiento de cristales, formación de agregados	Modificar las características del tamaño de partícula, incrementar la densidad y viscosidad del vehículo
	Sistema defloculado	Formular un sistema floculado
CAMBIO DE COLOR	Reacción con el fármaco o con los excipientes de la formulación.	Verificar las propiedades de reactividad del colorante
	El agente suspensor es floculado.	Verificar el contenido de electrolitos
	Poca retención del color	Verificar la estabilidad del colorante. Verificar la reacción del colorante en el intervalo de pH utilizado.
CRECIMIENTO DE CRISTALES	Polimorfismo.	Disminuir la tensión interfacial, para reducir la energía libre de las partículas
	Combinación de cristales y entidades amorfas	Modificar el procedimiento de precipitación del fármaco
	Diferencia en el tamaño de los cristales Cantidades excesivas de surfactante, provoca solubilización del fármaco y precipitación	Modificar el tamaño de partícula Verificar la concentración del surfactante y su HLB. Cambiar el contenido del vehículo de la suspensión

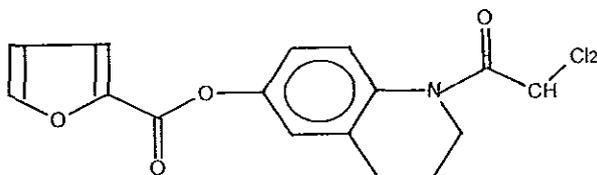
Continuación

DEFLOCULACIÓN	Alta concentración de electrolitos, modificación del potencial Z. Crecimiento de cristales. Suspensión no homogénea.	Verificar las propiedades del fármaco. Verificar el contenido de electrolitos, polímeros y tensioactivos. Floculación no controlada. Verificar la carga iónica del fármaco y del agente suspensor.
DISMINUCIÓN DE LA POTENCIA DEL FÁRMACO	Variación en el tamaño de partícula	Verificar el tamaño y distribución del tamaño de partícula
FLOTACIÓN	El fármaco hidrofóbico no es suficientemente humectado por el vehículo suspensor	Usar un agente humectante hidrofílico.
CAMBIO DE pH	Descomposición del fármaco.	Verificar la estabilidad y productos de degradación del fármaco
POCA DISPERSABILIDAD	Defloculación	Formular un sistema floculado
SEDIMENTACIÓN	Insuficiente cantidad del agente suspensor Efecto de electrolitos	Incrementar la cantidad del agente suspensor Verificar la cantidad de electrolitos y carga iónica

Tabla II. Problemas más Comunes Durante la Formulación de una Suspensión (6)

10. PROPIEDADES DEL PRINCIPIO ACTIVO (7,16,17,18)

* FORMULA QUÍMICA DESARROLLADA



* FORMULA QUÍMICA CONDENSADA



* NOMBRES QUÍMICOS

Ácido 2-furan carboxílico.

Éster 1- (dicloroacetil)-1,2,3,4-tetrahidro-6-quinoleína.

Éster ácido 2-furoico con 1-(dicloroacetil)-1,2,3,4-tetrahidro-6-quinolinol.

* PESO MOLECULAR

354.19

* DESCRIPCIÓN

Polvo amorfo blanco, inodoro, soluble en cloroformo y etanol, casi insoluble en agua.

* PUNTO DE FUSIÓN

145.5-155° C.

* SOLUBILIDAD

La quinfamida es soluble en cloroformo, éter, etanol y metanol, prácticamente insoluble en agua.

* CONTENIDO DE PUREZA

Contiene no menos del 98% y no más del 102% de $C_{16}H_{13}Cl_2NO_4$ calculado en base seca.

* PERDIDA POR SECADO

No más del 0.5%.

* METALES PESADOS

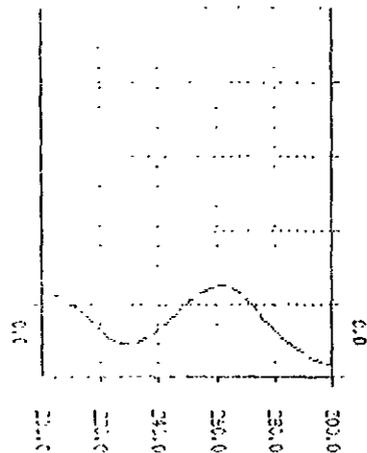
Máximo 0.001%.

* CENIZAS SULFATADAS

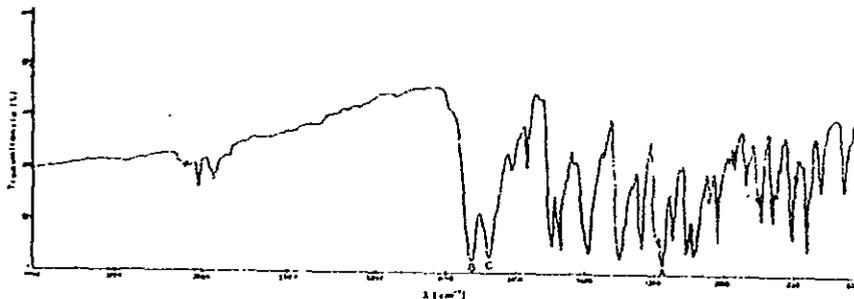
Máximo 0.2%.

* ENSAYOS DE IDENTIDAD

a) ESPECTRO UV



b) ESPECTRO IR



* ACTIVIDAD FARMACOLÓGICA

La administración de Quinfamida está indicada para el tratamiento de amibiasis intestinal en sus dos formas: *amibiasis aguda activa* y *amibiasis crónica* (estado de portador asintomático).

Los estudios farmacológicos preclínicos han demostrado que después de la administración oral de Quinfamida ésta se absorbe escasa e irregularmente en el tracto digestivo. La cantidad total de fármaco marcada recuperada a las 24 hrs. en heces es aproximadamente del 51% de la dosis empleada, el 49% restante se identificó en orina (16,19-23).

* CONDICIONES DE ALMACENAMIENTO

Conservar en un lugar fresco (15-20° C), seco, libre de contaminación, en condiciones higiénicas.

III. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Hoy en día los avances en la ciencia farmacéutica, ocasionan que el diseño de medicamentos sea cada vez de mayor responsabilidad para que puedan efectuarse con procedimientos que garanticen la seguridad en su uso. Por tal motivo, la industria farmacéutica se ha dado a la tarea de diseñar productos de reciente inclusión en el cuadro básico de medicamentos que proporcionen la mejor actividad terapéutica y alta calidad, teniendo siempre como objetivo acrecentar la participación de la compañía en el mercado o la utilidad económica y terapéutica de productos ya existentes o conocidos, de tal forma que los medicamentos deberán realizarse asegurando siempre la aceptación de los usuarios (entendiéndose por ellos a quienes lo van a fabricar, vender, recomendar, prescribir o utilizar directamente).

En este caso se eligió a la Quinfamida que es un éster tetrahydroquinolínico con actividad amebicida intrainestinal (3,4,7,16). Los escasos estudios disponibles señalan que ejerce acción amebicida contra *Entamoeba histolytica*, parásito del hámster, y contra *E. histolítica* (20,22,23). En este caso inhibe su propagación in vitro en concentraciones de 20 µg/mL (3,22,23). Así mismo en la luz intestinal inmoviliza a los trofozoítos y no permite su propagación; el interés en este compuesto se deriva de la posibilidad de un tratamiento que no se extiende más allá de 24 hrs., y al parecer carece de reacciones adversas significativas.

A nivel nacional solamente 2 laboratorios producen este medicamento en 2 presentaciones: tabletas y suspensión, de las cuales se prefiere a las suspensiones por presentar mayor biodisponibilidad que las tabletas, ser de fácil administración a niños, personas geriátricas y personas con problemas de deglución. Por este motivo se pretende desarrollar una suspensión oral de Quinfamida que sea física, química y farmacológicamente estable, con la finalidad de asegurar una actividad terapéutica óptima al paciente que la consuma.

IV. OBJETIVOS

OBJETIVO GENERAL :

Efectuar estudios de preformulación que sirvan como base para la elaboración de una formulación de Quinfamida en suspensión.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS :

1. Determinar la caracterización del principio activo.
2. Establecer la estabilidad del principio activo en polvo (condiciones de temperatura y luz solar) y en solución (condiciones de hidrólisis ácida, básica y oxidación).
3. Efectuar los estudios de interacción fármaco-excipiente.
4. Elegir los excipientes que sean compatibles con el principio activo.
5. Proponer una formulación que sea estable para la Quinfamida en suspensión.

V. HIPÓTESIS

A través de los estudios que se le realicen a la Quinfamida materia prima como: estabilidad en condiciones drásticas, interacción fármaco-excipiente, determinación de la concentración óptima de los excipientes en la formulación y controlando las variables de operación (temperatura, orden de incorporación de los excipientes), se espera minimizar los riesgos en el proceso y obtener una formulación de Quinfamida suspensión que sea estable y cumpla con las especificaciones correspondientes a una suspensión.

6.1 PROCEDIMIENTO:

**PREFORMULACIÓN*

PROPIEDADES QUÍMICAS

a) CARACTERIZACIÓN QUÍMICA

I. IMPUREZAS:

MÉTODO

-Cromatografía en capa fina

-Placa silica gel GF254

-sistema eluyente:

tolueno:metanol (90:10) saturar durante 15 minutos
previamente.

-solución estándar:

Quinfamida al 0.1% en etanol (S1)

-dilución del estándar:

tomar 2 mL de S1 y diluirlo a 25 mL con etanol. Concentración
final 0.2% de la S1. (S2).

-muestra:

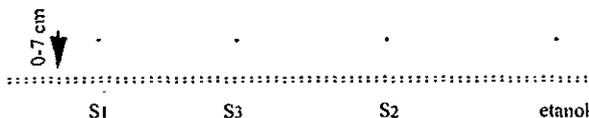
pesar 0.1 g de Quinfamida y colocarlos en un matraz de 100
mL, aforar con etanol. Se tiene una solución concentrada al
0.1 % (S3)

-Revelado:

luz UV a 254 nm.

PROCEDIMIENTO

° Aplicar 9 μ L de cada solución y 9 μ L de etanol como blanco de acuerdo al siguiente esquema



° Colocar la placa en la cámara de elución saturada.

° Dejar correr el disolvente hasta una altura de 9 cm. Retirar la placa y dejarla secar.

° Revelar la placa con lámpara UV a 254 nm.

° Si aparece otra mancha en la muestra, se compara ésta contra la mancha de la solución diluida del estándar (S2), y no debe ser mayor a ésta.

PROPIEDADES FÍSICAS

*DESCRIPCIÓN

Realizar una prueba organoléptica del compuesto y reportar su aspecto, color, olor y sabor.

*PUNTO DE FUSIÓN

Colocar una pequeña muestra de Quinfamida sobre un cubre-objetos. Ajustar el cubre-objetos en el aparato Fisher-Johns y comenzar a incrementar la temperatura ajustando la perilla de calentamiento a una velocidad lenta. Registrar el intervalo de fusión de la Quinfamida y repetir la determinación al menos 3 veces.

*CARACTERÍSTICAS CRISTALINAS

MÉTODO

MICROSCÓPICO

EQUIPO:

Microscopio óptico

MUESTRA:

Quinfamida

PROCEDIMIENTO:

Con una espátula esparcir una pequeña cantidad del principio activo sobre un portaobjetos. Posteriormente, colocar un cubreobjetos. Realizar la observación en el objetivo de 45X y 100X. Describir las formas cristalinas observadas.

*TAMAÑO DE PARTÍCULA

MÉTODO:

Tamiz

EQUIPO:

Ro-tap con mallas 20, 40, 60, 80, 100, 150, 200.

MUESTRA:

Quinfamida.

PROCEDIMIENTO:

- ° Pesar los tamices y el plato. Registrar los pesos iniciales (Pi)
- ° Armar el equipo Ro-tap en el orden siguiente: plato, mallas 200, 150, 100, 80, 60, 40, 20.
- ° Pesar 20 g (m) de Quinfamida y colocarla sobre la malla 20.
- ° Colocar la tapa sobre la pila de mallas, asegurarla con los tornillos correspondiente y accionar el interruptor para sacudir durante 15 min.
- ° Separar y pesar individualmente los tamices (Pf) para determinar la cantidad de Quinfamida retenida sobre los tamices por diferencia de peso:

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

NOTAS:

- No tocar los tamices con la mano, espátula o cepillo alguno.
- Limpiarlos sacudiéndolos verticalmente sin golpearlos.
- Lavarlos con agua.
- No calentarlos para secar.

*DETERMINACIÓN DE LA DENSIDAD APARENTE.

MATERIAL Y EQUIPO:

Probeta graduada con tapón esmerilado de 50 mL
Soporte universal
Balanza granataria

PROCEDIMIENTO:

- °Pesar la probeta de 50 mL, vacía en una balanza granataria. Registrar el peso (P1).
- °Vaciar la Quinfamida hasta el nivel de 20 mL, registrar el volumen exacto (V).
- °Pesar la probeta con la Quinfamida.
- °Registrar el peso (P2).
- °Calcular la densidad aparente (da) de acuerdo a la siguiente fórmula.

$$d_a = \frac{P_2 - P_1}{V}$$

*DETERMINACIÓN DE LA DENSIDAD COMPACTADA

PROCEDIMIENTO:

*Tapar la probeta del punto anterior.

*Sostener la probeta con el polvo a una distancia de 3 cm de la superficie de la mesa (sobre una base amortiguadora) y dejarla caer 25, 50, 75, 100, 125 veces, determinando el volumen cada 25 veces hasta que éste permanezca constante.

*Registrar los datos.

*Calcular la densidad compactada (dc) de acuerdo a la siguiente fórmula:

$$dc = \frac{P_2 - P_1}{V \text{ constante}}$$

*GRADO DE AGLOMERACIÓN

EQUIPO:

Microscopio óptico

PROCEDIMIENTO:

Colocar una pequeña muestra de Quinfamida sobre un portaobjetos. Realizar la observación en el objetivo 45X. Registrar el resultado.

*GRADO DE HUMECTACIÓN

MÉTODO:

Vidrio de reloj

PROCEDIMIENTO:

Colocar una pequeña muestra de Quinfamida en un vidrio de reloj. Adicionar poco a poco el vehículo. Mediante un cronómetro registrar el tiempo que tarda el principio activo en humectarse, desde el momento en que se deposita la primera gota. Realizar esto para cada uno de los excipientes a utilizar.

MÉTODO:

Capilar

PROCEDIMIENTO:

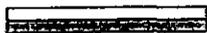
°Empacar un capilar (aproximadamente 3 terceras partes) con Quinfamida.

°Adicionar lentamente el vehículo.

°Registrar mediante un cronómetro el tiempo que tarda la Quinfamida en humectarse desde el momento en que se deposita la primera gota.

°Realizar para cada uno de los excipientes a utilizar.

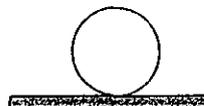
°Determinar el grado de humectación mediante el siguiente esquema:



COMPLETA



MEDIANA



NINGUNA

*CONTENIDO DE AGUA

Efectuar esta prueba de acuerdo al MGA 0041 de la FEUM 6a ed.

* ESPECTROSCOPIA EN ESTADO SÓLIDO

EQUIPO:

Espectro de infrarrojo Perkin Elmer

MÉTODO:

A) Espectroscopia Infrarrojo

PROCEDIMIENTO:

Pesar exactamente alrededor de 100 mg de Quinfamida y adicionar 2 mL de cloroformo y 4 mL de agua desmineralizada. Separar la fase orgánica, una vez separada esta fase adicionar sulfato de sodio anhidro, decantar y concentrar en BM, colocar de 1-2 gotas de este concentrado en una placa de bromuro de potasio. Dejar secar, determinar el espectro IR

PROPIEDADES FÍSICOQUÍMICAS EN ESTADO SÓLIDO

* SOLUBILIDAD

PROCEDIMIENTO:

Colocar aproximadamente 50 mg de Quinfamida en tubos de ensaye de 15 mL, adicionar poco a poco y con agitación continua, en porciones de 0.5 mL, los disolventes seleccionados para el estudio (etanol, metanol, cloroformo, acetona, agua).

PROPIEDADES FÍSICOQUÍMICAS EN SOLUCIÓN

*ESPECTROSCOPIA U.V.

EQUIPO:

Espectrofotómetro UV visible Bauch and Lomb
Espectronic 2000

DISOLVENTE:

Etanol

PROCEDIMIENTO:

Pesar exactamente alrededor de 16 mg de quinfamida y transferir a un matraz volumétrico de 100 mL; disolver en alcohol etílico de 96° y llevar al aforo con el mismo disolvente. Mezclar bien.

Tomar una alícuota de 2 mL y transferirlos a un matraz de 50 mL . Aforar con alcohol etílico de 96°. Concentración final 6.4 mcg/mL.

Colocar la muestra en una celda de cuarzo de 1 cm de ancho y efectuar un barrido en un intervalo de longitud de onda de 350 nm a 210 nm. Utilizar alcohol etílico de 96° como blanco.

* CENIZAS SULFATADAS

PROCEDIMIENTO:

Realizar esta prueba de acuerdo al MGA 0751 de la FEUM 6a ed.

* PRUEBA LIMITE DE METALES PESADOS

PROCEDIMIENTO:

Realizar esta prueba de acuerdo al MGA 0561. Método II de la FEUM 6a ed.

* PUREZA

MÉTODO:

Espectrofotométrico

EQUIPO:

Espectrofotómetro Bauch and Lomb
Spectronic 2000

PROCEDIMIENTO

1. Solución de Referencia: Pesar exactamente alrededor de 16 mg de Quinfamida de referencia y transferir cuantitativamente a un matraz volumétrico de 100 mL; disolver en alcohol etílico de 96° y llevar al aforo con el mismo disolvente. Mezclar bien. Tomar una alícuotas de 2 mL y transferirlos a un matraz de 50 mL. Aforar con alcohol etílico de 96°. Esta solución contiene alrededor de 6.4 mcg/mL.

2. Solución de la muestra: Pesar exactamente alrededor de 16 mg de Quinfamida a examinar y transferir cuantitativamente a un matraz volumétrico de 100 mL; disolver en alcohol etílico de 96° y llevar al aforo con el mismo disolvente. Mezclar bien. Tomar una alícuota de 2 mL y llevarlos a un matraz volumétrico de 50 mL y aforar con etanol de 96°. Preparar esta solución por duplicado.

3. Medir al espectrofotómetro la absorbancia de las soluciones de las muestras y de la solución de referencia a 260 nm en celdas de 10 mm, usando alcohol etílico de 96° como blanco.

ESTABILIDAD DEL PRINCIPIO ACTIVO

A) Estabilidad en Estado Sólido:

Colocar en frascos transparentes (identificados con el nombre del producto, fecha de inicio, y condición) aproximadamente 50 mg de quinfamida y someterlos a las siguientes condiciones:

- Luz solar
- Temperatura (65°C)

B) Degradación del Principio Activo

Colocar en frascos transparentes aproximadamente 50 mg de quinfamida, adicionar a cada frasco 0.5 mL de las soluciones descritas a continuación:

Hidróxido de sodio 2 N
Ácido clorhídrico 2 N
Peróxido de hidrógeno 35%
Agua desmineralizada

Colocar cada uno de los frascos en la estufa destinada para tal estudio (65°C), debidamente etiquetados e identificados, a excepción del frasco con peróxido de hidrógeno que deberá colocarse sólo a 30°C.

Tomar una muestra de cada uno de los frascos tanto del estudio en estado sólido como en solución y proceder a analizar por CCF. Realizar el análisis cada tercer día (durante un mes), comparando contra un estándar de Quinfamida preparado en el momento del análisis.

COMPATIBILIDAD CON EXCIPIENTES

PROCEDIMIENTO:

A) Colocar en frascos transparentes (debidamente identificados) aproximadamente 50 mg de Quinfamida y el excipiente seleccionado en la proporción correspondiente.

B) Colocar en frascos transparentes (debidamente identificados) aproximadamente 50 mg de Quinfamida y el excipiente seleccionado (Tabla III) en la proporción correspondiente, a esta mezcla adicionar 5 mL de agua desmineralizada.

C) Colocar en frascos transparentes (debidamente identificados) aproximadamente 50 mg de Quinfamida y el excipiente seleccionado en la proporción correspondiente, a esta mezcla adicionar aproximadamente 5 mg de antioxidante y 5 mL de agua desmineralizada.

D) Colocar los frascos del inciso A, B y C en estufas de 45°C y 65°C.

E) Realizar el análisis por CCF, utilizando las mismas condiciones de elución y revelado que el análisis de estabilidad de la Quinfamida.

F) Muestrear cada dos días (durante un periodo de 3 meses), comparar contra un estándar de Quinfamida preparado al momento del análisis. Observar y reportar cualquier cambio físico aparecido en las muestras.

FORMULACIÓN

Considerando los resultados obtenidos durante la preformulación proponer una formulación que sea estable, de acuerdo al siguiente procedimiento general de elaboración:

PROCEDIMIENTO:

1. Dispersar en agua el agente suspensor y el agente viscosante a una temperatura de 65°C.
2. Disolver en agua los conservadores, el antióxidante (si es necesario) y el agente edulcorante.
3. Mezclar en un mortero el agente humectante, la quinfamida y el saborizante (si es necesario)
4. Adicionar la mezcla obtenida en el paso (2) a la mezcla obtenida en el paso (1). Agitar y mantener la temperatura a 65° C.
5. A la mezcla obtenida en el paso (4) adicionar la mezcla obtenida en el paso (3). Suspender el calentamiento y continuar con la agitación hasta que la mezcla se encuentre homogénea.

CICLADO TÉRMICO

1. Una vez propuesta la formulación o formulaciones que se desean evaluar, someter a ciclado térmico la suspensión en frascos de polietileno pigmentado de alta densidad con retapa de polietileno de baja densidad y tapa de rosca de polietileno de alta densidad, bajo las siguientes condiciones:

TIEMPO:	24 hr por 24 hr
PERIODO:	10 a 20 días
TEMPERATURA:	5° C - 37° C

2. Observar diariamente y registrar los cambios presentados en el producto.
3. Evaluar la posible degradación química empleando la CCF desarrollada en la etapa de preformulación.
4. Seleccionar la formulación más estable de acuerdo con los resultados del ciclado térmico.
5. Proceder a fabricar los lotes piloto para estabilidad acelerada con la mejor formulación.

Polietilenglicol
Goma de xantano
Tween 80 (monooleato de sorbitán)
Propilenglicol
Carboximetilcelulosa de alta viscosidad
Veegum HV
Citrato de sodio
Sorbitol 70%
Benzoato de sodio
Polisorbato 80
Ac. ascórbico
Sabor limón
Avicel
Polietilenglicol 300
Bisulfito de sodio
Veegum F
Glucosa
Menta
Tween 60 (monoestearato de sorbitán)
Sabor cereza
Color rojo no. 3
Aroma de fruta
color verde pistache
Ácido cítrico
Metabisulfito de sodio
Ascorbato de sodio
Ácido benzoico
Ácido Sórbico

Tabla III. Excipientes a Utilizar en la Interacción

VII. RESULTADOS Y ANALISIS DE RESULTADOS

CARACTERIZACIÓN

Durante la caracterización de la Quinfamida, se observó que las pruebas efectuadas como: valoración. pf, espectro IR y UV entre otras (tabla IV) cumplen con los criterios de aceptación (especificaciones internas del laboratorio), lo cual indica que puede ser utilizada como materia prima para la realización de los estudios preliminares a la formulación de la suspensión así como para la elaboración de la misma.

DETERMINACIONES	ESPECIFICACIONES	RESULTADO
DESCRIPCIÓN	Polvo cristalino, ligeramente crema con olor característico, libre de partículas extrañas	cumple
SOLUBILIDAD	Soluble en cloroformo, acetona, etanol, metanol, casi insoluble en agua	cumple
IDENTIFICACIÓN	a) IR similar a un estándar b) UV similar a un estándar	positiva
PUNTO DE FUSION	145-155°C	151°C
CENIZAS	No más del 0.2 %	menos del 0.2 %
METALES PESADOS	No más del 0.001%	menos del 0.001 %
PERDIDA POR SECADO	No más de 0.5%	0.2%
PUREZA	98.0-102.0% Base seca	99.725% base seca

Tabla IV. Caracterización de la Quinfamida

CROMATOGRAFIA EN CAPA FINA

Durante las pruebas realizadas para elegir el sistema de elución se determinó que el sistema más eficiente para la identificación de la Quinfamida por este método es el que corresponde al sistema descrito en la tabla (V), debido a que con otros sistemas probados se tenía muy poca separación de la muestra partiendo del punto de aplicación.

- Soporte:	Silica gel 60 F 254
- Sistema de elución:	Tolueno:metanol
- Gradiente:	90:10
- Rf:	0.6

TABLA V. Sistema de Elución
para la Quinfamida en CCF

*IMPUREZAS POR CROMATOGRAFÍA EN CAPA FINA

Como se observa en la tabla (VI), tanto la Quinfamida sustancia de referencia (S1) como la muestra presentan los mismos Rf, siendo el Rf de la Quinfamida 0.6

MUESTRA	Rf	Rf (impurezas)
S1	0.6	0.275
S2	0.6	-
S3	0.6	0.275
BLANCO	-	-

Tabla VI. Impurezas de la Quinfamida por CCF

*ESTABILIDAD DE LA QUINFAMIDA

Mediante las pruebas de estabilidad tabla (VII) se puede apreciar que la quinfamida se ve afectada por la luz, medios alcalinos y es susceptible de sufrir oxidación, esto se determinó mediante cromatografía en capa fina (CCF) que fue la técnica de control de estudio.

CONDICIÓN	CAMBIOS FÍSICOS	Rf	DEGRADACIÓN QUÍMICA
Temp. amb-/luz solar	El polvo se torno de color crema	0.6	-
65°C	Sin cambio	0.6	-
65°C/H ₂ O	La solución se torno de color crema	0.6	-
45°C/NaOH	La solución se torno de color café	0.15	+
45°C/HCl	Sin cambio	0.6	-
30°C/H ₂ O ₂	Sin cambio	0.4	+

Tabla VII. Estabilidad de la Quinfamida

PROPIEDADES REOLÓGICAS

Durante las pruebas reológicas efectuadas tabla (VIII) se observó que la quinfamida es un polvo amorfo que presenta un alto grado de aglomeración y carece de fluidez. Debido a la aglomeración que presenta es muy probable que se presenten problemas de uniformidad de dosis cuando se elabore en forma de suspensión, por lo que se recomienda utilizar un homogenizador de tamaño de partícula antes de acondicionar.

Densidad aparente = 0.613 g/mL
Densidad compactada = 0.985 g/mL
Vel. de flujo= no fluye

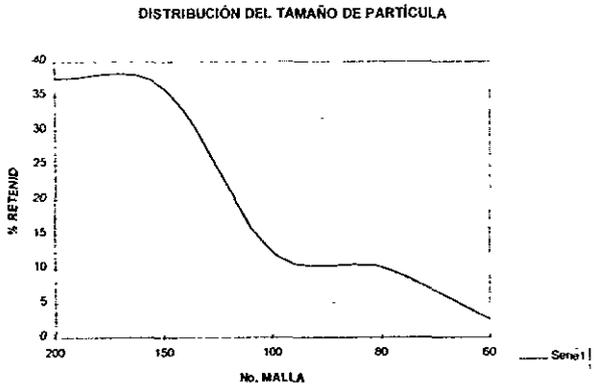
Tabla VIII. Propiedades Reológicas de la Quinfamida

TAMAÑO DE PARTÍCULA

La tabla (IX) nos muestra la distribución del tamaño de partícula el cual como se observa contiene el intervalo idóneo para la formulación de una suspensión, así mismo en la gráfica (1) se presenta la distribución de las mismas, para tener una mejor apreciación.

No. Malla	Tamaño de partícula (µm)	Quinfamida (g)	% Retenido
60	250	0.0	0.0
80	180	1.4	2.8
100	150	5.1	10.2
150	106	6.3	12.6
200	75	18.4	36.8
plato		18.8	37.6

Tabla IX. Distribución del Tamaño de Partícula de la Quinfamida



Gráfica 1 Distribución del Tamaño de Partícula

COMPATIBILIDAD FÁRMACO-EXCIPIENTE

En cuanto al estudio de compatibilidad se puede observar en la tabla (X) que no existe interacción química entre la quinfamida y los excipientes utilizados cuando se les adiciona un antioxidante, esto se corroboró con el Rf obtenido durante el seguimiento del estudio por cromatografía en capa fina (CCF), siendo el Rf teórico con el cual se comparo de 0.6. Sin embargo en algunos excipientes como el sabor menta, ácido ascórbico, polietilenglicol 300, sabor cereza y aroma de fruta, se puede apreciar un ligero cambio físico, el cual se determinó por un cambio en el color de la solución este mismo efecto se logra apreciar en las muestras que se encuentran en solución pero que no contienen un antioxidante, características que sirvieron de base para determinar que para que la quinfamida se mantenga estable en solución es necesario que se encuentre en presencia de un antioxidante, en este caso se eligió al antioxidante 3 ya que además de su función como antioxidante sirve para amntener la suspensión en un pH adecuado para la estabilidad de la quinfamida.

FORMULACIÓN Y CICLADO TÉRMICO

Con los resultados obtenidos durante la preformulación se procedió a seleccionar al agente humectante y al agente suspensor de acuerdo a la compatibilidad de la quinfamida. Posteriormente, la fórmula propuesta se sometió a un ciclado térmico 24 X 24 horas por un periodo de 1 mes para verificar la estabilidad de la suspensión en su material de empaque (frasco de polietileno pigmentado de alta densidad con retapa de polietileno de baja densidad y tapa de rosca de alta densidad), la cual se siguió por cromatografía en capa fina (CCF). Durante el ciclado térmico se observó que no existe interacción entre el material de empaque y la suspensión, la cual se mantuvo estable presentando un volumen de sedimentación del 98% (sin resuspender) ya que una vez que se agitaba nuevamente la quinfamida se mantenía en suspensión. Debido a que la suspensión presentaba buenas características funcionales se procedió a elaborar 3 lotes para someterlos a estabilidad. Cabe mencionar que el ciclado térmico se continuo hasta un periodo de 3 meses.

MEZCLA: Quinfamida + Excipiente	DEGRADACIÓN									
	65°C/P		45°C/P		65°C/S		45°C/S		45°C/SA	
	VIS	CCF	VIS	CCF	VIS	CCF	VIS	CCF	VIS	CCF
POLIETILENGLICOL	+ ₁	-	-	-	+ ₁	-	+ ₁	-	+ ₁	-
GOMA DE XANTANO	-	-	-	-	+ ₁	-	-	-	-	-
TWEEN 80	-	-	-	-	+ ₄	-	-	-	-	-
PROPILENGLICOL	-	-	-	-	+ ₄	-	+ ₁	-	-	-
CMC HV	-	-	-	-	+ ₄	-	+ ₂	-	-	-
VEEGUM HV	-	-	-	-	+ ₄	-	+ ₂	-	-	-
CITRATO DE SODIO	-	-	-	-	+ ₄	-	+ ₃	-	-	-
SORBITOL 70%	-	-	-	-	+ ₄	-	+ ₁	-	-	-
BENZOATO DE SODIO	-	-	-	-	+ ₁	-	+ ₁	-	-*	-
POLISORBAT 80	-	-	-	-	+ ₄	-	-	-	-	-
ACIDO ASCÓRBICO	-	-	-	-	+ ₄	-	+ ₁	-	+ ₁	-
SABOR LIMÓN	-	-	-	-	+ ₃	-	+ ₃	-	-	-
AVICEL RC-591	-	-	-	-	+ ₃	-	+ ₁	-	-	-
POLIETILENGLICOL 300	-	-	-	-	+ ₁	-	+ ₁	-	+ ₁	-
BISULFITO DE SODIO	-	-	-	-	+ ₄	-	+ ₁	-	-	-
GLUCOSA	-	-	-	-	+ ₃	-	+ ₁	-	-	-
SABOR MENTA	+ ₂	-	-	-	+ ₄	-	+ ₁	-	+ ₂	-
TWEEN 60	-	-	-	-	+ ₄	-	+ ₃	-	-	-
COLOR ROJO No 3	-	-	-	-	+ ₃	-	-	-	-	-
AROMA DE FRUTA	-	-	-	-	+ ₃	-	+ ₁	-	+ ₁	-
VERDE PISTACHE	-	-	-	-	+ ₂	-	-	-	-	-
ACIDO CITRICO	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
PROPILPARABENO	-	-	-	-	+ ₃	-	+ ₂	-	-	-
METILPARABENO	-	-	-	-	+ ₃	-	+ ₂	-	-	-
AZUCAR	-	-	-	-	+ ₃	-	+ ₂	-	-	-
VEEGUM F	-	-	-	-	+ ₄	-	+ ₁	-	-	-
SABOR CEREZA	-	-	-	-	+ ₄	-	-	-	-	-
METABISULFITO DE SODIO	-	-	-	-	+ ₃	-	-	-	+ ₁	-
ACIDO BENZOICO	-	-	-	-	+ ₁	-	-	-	-	-
ASCORBATO DE SODIO	-	-	-	-	+ ₄	-	-	-	-	-
ACIDO SÓRBICO	-	-	-	-	+ ₄	-	-	-	-	-
65°C/P = 65°C en polvo 65°C/S = 65°C en solución 65°C/SA = 65°C en solución + antioxidante	Apariencia De Las Mezclas: mezclas homogéneas de color blanco a excepción de las mezclas con tween 80 y 60 que presentaban color amarillo tenue. + ₁ = solución de color gris + ₂ = solución de color crema + ₃ = solución de color amarillo + ₄ = solución de color café -* = la solución presentó crecimiento de cristales.									

Tabla X. Interacción de la Quinfamida con diferentes excipientes.

GRADO DE HUMECTACIÓN

En lo referente a las pruebas de humectación se observó que el excipiente 1 no es un buen agente humectante para la Quinfamida ya que ésta se dejó en contacto con él por un período mayor a 1 hora y no se apreció humectación alguna, con el excipiente 3 se observó una humectación mediana en 10 min., mientras que con el excipiente 2, 4 y 5 se presentó una humectación completa, sin embargo al realizar una combinación del excipiente 2 con el 5 el tiempo de humectación disminuyó, motivo por el cual se decidió utilizar en la formulación de la suspensión la combinación de ambos, estos resultados se muestran en la tabla (XI).

HUMECTANTE	t (min.)		GRADO DE HUMECTACIÓN	
	vidrio de reloj	capilar	vidrio de reloj	capilar
1	+ 60.00	+ 60.00	NINGUNA	NINGUNA
2	5.00	6.00	COMPLETA	COMPLETA
3	10.00	12.00	MEDIANA	MEDIANA
4	8.60	9.00	COMPLETA	COMPLETA
5	7.30	7.50	COMPLETA	COMPLETA
2/5	2.50	3.00	COMPLETA	COMPLETA

Tabla XI. Grado de humectación de la Quinfamida en presencia de diferentes agentes Humectantes

SELECCIÓN DEL ANTIOXIDANTE

Debido a que la Quinfamida es susceptible de sufrir degradación oxidativa, fué necesario seleccionar el antioxidante más apropiado, como se puede apreciar en la tabla (XII) de todos los antioxidantes probados el que corresponde al número 3 es con el único que permanece estable la Quinfamida, cabe mencionar que la evaluación de la estabilidad de la Quinfamida ante los diferentes antioxidantes fué seguida por CCF siendo el Rf con el cual se comparó de 0.6 para la Quinfamida y de 0.4 para el producto de degradación.

ANTIOXIDANTE	CONCENTRACION				
	0.01%	0.05%	0.1%	1.0%	1.5%
1	+	*	+	*	*
2	+	+	+	*	*
3	*	*	+	-	-
4	+	+	+	*	*
5	+	+	+	*	*

* OXIDACION DE LA QUINFAMIDA
 - LA QUINFAMIDA NO PRESENTA OXIDACION
 - CONCENTRACION NO UTILIZADA

Tabla XII . Selección del agente antioxidante y su concentración para la Quinfamida en Suspensión

ELECCIÓN DEL TIPO Y CONCENTRACIÓN DEL AGENTE SUSPENSOR

En la tabla (XIII) se muestran los agentes suspensoros probados para la elaboración de la suspensión de Quinfamida. Como se puede apreciar el suspensor 1 se descartó debido a que se necesitaba una concentración de 3.0 % para obtener un volumen de sedimentación de 1, mientras que con el suspensor 3 solamente se necesita una concentración de 2.5%. Por otra parte, considerando que el suspensor 2 ejerce un efecto sinérgico en combinación con el suspensor 3, se propuso utilizar una combinación de ambos en las concentraciones que se muestran en la tabla (XIII)

AGENTE SUSPENSOR	C	V.S.	C	V.S.	C	V.S.
1	1.0%	0.01	1.5%	0.9	3.0%	1
2	0.5%	0.05	1.0%	0.08		
3	0.6%	0.05	0.9%	0.8	2.5%	1
2/3	0.125% / 0.625 %	0.7	0.25% / 1.25%	1.0	0.3% / 0.7%	1

C : CONCENTRACIÓN DEL AGENTE SUSPENSOR UTILIZADA EN PORCENTAJE
V.S. : VOLUMEN DE SEDIMENTACIÓN

Tabla XIII. Selección del tipo y concentración del agente suspensor.

SELECCIÓN DEL AGENTE CONSERVADOR

Debido a que la forma farmacéutica (suspensión) en la cual se va a elaborar la Quinfamida es un medio muy fácil de contaminarse se probaron diferentes conservadores para elegir aquel que conservara a la suspensión libre de microorganismos. Los agentes utilizados se muestran en la tabla (XIV). Como se puede apreciar los conservadores que pueden servir en la elaboración de la suspensión de Quinfamida son el 1, 2 y 3, pero debido a que el conservador 3 necesita una concentración de 0.3 % para ejercer su efecto, se descartó ya que si se utiliza una mezcla del conservador 1 y 2 se pueden tener los mismos resultados y a una menor concentración.

CONSERVADOR	CONCENTRACIÓN						
	0.05%	0.1%	0.15%	0.2%	0.3%	0.4%	0.18%/0.02%
1	*	-	-	-	*	*	*
2	-	-	-	-	*	*	*
3	*	*	*	+	+	-	*
4	*	+	+	+	*	*	*
1/2	*	*	*	*	*	*	-

- : PRESENCIA DE MICROORGANISMOS
- : AUSENCIA DE MICROORGANISMOS
* : CONCENTRACIÓN NO UTILIZADA

Tabla XIV. Selección del conservador y concentración para una suspensión de Quinfamida

FORMULACIÓN PROPUESTA PARA LA ELABORACIÓN DE UNA SUSPENSIÓN DE QUINFAMIDA

Con los resultados obtenidos durante la prueba de humectación, elección del conservador, antioxidante y el agente suspensor se propuso la siguiente formulación:

Quinfamida	1.00 %
Humectante 5	2.00 %
Humectante 2	4.00 %
Antioxidante 3	1.00 %
Edulcorante	20.00 %
Conservador 1	0.18 %
Conservador 2	0.02 %
Suspensor 2	0.30 %
Suspensor 3	0.70 %

Tabla XV. Formulación propuesta para la elaboración de una suspensión de Quinfamida

La formulación anterior presentó un volumen de sedimentación de 1 y una viscosidad de 125 centipuas por lo que se procedió a elaborar 3 lotes piloto para verificar su estabilidad

ESTABILIDAD

Los resultados de control de los análisis efectuados a los lotes sometidos a estabilidad se resumen en las tablas (XVI-XIX), como se observa la valoración al igual que los límites microbianos se encuentran dentro de los límites establecidos tanto al inicio como al final del estudio. Por lo que se puede decir que la suspensión conserva su identidad, pureza y eficacia de la quinfamida.

LOTE	APARIENCIA	VALORACIÓN (%)	nH	LIM. MICROBIANOS	VISCOSIDAD	ENSAYO DE IDENTIDAD
A análisis inicial	Suspensión homogénea de color crema, viscosa, libre de grumos y partículas extrañas	105.48	2.5	cumple	125 cps	igual a un estándar
A análisis 1 ^{er} mes	+	105.65	2.5	cumple	125 cps	+
A análisis 2 ^o mes	+	106.24	2.5	cumple	125 cps	+
A análisis 3 ^{er} mes	+	106.30	2.5	cumple	126 cps	+
B análisis inicial	Suspensión homogénea de color crema, viscosa, libre de grumos y partículas extrañas	102.25	2.5	cumple	127 cps	igual a un estándar
B análisis 1 ^{er} mes	+		2.5	cumple	127 cps	+
B análisis 2 ^o mes	+	103.78	2.5	cumple	128 cps	+
B análisis 3 ^{er} mes	+	102.23	2.5	cumple	128 cps	+
C análisis inicial	Suspensión homogénea de color crema, viscosa, libre de grumos y partículas extrañas	108.02	2.5	cumple	125 cps	igual a un estándar
C análisis 1 ^{er} mes	+		2.5	cumple	124 cps	+
C análisis 2 ^o mes	+	107.89	2.5	cumple	125 cps	+
C análisis 3 ^{er} mes	+	106.753	2.5	cumple	125 cps	+

La suspensión mantuvo las mismas características.

TABLA (XVI). Estabilidad de la Suspensión a Temperatura Ambiente

LOTE	APARIENCIA	VALORACIÓN (%)	pH	LÍM. MICROBIANOS	VISCOSIDAD	ENSAYO DE IDENTIDAD
A análisis inicial	Suspensión homogénea de color crema, viscosa, libre de grumos y partículas extrañas	105.48	2.5	cumple	125 cps	igual a un estándar
A análisis 1 ^{er} mes	*	105.95	2.5	cumple	125 cps	*
A análisis 2 ^o mes	*	106.24	2.5	cumple	126 cps	*
A análisis 3 ^{er} mes	*	106.30	2.5	cumple	126 cps	*
B análisis inicial	Suspensión homogénea de color crema, viscosa, libre de grumos y partículas extrañas	102.25	2.5	cumple	127 cps	igual a un estándar
B análisis 1 ^{er} mes	*	102.43	2.5	cumple	127 cps	*
B análisis 2 ^o mes	*	103.78	2.5	cumple	127 cps	*
B análisis 3 ^{er} mes	*	102.23	2.5	cumple	128cps	*
C análisis inicial	Suspensión homogénea de color crema, viscosa, libre de grumos y partículas extrañas	108.02	2.5	cumple	124 cps	igual a un estándar
C análisis 1 ^{er} mes	*	107.5	2.5	cumple	125 cps	*
C análisis 2 ^o mes	*	107.89	2.5	cumple	124 cps	*
C análisis 3 ^{er} mes	*	106.753	2.5	cumple	125 cps	*

*: la suspensión mantiene las mismas características

Tabla XVII. Estabilidad de la suspensión a 5°C

LOTE	APARIENCIA	VALORACIÓN (%)	pH	LIM. MICROBIANOS	VISCOSIDAD	ENSAYO DE IDENTIDAD
A análisis inicial	Suspensión homogénea de color crema, viscosa, libre de grumos y partículas extrañas	105.48	2.5	cumple	125 cps	igual a un estándar
A análisis 1 ^{er} mes	+	105.30	2.5	cumple	125 cps	+
A análisis 2 ^o mes	+	106.24	2.5	cumple	125 cps	+
A análisis 3 ^{er} mes	+	106.30	2.5	cumple	126 cps	+
B análisis inicial	Suspensión homogénea de color crema, viscosa, libre de grumos y partículas extrañas	102.25	2.5	cumple	127 cps	igual a un estándar
B análisis 1 ^{er} mes	+	102.58	2.5	cumple	127 cps	+
B análisis 2 ^o mes	+	103.78	2.5	cumple	128 cps	+
B análisis 3 ^{er} mes	+	102.23	2.5	cumple	128 cps	+
C análisis inicial	Suspensión homogénea de color crema, viscosa, libre de grumos y partículas extrañas	108.02	2.5	cumple	124 cps	igual a un estándar
C análisis 1 ^{er} mes	+	107.34	2.5	cumple	125 cps	+
C análisis 2 ^o mes	+	107.89	2.5	cumple	125 cps	+
C análisis 3 ^{er} mes	+	106.753	2.5	cumple	126 cps	+
+- la suspensión mantuvo las mismas características						

Tabla XVIII. Estabilidad de la suspensión a 30°C

LOTE	APARIENCIA	VALORACIÓN (%)	pH	LIM. MICROBIANOS	VISCOSIDAD	ENSAYO DE IDENTIDAD
A análisis inicial	Suspensión homogénea de color crema, viscosa, libre de grumos y partículas extrañas	105.48	2.5	cumple	125 cps	Igual a un estándar
A análisis 1 ^{er} mes	*	104.273	2.5	cumple	126 cps	+
A análisis 2 ^o mes	*	106.24	2.5	cumple	126 cps	+
A análisis 3 ^{er} mes	*	106.30	2.5	cumple	127 cps	+
B análisis inicial	Suspensión homogénea de color crema viscosa, libre de grumos y partículas extrañas	102.25	2.5	cumple	127 cps	Igual a un estándar
B análisis 1 ^{er} mes	*	100.74	2.5	cumple	127 cps	+
B análisis 2 ^o mes	*	103.78	2.5	cumple	128 cps	+
B análisis 3 ^{er} mes	*	102.23	2.5	cumple	128 cps	+
C análisis inicial	Suspensión homogénea de color crema, viscosa, libre de grumos y partículas extrañas	108.02	2.5	cumple	124 cps	Igual a un estándar
C análisis 1 ^{er} mes	*	106.88	2.5	cumple	125 cps	+
C análisis 2 ^o mes	*	107.89	2.5	cumple	125 cps	+
C análisis 3 ^{er} mes	*	106.753	2.5	cumple	126 cps	+
* la suspensión mantuvo las mismas características						

Tabla XIX Estabilidad de la suspensión a 40°C

VIII. CONCLUSIONES

En base a los resultados obtenidos durante la caracterización, fue posible confirmar la identidad de la Quinfamida, ya que cumple con las especificaciones internas del laboratorio.

Los estudios de estabilidad para la Quinfamida en polvo demostraron que es estable bajo condiciones de temperatura (60°C); en cuanto a su estabilidad en solución se observó que la Quinfamida es inestable en solución acuosa en medios básicos, y está sujeta a degradación oxidativa, por lo que su estabilidad depende del oxígeno presente en el medio ambiente siendo necesaria la presencia de un antióxidante en la suspensión.

Todos los excipientes utilizados en el estudio a excepción del ácido ascórbico, polietilenglicol 300, sabor cereza y aroma de fruta, pueden ser utilizados para la formulación de la suspensión de Quinfamida.

La formulación desarrollada comprobó ser estable a las condiciones normales y extremas de temperatura en su material de empaque; garantizando así la identidad, pureza y efectividad terapéutica de la Quinfamida en suspensión, por lo menos durante 2 años a condiciones normales de almacenamiento (15°C-30°C).

Con lo anterior se concluye que la utilidad de una formulación para una forma farmacéutica líquida que sea estable y efectiva, depende de la adecuada selección de los excipientes usados para su elaboración, facilitando así su administración, promoviendo su liberación y biodisponibilidad de el fármaco, así como también lo puede proteger para evitar su degradación.

IX. REFERENCIA

- 1.- Biagi F. Enfermedades Parasitarias. 2a edición. La Prensa Médica Mexicana, S.A. de C.V. México 1994. pp. 81-124
- 2.- Craig y Faust. Parasitología clínica. Salvat Mexicana de Ediciones, S.A. de C.V. México 1981. pp. 135-163.
- 3.- Rodríguez CR. Vademécum Académico de Medicamentos, 2a edición. Interamericana-Mc Graw Hill. México 1995. pp. 716-717.
- 4.- Sánchez FJ. Manual de Prescripciones Médicas. Tlaquepaque Editores S.A. México 1992. Pág. 334.
- 5.- Rosenstein SE. Diccionario de Especialidades Farmacéuticas, 42a edición PLM S.A. México 1996. pág. 324.
- 6.- Bernard J. Idsonn, Ph D. Suspensiones, Manual de FMC.
- 7.- Korolkovas A. *Essentials of medicinal chemistry*, 2a. edición. Willey-Interscience Publication. U.S.A. 1988.
- 8.- Wells JI. *Pharmaceutical preformulation*. Simon and Schuster International Group. England 1993. pp. 113-7. 152-90, 215-8.
- 9.- NOM. *Estabilidad de Medicamentos*. 1996
- 10.- Remington Farmacia, 17a edición Panamericana; Argentina 1990. pp. 439-445.
- 11.- Rubinstein MH. *Pharmaceutical Technology. Drug stability*. John Willey & sons. Inglaterra 1989. pp 118-130.
- 12.- Fara Wlins editor, *Bentley's Textbook of Pharmaceutics*, 8a ed. Bailliere Tindall, Londres, 1977. pp. 80-2,641-9.
- 13.- Liebano HA., Rieger M., Gilbert S. *Pharmaceutical dosage forms: disperse systems*. Vol. 1; Marcel Dekker Inc. U.S.A. 1988. pp 13-45, 151-195.
- 14.- Liebano H.A., Rieger M., Gilbert S. *Pharmaceutical dosage forms: disperse systems*. Vol. 2; Marcel Dekker Inc. U.S.A. 1989. pp. 231-60.
- 15.- *Pharmaceutical Review. The International J. for the Pharmaceutical Industry*. vol. 5(4):26 (1993).

16.- Martín A. Ph. D. *Physical Pharmacy*, 3a edición. Lea and Febiger. U.S.A. 1983. pp 164-8, 465, 544-52.

17.- *Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos*. 6a ed. Secretaria de Salud. México, 1990.

18.- Martínez SE. *Estudios de preformulación y Validación del método analítico por CLAR de Quinfamida en tabletas*. Lab. Searle-FES Zaragoza. México 1990. pp 27-69

19.-The Merk Index. *An Encyclopedia of Chemicals, Drugs and Biologicals*. 11a edición Merk and Co. Inc. U.S.A. 1989. pp 60-88.

20.-USP Dictionary of USAN and International Drug Names. Carolyn A. Fleeger editor. United States Pharmacopeia. Convention Inc. 1995. pág. 573.

21.-Fernández P. et al. *Estudio Clínico Comparativo de un Nuevo Amebicida, Quinfamida, e de Metronidazol no Tratamiento da Amebias e Intestinal*. *Farm. Clin* 92(12):213-8 (1986).

22.-González SN. Saltigeral SP. *Guía de Antimicrobianos, Antivirales, Antiparasitarios y Antimicóticos*, 3a ed. Interamericana-McGraw-Hill, México, 1992. pp. 174-5.

23.-Guevara L., et. al., *Evaluación de la tolerancia y eficacia en humanos de Quinfamida un nuevo amebicida intraluminal*. *Rev. Gas. Mex*. 45 (2): 92-7 (1980).

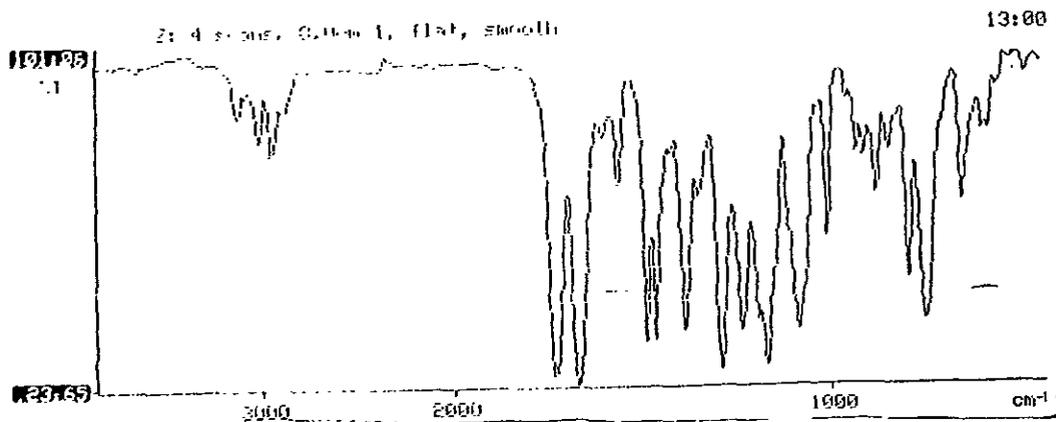
24.-Guevara L. García TG., Uscanga LF. *A study with quinfamide in the treatment chronic amebiasis in adults*. *Clin. Ther.* 6(1): I-IV (1983).

25.- O'Melia PE., et al., *The disposition of quinfamide in the rat*. *Arch. Int. Pharmacodyn. Ther.* Vol. 1(258): 29-38 (1982).

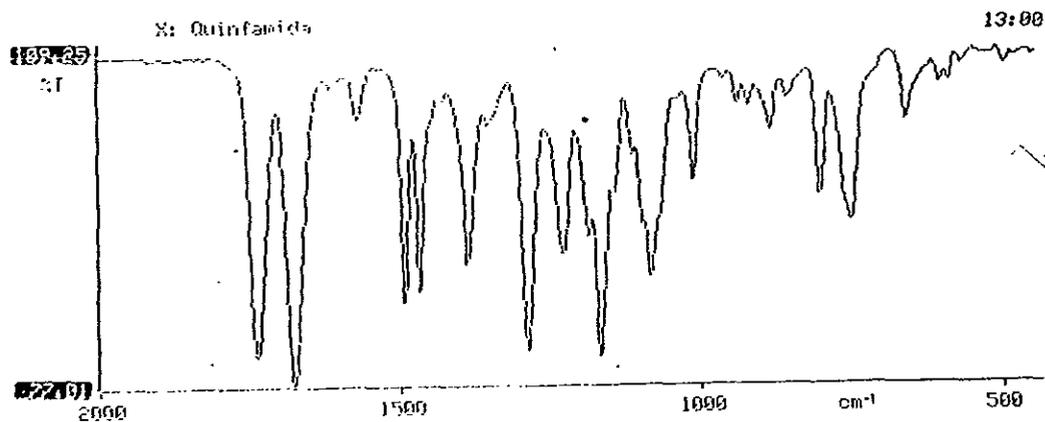
26.- Cartensen Jt. Rhodes CT. *Cyclic Temperature Stress Testing of Pharmaceuticals*. *Drug Dev Ind Pharm* 19(3):401-3 (1993).

X. ANEXO

A) Espectro IR, Quinfamida sustancia de Referencia

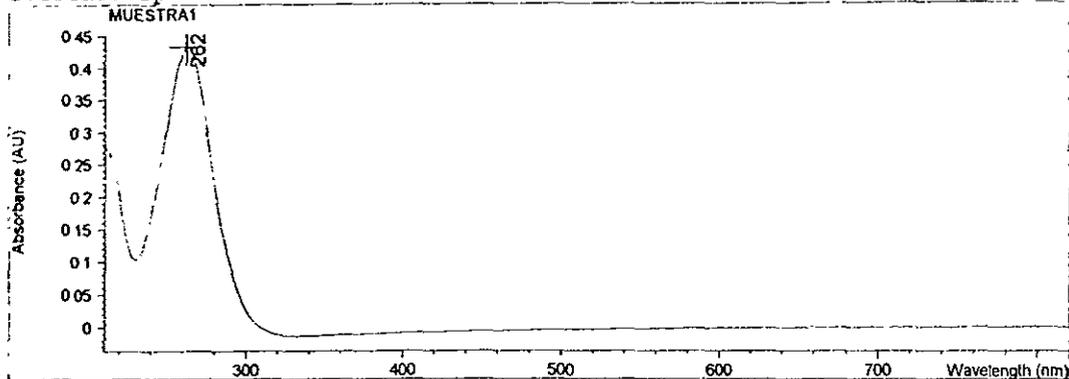


b) Espectro IR, Quinfamida muestra



A) Espectro UV, Quinfamida sustancia de Referencia

Overlaid Spectra:



b) Espectro UV, Quinfamida muestra

Overlaid Spectra:

