



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE QUIMICA



DESARROLLO DE UNA SOLUCION INYECTABLE
CONTENIENDO UN FARMACO ANTIMICOTICO

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TITULO DE:

QUIMICA FARMACEUTICA BIOLOGA

P R E S E N T A :

IVON AVILA GONZALEZ



MEXICO, D. F.

2000

2000



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

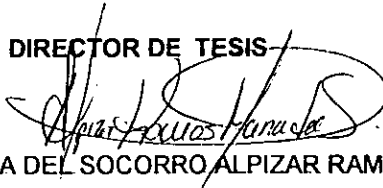
JURADO ASIGNADO:

PRESIDENTE: GABRIEL RENE GUZMAN MARTINEZ
VOCAL : MARIA DEL SOCORRO ALPIZAR RAMOS
SECRETARIO: ANA INGRID KELLER WURTZ
1er. SUPLENTE : SAMUEL ENOCH ESTRADA SOTO
2do. SUPLENTE: ERNESTINA HERNANDEZ GARCIA

SITIO DONDE SE DESARROLLO EL TEMA:

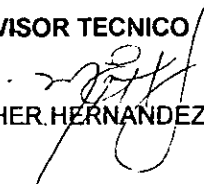
PRODUCTOS MAVI, S.A. DE C.V.

DIRECTOR DE TESIS



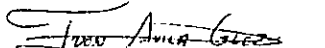
Q.F.B. MARIA DEL SOCORRO ALPIZAR RAMOS

SUPERVISOR TECNICO



Q.F.B. MARIA ESTHER HERNANDEZ JIMENEZ

SUSTENTANTE:



IVON AVILA GONZALEZ

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE QUIMICA

**DESARROLLO DE UNA SOLUCION INYECTABLE CONTENIENDO
UN FARMACO ANTIMICOTICO**

TESIS

NOMBRE : IVON AVILA GONZALEZ

DEDICATORIAS
y
AGRADECIMIENTOS

DEDICATORIAS

A mi **PADRE** porque gracias a su apoyo y consejo he llegado a realizar lo más grande de mis metas, la cual contribuye la herencia más valiosa que pueda recibir.

Con admiración y respeto. Te quiero mucho **PAPA**.

A mi **MADRE** por el consejo y paciencia que ha tenido a lo largo de toda mi carrera.

Sabiendo que jamás existirá una forma de agradecer una vida de lucha, sacrificio y esfuerzo constantes, solo deseo que entiendas que el logro mío, es el logro tuyo, que mi esfuerzo es inspirado en ti y en mis hermanos (mi familia) y que mi único ideal son ustedes. Gracias **MAMA**.

A mi **TIA NORA**, te agradezco tu apoyo, aliento y estímulo, mismos que posibilitaron la conquista de esta meta. Con mucho cariño.

A mis hermanos, **CLAUDIA, VERONICA, EDUARDO Y MANOLO** por el gran cariño, apoyo, comprensión y unión que siempre ha existido entre nosotros.

Sabiendo que no existirá una forma de agradecer a la vida de sacrificio y esfuerzo, quiero que sientan que el objetivo logrado también es de ustedes y que la fuerza que me ayudo a conseguirlo fue su apoyo.

AGRADECIMIENTOS

Dedico la presente como agradecimiento al apoyo brindado durante estos años de estudio y como un reconocimiento de gratitud al haber finalizado esta carrera.

A **GUADALUPE BARRERA CRUZ**, por ser mi mejor amiga de hoy y siempre, como un testimonio de cariño y eterno agradecimiento por el apoyo moral y estímulos brindados por infinito amor y confianza y por infundir en mi, ese camino que inicio con toda la responsabilidad que representa el término de mi carrera profesional.

A la **FACULTAD DE QUIMICA**, por haberme formado una educación y una gran carrera la cual voy a ejercer con mucho orgullo.

Doy las gracias a **LABORATORIOS MAVI**, por haberme brindado la oportunidad de realizar mi tesis.

A la **Q.F.B. Ma. ESTHER HERNANDEZ**, por su cariño, guía y apoyo para realizar uno de los anhelos más grandes de mi vida.

Al **Q.F.B. PERO VALADEZ ESLAVA**, por el apoyo que siempre me ha brindado y con el cual he logrado terminar mi carrera profesional.

Al **Q. PEDRO VILLANUEVA GONZALEZ**, por su cariño, comprensión y gran enseñanza que ha dejado en mi, sus palabras y sabios consejos son un trofeo muy grande.

A todos mis **AMIGOS Y COMPAÑEROS**, de la carrera quiero decirles que no es fácil llegar, se necesita ahínco, lucha y deseo, pero sobre todo apoyo como el que he recibido durante este tiempo. Ahora más que nunca se acredita mi cariño, admiración y respeto. Gracias por lo que hemos logrado.

**DESARROLLO DE
UNA SOLUCION
INYECTABLE
CONTENIENDO UN
FARMACO
ANTIMICOTICO**

INDICE

CAPITULO I	PAG.
* Generalidades de antimicóticos y triazoles	1
* Azoles antimicóticos	2
* Mecanismo de acción	2
* Indicaciones	3
* Efectos adversos	3
• Generalidades de inyectables	5
* Inyectables	6
* Inyecciones de gran y pequeño volumen	6
CAPITULO II	
* Monografía del principio activo	8
* Monografía general del principio activo	13
* Farmacología	
* Farmacocinética y Farmacodinamia	14
* Modo de acción	15
* Farmacocinética y Metabolismo	16
* Microbiología	17
* Indicaciones y usos	18
* Contraindicaciones	18
* Dosis	18
* Administración	19

CAPITULO III

• Metodología para la Formulación de Medicamentos	
1. Revisión Bibliográfica	20
2. Preformulación	21
Degradación del principio activo	22
Prueba de ciclado térmico	27
3. Optimización de la fórmula	28
4. Escalación y caracterización del proceso	29

CAPITULO IV

* Monografía de producto terminado	30
1. Identificación por cromatografía de capa fina	31
2. Hermeticidad	32
3. Valoración por espectrofotometría	33
4. Esterilidad	33

CAPITULO V

* Estudios de estabilidad acelerada	34
1. Especificidad del método para estudios de estabilidad	38

CAPITULO VI

* Validación de Métodos Analíticos	39
* Definiciones	40
* Parámetros a evaluar	42
1. Linearidad del sistema de medición	44
2. Precisión del sistema	46
3. Linearidad del método	46
4. Exactitud y repetibilidad	48
5. Especificidad del Método	48
6. Reproducibilidad del método	48

CAPITULO VII

• Resultados	
* Materia prima	49
* Producto terminado	50
* Estabilidad acelerada	53
* Validación	
*Linearidad del sistema	56
* Precisión del sistema	58

DESARROLLO DE UNA SOLUCION INYECTABLE CONTENIENDO UN FARMACO ANTIMICOTICO

OBJETIVO GENERAL:

- Desarrollar una formulación de un inyectable cuyo principio activo es un antimicótico en una forma farmacéutica líquida, estable y cumpla con especificaciones farmacopeicas.

OBJETIVOS ESPECIFICOS:

- Realizar estudios de identificación y caracterización del principio activo.
- Efectuar estudios de compatibilidad del principio activo con diferentes excipientes
- Describir la metodología a seguir para fabricar un inyectable, así como sus controles en proceso, las buenas prácticas de fabricación y la regulación sanitaria requerida.
- Llevar a cabo estudios de estabilidad acelerada en condiciones de temperatura y humedad indicadas en la NOM-073-SSA1-1993 (ESTABILIDAD DE MEDICAMENTOS CON EL PRODUCTO TERMINADO).
- Validar el método analítico, para cuantificación del activo en inyectable.

PLAN DE TRABAJO

1. Investigación bibliográfica.
 - a) Generalidades de antimicóticos y triazoles.
 - b) Generalidades de inyectables.
 - c) Monografía del principio activo.

2. Estudios de preformulación.
 - a) Identificación de la materia prima.
 - b) Caracterización del principio activo.
 - c) Degradación del principio activo.
 - d) Compatibilidad fármaco-excipientes.

3. Estudios de formulación.
 - a) Selección de los excipientes.
 - b) Proceso de manufactura.
 - c) Realizar lotes piloto de prueba.

4. Formulación óptima.
 - a) Características del producto terminado.

5. Fabricación de lotes piloto para estudios de estabilidad acelerada.

6. Evaluación de los lotes piloto.

7. Validación de métodos analíticos

a) Validación del sistema.

b) Validación del método

- I. Linearidad**
- II. Reproducibilidad**
- III. Precisión**
- IV. Especificidad**
- V. Exactitud**

INTRODUCCION

El desarrollo farmacéutico surge como una necesidad de innovación que puede ser espontánea como respuesta a necesidades nacionales de crecimiento económico o de otra índole, cuando no es posible adaptarla, cuando existe el ingenio, la fe o la convicción, o de manera organizada para mantener o conseguir el liderazgo de una empresa en su ramo.

La innovación es necesaria para toda empresa es una inversión rentable y posible de realizarse de manera importante, aún con recursos limitados.

La investigación y desarrollo de medicamentos no se compara con la de ningún otro tipo de producto, no sólo por su especial impacto social, sino por ser un proceso en el que deben intervenir de manera totalmente integrada numerosos profesionales con diversas especialidades por ejemplo químicos, biólogos, farmacólogos, médicos, patólogos, farmacéuticos, etc.

Cualquiera que sea el origen del descubrimiento del compuesto químico, el siguiente paso es confirmar su estructura y proceder a caracterizarlo por medio de técnicas analíticas adecuadas. Asimismo, el químico responsable deberá asegurar que se cuentan con cantidades suficientes del compuesto puro para poder efectuar la evaluación biológica.

“La investigación farmacéutica requiere de fuertes inversiones monetarias y de un esfuerzo perfectamente organizado de numerosos especialistas, para poder efectuarse a una escala que permita alguna oportunidad de éxito”. (15)

El objeto de este trabajo es desarrollar una solución inyectable conteniendo un antimicótico, este método fue proporcionado por la empresa donde se desarrollo en tema de tesis, este método es confiable, de fácil realización y no se requiere de mucha inversión de tiempo, debido a que una vez obteniendo la formulación, las pruebas presentadas en materia prima y producto terminado no son complejas, son rápidas y de muy fácil manejo.

CAPITULO I

**GENERALIDADES DE ANTIMICOTICOS Y
TRIAZOLES**

GENERALIDADES DE ANTIMICOTICOS Y TRIAZOLES

La mayor parte de los hongos son resistentes a la acción de los fármacos antibacterianos. Sólo se han descubierto unos cuantos compuestos químicos que inhiben el desarrollo de los hongos patógenos para el hombre muchos de éstos son relativamente tóxicos. Por lo que ha surgido la necesidad de desarrollar mejores fármacos antimicóticos, debido a la incidencia cada vez mayor de infecciones micóticas locales y diseminadas en los pacientes inmunodeficientes.

Entre los fármacos antimicóticos disponibles actualmente, la anfotericina B es la más difícil de administrar debido a que presenta muchos efectos colaterales, pero se mantiene como el tratamiento más eficaz para varias micosis sistémicas, también se puede utilizar la Flucitosina por vía oral para las infecciones sistémicas, pero con frecuencia se desarrolla resistencia.

Los azoles antimicóticos como el Ketoconazol, Fluconazol y algunos otros permiten el tratamiento oral de algunas micosis sistémicas.

El Miconazol, es eficaz en forma tópica y a un grado limitado en forma sistémica. La Griseofulvina, administrada por vía oral, es eficaz en las dermatosis, pero no en las infecciones sistémicas.

(3)

AZOLES ANTIMICOTICOS

Los agentes antimicóticos imidazoles (Ketoconazol) y triazoles (Fluconazol e Itraconazol), son sustancias activas por vía oral, útiles en el tratamiento de una gama amplia de infecciones micóticas sistémicas y localizadas. Las indicaciones sobre su uso aún están siendo evaluadas, pero es probable que suplanten a la anfotericina B en muchas infecciones micóticas debido a que se pueden administrar por vía oral presentan menor toxicidad.

Otros imidazoles (Miconazol y Clotrimazol) son demasiados tóxicos para administración sistémica, sin embargo son útiles como agentes antimicóticos para administración tópica. (4)

MECANISMO DE ACCION

Todos los azoles antimicóticos actúan por inhibición de la síntesis de ergosterol micótico. Esta inhibición se logra por fijación del fármaco e interferencia con la función del grupo heme en las oxidasas citocromo P-450. La oxidasa P-450 micótica que es más sensible a la inhibición es la 14-lanosterol desmetilasa. Otras enzimas P-450 (incluyendo enzimas de mamíferos implicadas de la estereogénesis) pueden inhibirse a concentraciones más altas. El bloqueo de la producción de ergosterol conduce a alteraciones en la estructura y función de la membrana micótica. (4)

INDICACIONES

El antimicótico en estudio es singular entre los azoles antimicóticos disponibles hoy día, en lo referente a su capacidad para penetrar el líquido cefalorraquídeo. Esta propiedad y su eficacia clínica demostrada, hacen que el antimicótico sea una alternativa atractiva a la anfotericina B en el tratamiento de la meningitis criptocócica y coccidioidal. Los pacientes de SIDA con meningitis criptocócica, la terapéutica de mantenimiento con el antimicótico durante toda la vida pueden prevenir la recaída. La candidiasis bucofaríngea en los pacientes con SIDA, y la candidemia en pacientes inmunocompetentes, también se pueden tratar con el antimicótico.

Las indicaciones del Itraconazol se superponen un tanto con las del antimicótico, pero también pueden tener actividad contra aspergilosis.

El Itraconazol ha demostrado eficacia en la terapéutica primaria de mantenimiento de la histoplasmosis en pacientes con SIDA, histoplasmosis en pacientes, inmunocompetentes, coccidioidomicosis extrameningea, esporotricosis y blastomicosis. (4)

EFFECTOS ADVERSOS

Los efectos adversos de los azoles antimicóticos están relacionados principalmente con su capacidad para inhibir las enzimas citocromo P-450 de los mamíferos.

El antimicótico en estudio y el Itraconazol, a dosis terapéuticas recomendadas, no muestran un deterioro significativo de la esteroidogénesis de los mamíferos, pero

Todos los azoles antimicóticos pueden causar tanto elevación asintomática en las pruebas de funcionamiento hepático como casos raros de hepatitis.

Como los azoles antimicóticos interactúan con enzimas P-450, también son causantes del metabolismo de los fármacos, pueden producirse algunas interacciones medicamentosas , pueden verse aumentos en las concentraciones de azoles antimicóticos cuando se administra simultáneamente con Isoniacida, Fenitoína o Rifampicina.

La terapéutica con azoles antimicóticos también puede conducir a concentraciones más altas de lo esperado de Ciclosporina, Fenitoína, hipoglucemiantes orales, anticoagulantes, digoxina entre otros fármacos. Puede ser necesaria la vigilancia sérica de ambos medicamentos para lograr rangos terapéuticos apropiados.

(4)

GENERALIDADES DE INYECTABLES

El término parenteral proviene del griego **para**, que significa cerca o fuera de, y **enteron** que quiere decir intestino. De tal forma que se refiere a algo que se realiza fuera del tracto alimentario. Un medicamento se administra por vía parenteral cuando es forzado a pasar a través del hueco de una aguja fina, introducida en alguno o varios sitios del cuerpo y a distintas profundidades. (15)

Los productos para uso parenteral son preparaciones destinadas para usarse en inyecciones a través de la piel u otro tejido externo, en lugar de la vía oral, de esta manera las sustancias activas que contienen, se administran directamente por gravedad o por fuerza en el torrente sanguíneo, órganos, tejidos o lesiones.

Dichos productos para uso parenteral se preparan cuidadosamente con métodos diseñados para garantizar el cumplimiento de los requisitos establecidos por la Farmacopea para esterilidad y pirógenos, partículas en suspensión y otros contaminantes y contienen, según los casos, inhibidores para el crecimiento de microorganismos.

Un inyectable es una preparación destinada para la administración parenteral y/o para constituir o diluir un producto parenteral antes de su administración. (1)

INYECTABLES

Desde el punto de vista farmacéutico, los inyectables son soluciones o suspensiones estériles del fármaco, en agua o algún vehículo adecuado, en general las soluciones acuosas actúan más rápidamente que las suspensiones o que las soluciones oleosas.

Los inyectables son formas farmacéuticas estériles, libres de pirógenos que se administran por vía parenteral.

Los inyectables se clasifican en 5 grupos:

1. Soluciones listas para inyectar
2. Productos secos solubles, listos para combinarse con un solvente justo antes de aplicarse.
3. Suspensiones listas para aplicar.
4. Productos secos insolubles listos para combinarse con un vehículo en el momento de administrar.
5. Emulsiones (2)

INYECCIONES DE GRAN Y PEQUEÑO VOLUMEN

Cuando se indica el uso de una solución endovenosa de gran volumen implica la utilización de una inyección de unidosis destinada para administración intravenosa que está envasada en recipientes que contengan más de 100 mL. La designación de inyección de pequeño volumen se refiere a una inyección envasada en envases que contengan 100 mL o menos.

Cuando en una monografía particular se permiten varias concentraciones de ingredientes activos en soluciones paranterales de gran volumen, la concentración de cada ingrediente mencionado en el título oficial, por ejemplo Dextrosa, solución inyectable al 5% o dextrosa solución inyectable al 20%, y cloruro de sodio solución inyectable al 0.2%.

Los inyectables por vía intravenosa, bajo este método se inyectan normalmente de 50 a 1000 mL de una solución acuosa isotónica del fármaco, directamente en alguna de las venas del antebrazo a una velocidad mesurada que consiga eficiencia, seguridad y comodidad en el paciente, y que permita la duración del efecto. (2)

CAPITULO II

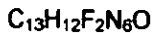
MONOGRAFIA DEL PRINCIPIO ACTIVO

MONOGRAFIA DEL PRINCIPIO ACTIVO ANTIMICOTICO

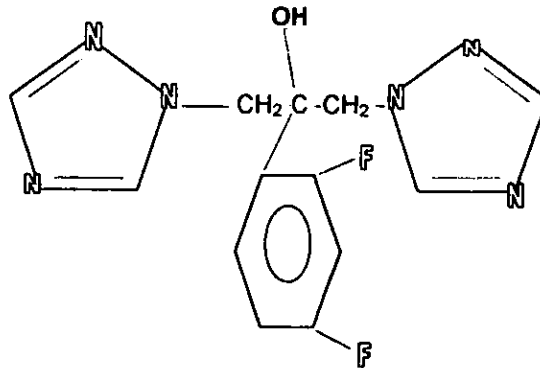
DESCRIPCION:

Es un polvo fino blanco a opaco, homogéneo, libre de partículas extrañas, el cual es ligeramente soluble en agua, acetona, agua + hidróxido de sodio, agua + ácido clorhídrico (1:1), acetato de etilo y en solución salina, soluble en metanol, cloroformo, etanol, insoluble en ciclohexano.

FORMULA CONDENSADA



ESTRUCTURA



NOMBRE QUIMICO

Bis-triazol:2-(2,4-difluorofenil), 1,3-bis(1H, 1, 2,4-triazol-1-1-il)-2-propanol

PESO MOLECULAR 306.3 g/mol

PESO EQUIVALENTE : 153.15 g/Eq. (Titulación en medio ácido)

PUNTO DE FUSION : 138°C - 140° C

SOLUBILIDAD

Ligeramente soluble en agua, acetona, agua + hidróxido de sodio, agua + ácido clorhídrico (1:1), acetato de etilo y en solución salina, soluble en metanol, cloroformo, etanol, insoluble en ciclohexano

CONSTANTE DE DISOCIACIÓN

pka = 1.76 a 24°C en 0.1 M de Cloruro de sodio.

PERDIDA AL SECADO : No más de 0.5%

CENIZAS SULFATADAS : No más de 0.2%

HIERRO : No más de 25 ppm

METALES PESADOS : No más de 25 ppm

IDENTIFICACION POR CROMATOGRAFIA CAPA FINA

La mancha principal mostrada por la solución de la muestra y de la solución de referencia deberá tener el mismo valor de Rf y la misma intensidad.

INFRARROJO:

El espectro de absorción en la región infrarrojo es similar a la Solución de Referencia, del antimicótico.

VALORACION : Límite 97.0% - 103.0% en Base seca

METODO ESPECTROFOTOMETRICO (U.V)

SOLUCION DE REFERENCIA:

Pesar aproximadamente con exactitud alrededor de 25 mg del antimicótico, Sustancia de Referencia, transferir cuantitativamente a un matraz volumétrico de 100 mL, disolver en solución de ácido clorhídrico 0.1 N, llevar a volumen con el mismo disolvente y mezclar. Preparar por duplicado.

SOLUCION MUESTRA

Pesar aproximadamente con exactitud alrededor de 25 mg de la muestra transferir cuantitativamente a un matraz volumétrico de 100 mL, disolver en ácido clorhídrico 0.1N, llevar a volumen con el mismo disolvente y mezclar. Preparar por duplicado

Procedimiento: Medir la absorbancia de ambas soluciones en el espectrofotómetro a una longitud de onda de 261 nm empleando celdas de 1 cm, usando ácido clorhídrico 0.1 N como blanco.

METODO VOLUMETRICO

SOLUCION MUESTRA

Pesar aproximadamente y con exactitud alrededor de 0.110 g de muestra, adicionar aproximadamente 60 mL de ácido acético glacial, disolver completamente.

Titular la solución, potenciométricamente con solución de ácido perclórico 0.1 N en ácido acético glacial, determinando potenciométricamente el punto final, (Utilizar un electrodo de vidrio-calome). Realizar por triplicado

Realizar una determinación blanco, para efectuar la corrección necesaria.

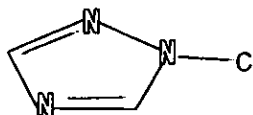
ESPECTRO DE MASAS

PRINCIPALES m/c

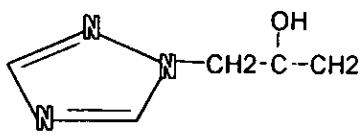
m = masa

c = carga

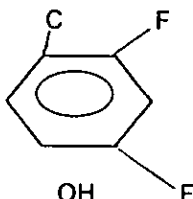
82



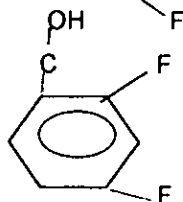
127



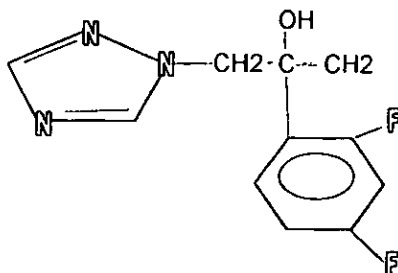
141



156



224



MONOGRAFIA GENERAL DEL PRINCIPIO ACTIVO

El antimicótico es un azol sintético, agente antifúngico, es un derivado del triazol.

El fármaco está estructuralmente relacionado con el imidazol, agente antifúngico. Derivados del azole, (por ejemplo), Butoconazol, Clotrimazol, Econazol, Ketoconazol, Miconazol, Oxiconazol), ya que ellos contienen un anillo azólico de cinco miembros atacados por un enlace carbon-nitrógeno a otros anillos aromáticos. Sin embargo, los imidazoles tienen dos nitrógenos en el anillo azol (anillo de imidazol), y el Fluconazol) y otros triazoles (por ejemplo Itraconazol, Terconazol, tiene tres nitrógenos en el anillo , anillo triazol) .

El reemplazo del anillo de imidazol con un anillo triazol aparentemente resulta en la actividad antifúngica incrementado dicha actividad.

En adición a estos anillos triazólicos, el antimicótico un segundo anillo triazol y así este es un derivado bistriazólico. La presencia de esos anillos triazólicos pueden contribuir a la resistencia del antimicótico para los primeros pasos del metabolismo y la baja lipofilidad del fármaco y la unión a proteínas, sin embargo otras modificaciones estructurales a los derivados bistriazoles también afectan estas características desde el Itraconazol el cual también es un bistriazol, es altamente lipofílico y una unión de proteínas y sufre de metabolismo hepático extenso. La presencia de un anillo fenil halogenado incrementa la actividad antifúngica de derivados bistriazol y el derivado 2,4-difluorofenil (fluconazol) tiene una solubilidad acuosa disponible para formulación intravenosa.

El antimicótico aparece como un polvo blanco cristalino y es ligeramente soluble en agua teniendo una solubilidad en agua de 8 mg/mL a 37°C. El fármaco tiene una solubilidad de 25 mg/mL en alcohol en un cuarto de temperatura.

EL antimicótico tiene un pka de 1.76 a 24°C en cloruro de sodio 0.1 M, el antimicótico en inyecciones estériles solución isoosmótica el fármaco tiene como diluyente cloruro de sodio o dextrosa cada mL contiene 2 mg de antimicótico y ya sea 9 mg de cloruro de sodio o 56 mg de dextrosa. La inyección tiene una osmolaridad de 300 a 315 mOsm/L, el intervalo de pH de la solución con cloruro de sodio como diluyente es 4 a 8 y con dextrosa es 3.5 a 6.5. (13)

FARMACOLOGIA

FARMACOCINETICA Y FARMACODINAMIA EN HUMANOS

El antimicótico azólico, es un bis-triazol, es más hidrosoluble y se absorbe más rápidamente en las vías gastrointestinales que el Ketoconazol.

Después de la administración oral del antimicótico, las concentraciones plasmáticas son casi tan altas como después de la administración intravenosa.

El antimicótico se distribuye ampliamente en los tejidos corporales, incluyendo el líquido cefalorraquídeo, donde las concentraciones pueden ser de 50% hasta 80% de las séricas. El medicamento se excreta principalmente en la orina.

La vida media del antimicótico es de aproximadamente 30 horas y se prolonga en gran parte en pacientes con insuficiencia renal.

La administración oral del antimicótico es de 100 a 200 mg/día, puede suprimir las candidiasis oral y esofágica en los pacientes inmunodeficientes y puede ser eficaz en la candidiasis sistémica, 400mg/día, puede suprimir la meningitis criptocócica en los pacientes con SIDA, pero las recurrencias son comunes a menos que la dosis de sostén de 200 mg/día se continúe por meses.

Los efectos adversos del antimicótico, como los demás azoles, incluyen vómito, diarrea, exantemas y en ocasiones alteraciones de la función hepática. Es probable que todos los azoles deban discontinuarse en pacientes con alteración hepática progresiva. El antimicótico puede aumentar las concentraciones séricas de fenitoína, ciclosporina, medicamentos hipoglucemiantes orales y anticoagulantes. Las concentraciones séricas del antimicótico pueden disminuirse con Rifampicina y elevarse con diuréticos de tiazida. (3)

El antimicótico administrado tanto por vía oral como intravenosa, ha demostrado ser activo en una variedad de modelos animales de infección micótica.

MODO DE ACCION

Es un inhibidor altamente selectivo del estero C-14 alfa desmetilación del citocromo P450 del hongo.

Se ha demostrado actividad en contra de micosis oportunistas, tales como infecciones causados por Candida sp. incluyendo candidiasis sistémica y en animales inmunocomprometidos, contra Cryptococcus neoformans incluyendo las infecciones intracraneales, igualmente contra Microsporium sp. y modelos animales de micosis endémicas, incluyendo las causadas por Blastomyces dermatitidis, las causadas por Coccidioides immitis, incluyendo infecciones

intracraneales, así como aquellas producidas por Histoplasma capsulatum, tanto en animales normales como inmunodeprimidos. (16)

FARMACOCINETICA Y METABOLISMO

Las propiedades farmacocinéticas del antimicótico son similares siguiendo la administración por vía intravenosa u oral, el antimicótico se absorbe bien y los niveles plasmáticos (y la biodisponibilidad sistémica), son mayores al 90% de los obtenidos después de su administración intravenosa. Su absorción después de la administración oral no se ve afectada por los alimentos. Las concentraciones plasmáticas máximas cuando se administra en ayunas se presenta entre media y una hora treinta minutos, después de la administración y tiene una vida media plasmática de eliminación de aproximadamente 30 horas. Las concentraciones plasmáticas son proporcionales a la dosis. El 90% de los niveles séricos correspondientes al estado estable se alcanza alrededor del día 4 a 5, cuando se administra diariamente el medicamento una vez al día por varios días.

La administración de una dosis de impregnación (en el día) del doble de la dosis diaria habitual, permite alcanzar, el segundo día, niveles del estado estable. El volumen aparente de distribución es muy semejante al contenido total de agua corporal. Su unión a proteínas es bajo (11-12%). El antimicótico alcanza buena penetración en todos los líquidos corporales estudiados. Los niveles del antimicótico en saliva y esputo son similares a los niveles plasmáticos.

En pacientes con meningitis micótica, los niveles del antimicótico en el líquido cefalorraquídeo son aproximadamente del 80% de los correspondientes en plasma.

La principal vía de excreción es la renal y aproximadamente el 80% de la dosis administrada se recupera en la orina como fármaco sin cambio. La depuración del antimicótico es proporcional a la depuración de creatinina, no existe evidencia de metabolitos circulantes. La prolongada vida media de eliminación plasmática es la base para el tratamiento con dosis única de la candidiasis vaginal y dosis única diaria para las otras indicaciones.

El antimicótico es muy específico para inhibir las enzimas dependientes de citocromo P-450 de los hongos. Se ha demostrado que el antimicótico administrado en dosis de 50 mg diarios hasta por 28 días no afecta las concentraciones plasmáticas de testosterona en varones o las concentraciones de esteroides en mujeres en edad reproductiva. La administración de 200 a 400 mg diarios no tiene efecto clínicamente significativo sobre los niveles de esteroides endógenos o sobre la respuesta al estímulo con ACTH en varones voluntarios sanos.

La farmacocinética del antimicótico está marcadamente afectada por la reducción en la función renal. Existe una relación inversa entre la vida media de eliminación y el aclaramiento de creatinina. Puede ser necesario reducir la dosis del antimicótico en paciente con función renal dañado. (16)

MICROBIOLOGIA

El antimicótico exhibe actividad in vitro contra Cryptococcus neoformans y Candida sp. La actividad fungistática también ha sido demostrada en modelos animales normales e inmunocomprometidos para infecciones micóticas sistémicas e intracraneales debidas a Cryptococcus neoformans y para infecciones sistémicas debidas a Candida albicans.

INDICACIONES Y USOS

El antimicótico está indicado para el tratamiento de:

1. Candidiasis vaginal (infecciones vaginales con levaduras debidas a *Candida*)
2. Candidiasis orofaríngea y esofágica. En estudios abiertos no comparativos de relativamente números pequeños de pacientes, el antimicótico también fue efectivo para el tratamiento de infecciones urinarias, peritonitis por *Candida* e infecciones sistémicas e intracraneales debidas a *Cryptococcus neoformans* y para infecciones sistémicas debidas a *Candida albicans*.
3. Meningitis criptocócida, los estudios comparando el antimicótico con anfotericina B, en pacientes no infectados con VIH no han sido concluidos

CONTRAINDICACIONES

No deberá utilizarse el antimicótico en pacientes con antecedentes de hipersensibilidad conocida al medicamento u otros compuestos del grupo de azoles. No hay información respecto a la hipersensibilidad cruzada entre el antimicótico y otros agentes azoles antimicóticos.

DOSIS

La dosis diaria del antimicótico deberá basarse en la naturaleza y severidad de la infección micótica. La mayoría de los casos de candidiasis vaginal responden a una terapéutica de una sola dosis.

Para aquellas infecciones que requieren dosis múltiples, el tratamiento deberá continuarse hasta que los parámetros clínicos o los exámenes de laboratorio indiquen que la infección micótica ha sido controlada.

Un período de tratamiento inadecuado puede causar recurrencia de la infección activa.

Los pacientes con SIDA y meningitis por criptococo, así como aquellos con candidiasis orofaríngea recurrente, habitualmente requieren, una terapéutica de mantenimiento para prevenir recaídas.

La dosificación en perfusión I.V. a una velocidad máxima de 10 mL/min., en el adulto para Cryptococcosis en tratamiento de ataque, 400 mg/día durante 6 a 8 semanas, mantenimiento 200 mg/día, (de por vida en pacientes con SIDA), para candidiasis urinaria, de 100 a 200 mg/día, esofágicas, 100 mg/día, peritonitis, de 200 a 400 mg/día, candidiasis diseminada, 200 a 400 mg/día.

ADMINISTRACION

El antimicótico puede administrarse tanto por vía oral como por infusión intravenosa a velocidad no mayor de 10 mL y dependerá del estado clínico del paciente.

No es necesario modificar la dosis diaria del antimicótico cuando se cambie a un paciente de la vía intravenosa a la oral o viceversa. El antimicótico está formulado en solución de cloruro de sodio al 0.9 %.

(16)

CAPITULO III

METODOLOGIA PARA LA FORMULACION DE
MEDICAMENTOS

METODOLOGIA PARA LA FORMULACION DE MEDICAMENTOS

Una metodología práctica y eficiente para la formulación de cualquier medicamento debe integrar el conocimiento técnico y la insustituible experiencia acumulada, con herramientas estadísticas y administrativas que apoyen cada decisión pero también se requerirá de la colaboración organizada entre profesionales.

La metodología sistematizada propuesta a seguir para cada medicamento a desarrollar, consiste de los siguientes pasos:

1. Revisión bibliográfica
2. Preformulación
3. Optimización de la fórmula
4. Escalación y caracterización del proceso

1. REVISION BIBLIOGRAFICA

Antes de comenzar cualquier trabajo de laboratorio debe realizarse una revisión exhaustiva de la literatura referente al ingrediente activo, al posible producto y proceso, a los métodos de evaluación y al objetivo terapéutico y de mercado a conseguir. El hecho de analizar lo que otros han realizado antes y de ahondar más en el tema a abordar puede ahorrar un buen número de trastornos y evitar pérdidas de tiempo y recursos valiosos.

El buen formulador sabe que la literatura está plagada de información útil y que, hoy en día, el acceso a bancos de datos por vía electrónica facilita en gran forma la búsqueda. El principal problema entonces se reduce a saber qué información solicitar y para eso sólo la experiencia y el acceso constante a la consulta pueden resolver la situación.

2. PREFORMULACION

La preformulación es la etapa del desarrollo en la cual el farmacéutico caracteriza las propiedades fisicoquímicas del fármaco en cuestión y que se consideran importantes en la formulación de una forma posológica estable, eficaz e inocua.

Se evalúan parámetros como tamaño y forma de los cristales, pH –estabilidad, polimorfismo, efecto de partición, permeabilidad para el fármaco y comportamiento de disolución.

En esta evaluación también se consideran las posibles interacciones con diversos componentes inertes destinados a usar en la forma posológica final. Los datos obtenidos de los estudios farmacológicos y bioquímicos preliminares proveen al farmacéutico formulador una información que le permite elegir la forma posológica óptima que contenga los componentes de interés más deseables para usar en su desarrollo.

El trabajo de preformulación suele iniciarse una vez que un compuesto ha exhibido suficiente actividad como para merecer ensayos adicionales en humanos.

Es muy importante el método de ensayo analítico para determinar la estabilidad. En vista de que a menudo esto se lleva un tiempo considerable, a veces hay que recurrir a procedimientos cromatográficos en capa delgada para saber si la

molécula de un fármaco se está degradando. Para promover la degradación del compuesto ensayado se emplean procedimientos de prueba acelerados. Se procura aislar y caracterizar los productos de degradación, para identificar el mecanismo por el cual se produce ésta. De este modo el farmacéutico de desarrollo orienta sus esfuerzos por formular el producto. (15)

Uno de los objetivos del conocimiento farmacéutico más importante para conseguir calidad durante el desarrollo de un medicamento es el entendimiento profundo de las propiedades fisicoquímicas, farmacocinéticas y farmacodinámicas del ingrediente activo. Los estudios de preformulación son esenciales para este entendimiento, pues cuando se realizan en forma adecuada, colaboran para determinar el derivado o forma del fármaco y/o la forma farmacéutica que debe ser seleccionada, dos de las más importantes variables independientes y permiten anticipar problemas en la formulación e identificar cambios lógicos para el desarrollo de la tecnología del medicamento. (15)

En la preformulación se deben incluir datos de solubilidad del fármaco, que por ejemplo, permitirán la selección de la sal más adecuada a ser utilizada, estudios de estabilidad en solución indicarán la factibilidad de formular un producto inyectable u otra forma líquida y puede permitir identificar métodos de estabilización. Las propiedades organolépticas serán la guía en la selección de la presentación farmacéutica y en su formulación; el científico a cargo de preformulación puede asociar las propiedades fisicoquímicas de cada análogo candidato de un grupo terapéutico y cuando sea el caso, puede asistir en la síntesis de moléculas óptimas o en los preparados a utilizarse en las pruebas de exploración farmacológica. De esta manera, la información generada en esta etapa es invaluable para la toma de decisiones que hagan eficiente a todas las áreas de investigación y desarrollo de medicamento.

DEGRADACION DEL PRINCIPIO ACTIVO

Para obtener los productos de degradación, se sometieron muestras de principio activo y placebo y producto terminado a las siguientes condiciones:

METODO

Colocar en frascos transparentes aproximadamente 50 mg de muestra, adicionar a cada frasco 0.5 mL de las soluciones descritas en la tabla (1) siguiente:

CONDICION	CONCENTRACION	PRINCIPIO ACTIVO	PLACEBO	PRODUCTO TERMINADO
HIDROXIDO DE SODIO	2N	30 DÍAS	30 DIAS	30 DIAS
ACIDO CLORHIDRICO	2N	30 DIAS	30 DIAS	30 DIAS
PEROXIDO DE HIDROGENO	35%	30 DIAS	30 DIAS	30 DIAS
AGUA DESMINERALIZADA	---	30 DIAS	30 DIAS	30 DIAS
LUZ SOLAR	---	30 DIAS	30 DIAS	30 DIAS
65°C	---	30 DIAS	30 DIAS	30 DIAS

TABLA (1)

Colocar cada uno de los frascos en la estufa para tal estudio que se encuentra a 65°C, debidamente etiquetados e identificarlo.

NOTA: El frasco con peróxido de hidrógeno debe colocarse 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 cromatografía en capa fina.

Realizar el análisis regularmente cada tercer día comparando contra un estándar del principio activo preparado al momento del análisis.

Obtener y reportar cualquier cambio físico aparecido en las muestras.

Fase estacionaria: Silica gel 60 F 254

Fase móvil:

a) Cloroformo-metanol-amoniaco 0.88 (80:20:1)

b) Metilisobutilcetona-ácido acético glacial-agua (2:1:1)

Agite la mezcla en un embudo de separación. De las fases separadas emplee la parte superior como sistema eluyente

SOLUCION REVELADORA

Solución de nitrato de plata 0.01 M, disuelva 1.7 g de nitrato de plata en un litro de agua destilada.

Yodo-platinado de potasio: Mezcle 5 mL de la solución A con 45 mL de la solución B y lleve a 15.0 mL con agua

SOLUCION A

Disuelva una cantidad de ácido-hexacloroplatinico equivalente a 6g, en 100 mL de ácido clorhídrico 1 N.

SOLUCION B

Disuelva 100 g de yoduro de potasio en 1000 mL de agua.

Solución de prueba

Disuelva 50 mg del antimicótico materia prima en 1 mL de metanol

Solución estándar

Pese exactamente cerca de 20 mg del antimicótico estándar en un matraz volumétrico de 50 mL, disuelva y lleve a volumen con metanol. (solución 1)

Transferir 5 mL de la solución estándar (1) en un matraz volumétrico de 10 mL y llevar a volumen con metanol. (solución 2)

Transferir 5 mL de solución 2 en un matraz volumétrico de 10 mL y lleve a un volumen con metanol. (solución 3)

Transferir 5 mL de la solución 3 en un matraz volumétrico de 10 mL y lleve a volumen con metanol. (solución 4)

Las soluciones 1,2,3,4 del antimicótico estándar contienen específicamente 0.8%, 0.4%, 0.2%, 0.1% con respecto a la preparación en la solución de prueba.

PROCEDIMIENTO

Aplicar 10 microlitros de cada una de las soluciones descritas sobre la línea de partida de dos placas cromatográficas, eluir hasta las tres cuartas partes con la fase móvil mencionada anteriormente, saque las placas y examínelas con luz ultravioleta a 254 nm aparecen manchas azules sobre fondo verde.

Rocíe las placas con la solución de nitrato de plata y examine las manchas a la luz natural y bajo luz ultravioleta a 254 nm.

Caliente las placas en estufa a 80-90°C por 20 minutos.

Rocíe las placas con la solución de yodoplatinado de potasio y examine las manchas rosa oscuro presentes sobre fondo negro.

PRUEBA DE CICLADO TERMICO

Esta prueba tiene como objetivo:

1. Describir el procedimiento para la evaluación de la estabilidad térmica de las formulaciones preliminares de un producto en desarrollo.
2. Seleccionar la formulación más estable con base en el resultado del ciclado térmico.

PROCEDIMIENTO

- a) Una vez propuesta la formulación o formulaciones que se desean evaluar, someter a ciclado térmico bajo las siguientes condiciones.

Tiempo	24 horas por 24 horas
Periodo	10 a 20 días
Para formas sólidas	Temperatura ambiente - 45°C
Emulsiones, soluciones	
Suspensiones	5°C y 37°C

- b) Observar diariamente y registrar los cambios presentados en el producto
- c) Evaluar la posible degradación química empleando la cromatografía en capa fina, desarrollada en la etapa de preformulación.
- d) Seleccionar la formulación más estable de acuerdo con los resultados del ciclado térmico.

e) Proceder a fabricar los lotes pilotes para estabilidad acelerada con la mejor formulación.

3. OPTIMIZACION DE LA FORMULA

Al seleccionar los distintos excipientes, sus niveles y las etapas del proceso de manera racional, hemos obtenido un sistema satisfactorio desde el punto de vista cualitativo. El problema ahora es conocer qué tan cerca se encuentra dicho sistema de lo óptimo. La utilización apropiada de técnicas de diseño experimental y optimización permite conocer con mayor detalle el sistema en desarrollo y obtener, en algunos caso, medicamentos que tendrán características también satisfactorias, desde el punto de vista cuantitativo. (15)

Durante esta etapa, generalmente se fabrican lotes de regular tamaño, en los que varían los niveles de los excipientes dentro de intervalos estrechos, con el fin de mejorar determinadas especificaciones cuantificables del producto y obtener un mayor conocimiento del valor de los factores que afectan su calidad. El diseño y análisis de los experimentos por medio de técnicas estadísticas o matemáticas facilita en gran medida, la obtención de dicho objetivo. (15)

Si bien la experimentación inicial sirve, además de otras muchas cosas, para seleccionar el menor número posible de excipientes, la optimización se puede emplear para conseguir su concentración mínima efectiva, de esta manera se pueden no sólo optimizar algunas características de calidad, sino también el costo del producto. (15)

4. ESCALACION Y CARACTERIZACION DEL PROCESO

Una vez optimizada las concentraciones de los ingredientes esenciales de la fórmula, se procede a elaborar lotes piloto, los objetivos básicos de los estudios piloto, son:

- a) Comprobar que el método desarrollado en el laboratorio puede, reproducirse a una escala de mayor tamaño.
- b) Descubrir operaciones que por diferentes razones sean inaplicables en la planta de fabricación.
- c) Simular, evidenciar y neutralizar posibles fallas y dificultades del proceso o la fórmula.
- d) Caracterizar y "retar" al proceso para determinar los límites de tolerancia, dentro de los que se conserva la calidad del producto y dentro de los que se optimiza.

Al concluir los estudios piloto, debemos ser capaces de elaborar cartas de control que indiquen los límites de tolerancia para cada una de las etapas esenciales de proceso.

(15)

CAPITULO IV

MONOGRAFIA DE PRODUCTO TERMINADO

**MONOGRAFIA DE PRODUCTO TERMINADO
SOLUCION INYECTABLE CON EL ANTIMICOTICO**

DESCRIPCION

Líquido incoloro, libre de partículas extrañas, traslúcido.

pH = entre 4 y 8

VARIACION DE VOLUMEN

Presentaciones de más de 10mL (MGA 0981, F.E.U.M 6ta. Edición). (5)

Método: Agitar los envases y vaciar el contenido a probetas individuales dejando escurrir completamente y medir el volumen.

CRITERIO : El volumen no debe ser menor al especificado en el marbete y no mayor al indicado en la tabla siguiente:

VOLUMEN INDICADO EN EL MARBETE	TOLERANCIA PARA LIQUIDOS MOVILES	TOLERANCIA PARA LIQUIDOS VISCOSOS
0.5 mL	0.10 mL	0.12 mL
1.0 mL	0.10 mL	0.15 mL
2.0 mL	0.15 mL	0.25 mL
5.0 mL	0.30 mL	0.50 mL
10.0 mL	0.50 mL	0.70 mL
20.0 mL	0.60 mL	0.90 mL
30.0 mL	0.80 mL	1.20 mL
50.0 mL o más	2%	3%

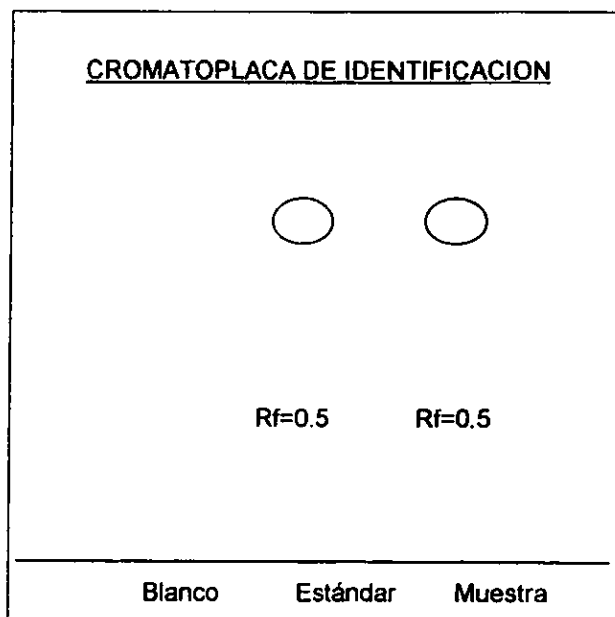
IDENTIFICACION POR CROMATOGRAFIA EN CAPA FINA

SOLUCION DE LA MUESTRA : Pesar aproximadamente con exactitud 30.0 mg Del antimicótico, adicionar un mililitro de metanol.

SOLUCION DE REFERENCIA: Pesar aproximadamente y con exactitud 30 mg de Sustancia de referencia (antimicótico), adicionar un mililitro de metanol.

Aplicar 10 microlitros de la solución de la muestra y de referencia, aplicar 10 mL de metanol como blanco

SISTEMA DE ELUCION: Cloroformo-Metanol-Amoniaco 0.88
(80:20:1)



CRITERIO : La mancha principal mostrada por la solución de la muestra y de la solución de referencia deberán tener el mismo valor de Rf y la misma intensidad.

HERMETICIDAD

Esta prueba está diseñada para la verificación del cierre o sellado de los envases en los que están contenidas diferentes formas farmacéuticas.

METODO:

Sumergir 20 muestras, en sus envases originales, boca abajo, dentro de un recipiente al que se pueda aplicar vacío y que contenga una solución al 1% m/v de azul de metileno u otro colorante que sea diferente color al de la muestra. Aplicar vacío hasta un diferencial mínimo de 200 mm de mercurio (7.87 in Hg), por no menos de 5 minutos y observar.

CRITERIO : El contenido no debe presentar ningún cambio de color. (5)

VALORACION POR ESPECTROFOMETRIA

SOLUCION DE REFERENCIA: Pesar una muestra equivalente a 30.0 mg del antimicótico sustancia de referencia y transferir a un matraz volumétrico de 100 mL, adicionar 60 mL de solución de HCl 0.1 N, agitar hasta disolver completamente. Aforar con el mismo disolvente, esta solución contiene aproximadamente 300 mcg/mL del antimicótico.

SOLUCION DE LA MUESTRA: Vaciar el contenido de no menos de 10 frascos viales a un vaso de precipitados de 250 mL, tomar 15 mL de la solución y transferirla a un matraz volumétrico de 100 mL, adicionar aproximadamente 60 mL de HCl 0.1 N agitar, mezclar y llevar al aforo con el mismo disolvente

PROCEDIMIENTO: Medir la absorbancia de ambas soluciones a una longitud de onda de 261 nm empleando celdas de 1 cm, usando una solución de ácido clorhídrico 0.1 N como blanco.

ESTERILIDAD

Se fundamenta en la detección de formas viables de microorganismos, en medios de cultivo adecuados para crecimiento de bacterias, hongos y levaduras, que se encuentran en productos estériles. (5)

PRUEBA DE PIROGENOS

Se basa en el registro del aumento de temperatura en el conejo, como respuesta a la presencia de agentes pirogénicos, principalmente endotoxinas, puesto que la reacción fisiológica del conejo a estos últimos agentes, es similar a la del hombre. (5)

CAPÍTULO V

ESTUDIOS DE ESTABILIDAD ACELERADA

ESTABILIDAD

Al describir las características de calidad que debe reunir un medicamento, se reconoció que éste puede sufrir modificaciones o descomposición con el tiempo, dando como resultado una pérdida en la actividad biológica o terapéutica, en su aceptación, o un aumento de las posibilidades de ocasionar efectos adversos, aún cuando el producto cumpla inicialmente con los "estándares" de potencia, uniformidad de contenido o pureza establecidos. (15)

De esta manera se puede definir a la estabilidad de un producto farmacéutico como la capacidad de una formulación particular en un contenedor determinado de conservar sus especificaciones físicas, químicas, microbiológicas, terapéuticas y toxicológicas. En cambio la fecha de caducidad o vida de anaquel, se definen como el tiempo en que la preparación va a permanecer estable, siempre y cuando se almacene y conserve bajo las condiciones recomendadas. (15)

La legislación sanitaria internacional establece (de una forma u otra), para estos parámetros, algunos de los requisitos que se mencionan a continuación.

1. Deben existir programas diseñados para determinar las características de estabilidad de los medicamentos.
2. Como resultado de estudios de estabilidad bien planeados, ejecutados en un número suficiente de lotes y perfectamente documentados, deben establecerse fechas de caducidad y condiciones de almacenamiento que aseguren que se mantienen estándares adecuados de identidad, potencia, calidad y pureza de los productos. (15)

3. Estudios acelerados, combinados con información básica sobre la estabilidad de los componentes, el producto y el sistema de cierre-envase, pueden ser incluidos para apoyar las estimaciones realizadas. (15)
4. La fecha de caducidad debe estar relacionada a las condiciones de almacenamiento que aparezcan en la etiqueta. (15)
5. Con algunas excepciones, todos los productos farmacéuticos deberán indicar una fecha de expiración en la etiqueta del contenedor primario y del secundario, en el caso de envases para dosis única, que sean empacados en cajas individuales, la fecha de expiración puede aparecer en la caja individual, en lugar de en el envase primario. (15)
6. Si el producto debe ser reconstituido antes de emplearse, su etiqueta debe indicar información sobre la expiración, tanto del producto reconstituido como sin reconstituir. (15)

En la actualidad existe un acuerdo total entre compañías farmacéuticas y agencias gubernamentales, en el sentido de que la evaluación de la estabilidad de un medicamento es un medio necesario válido para asegurar que mantendrá su integridad durante la vida de anaquel asignada. El establecimiento de la vida de anaquel, con la seguridad de que el producto va a permanecer estable durante ese tiempo, parte de la acumulación de resultados experimentales y análisis adecuados del producto en su material de envase primario, bajo diversas condiciones preestablecidas, tanto normales como extremas de temperatura, luz y humedad ambiental. (15)

Es ya clásico que la evaluación de la estabilidad de un producto farmacéutico se divida en estudios: químicos, (incluyendo bioquímicos), físicos, biofarmacéuticos y microbiológicos. En forma realista, no existe una separación absoluta entre estas divisiones arbitrarias, pues factores físicos o microbiológicos pueden iniciar a

acelerar una reacción química, mientras que una modificación de cualquier naturaleza puede alterar las propiedades biofarmacéuticas del producto. (15)

Una segunda meta a conseguir en el aspecto químico es la seguridad. Decimos químico, pues resultaría muy complicado evaluar la seguridad de un medicamento por sí misma. Al ser un concepto negativo, no puede ser probado y, en consecuencia, debe ser expresado en términos de no ocurrencia del efecto clínico o biológico nocivo esperado. De esta forma, el empleo de los estudios de estabilidad química y la aplicación consecuente en la estimación en la vida de anaquel, son un intento por predecir el tiempo aproximado en que la probabilidad de un evento negativo alcance niveles intolerables. (15)

En lo que se refiere a la estabilidad física, es necesario calificar y cuantificar una serie de propiedades de la forma farmacéutica, que pudieran llegar a afectar las características de eficacia, seguridad, elegancia o convivencia de administración del producto. Un medicamento debe aparecer ante el consumidor fresco, elegante y profesional, sin importar el tiempo que hubiese permanecido en el anaquel. Cualquier modificación de las propiedades físicas, tales como el color o la turbidez, puede ocasionar que el paciente pierda confianza en el producto. Además, debido a que algunos productos son presentados en envases de uso múltiple, es necesario asegurar que la uniformidad de contenido de cada dosis se conserve a lo largo del tiempo. Una solución turbia, una suspensión "empastelada", o una emulsión "rota", pueden ocasionar una falta de homogeneidad en el patrón de dosificación. (15)

“LOS ESTUDIOS DE ESTABILIDAD DEBEN PROPORCIONAR INFORMACION SOBRE LAS PROPIEDADES QUIMICAS, FISICAS, MICROBIOLOGICAS Y BIOFARMACEUTICAS DEL PRODUCTO A TRAVES DEL TIEMPO Y BAJO DIVERSAS CONDICIONES AMBIENTALES”. (15)

Un aspecto de la estabilidad tan importante como las anteriores consiste en que el **ingrediente activo debe permanecer biodisponible hasta su utilización**. Un cambio en sus propiedades físicas (por ejemplo, la dureza de una tableta) puede tener como consecuencia la no disponibilidad del fármaco. (15)

Por último, el producto debe ser medido con respecto a la conservación de sus características microbiológicas originales. Un sistema formulado de preservación, un proceso de sanitización o un método de esterilización, deben ser capaces de resistir el tiempo y las condiciones ambientales para proporcionar las mismas cualidades, tal como fueron diseñadas y preparadas originalmente. (15)

Comercialmente el antimicótico inyectable que está disponible en viales de vidrio, deben ser almacenados de 5 a 30°C, protegidos del congelamiento, y las inyecciones provistas en Vialflex plus (contenedor de plástico), podrían ser almacenados de 5 a 25°C y protegidos del congelamiento, la exposición rápida del fármaco en contenedores Vialflex plus a temperatura por arriba de 40°C puede no tener efectos adversos de la inyección.

La inyección de antimicótico disponible comercialmente en contenedores de vidrio o de plástico es estable por 24 o 18 meses. La cantidad de agua que puede penetrar del interior del contenedor dentro del empaque es insuficiente para afectar sustancialmente la solución. Soluciones en contacto con el plástico puede introducir al producto algunos de sus componentes químicos en muy pequeñas cantidades (por ejemplo el -Bis-(2-etilhexil-f-talado BEHP) por debajo de 5 ppm dentro del período de caducidad de la inyección. (16).

ESPECIFICIDAD DEL METODO PARA ESTUDIOS DE ESTABILIDAD

Un método indicador de estabilidad debe ser específico, esto quiere decir que la respuesta este únicamente dada por la sustancia de interés, para métodos cromatográficos se dice que un método es específico cuando es capaz de separar la sustancia de interés de sus productos de degradación, síntesis o metabolitos además de cuantificar a la sustancia de interés.

En este trabajo se realizaron diferentes pruebas para desarrollar un método indicador de estabilidad por cromatografía en capa fina.

CAPITULO VI

VALIDACION DE METODOS ANALITICOS

VALIDACION DE METODOS ANALITICOS

GENERALIDADES

La validación de métodos analíticos es parte fundamental del desarrollo de una nueva formulación y de la técnica de análisis de control de calidad de una forma farmacéutica, ya que es durante esta secuencia de pruebas y análisis, en donde el químico se da cuenta si el estudio, el cual está siendo evaluado sistemáticamente, cumple con los propósitos para los cuales fue diseñado.

La Industria Farmacéutica está especialmente interesada en la validación de métodos analíticos debido al gran incremento de nuevos productos que tienen que ver con la salud y se requieren de métodos de análisis apropiados.

Una parte esencial del desarrollo de un método analítico es la validación del mismo, es decir, el método debe probarse para determinar su efectividad. La validación generalmente incluye una evaluación de la precisión, linealidad, exactitud y especificidad, lo que proporciona una medida del comportamiento del método.

(10)

DEFINICIONES

LINEARIDAD : La linealidad de un sistema o método analítico es su habilidad para asegurar que los resultados analíticos, los cuales pueden ser obtenidos directamente o por medio de una transformación matemática bien definida, son proporcionales a la concentración de la sustancia dentro de un intervalo determinado. (17)

INTERVALO : El intervalo de un método analítico está definido por las concentraciones comprendidas entre los niveles de concentración superior e inferior de la sustancia (incluyendo estos niveles), en el cual se ha demostrado que el método es preciso, exacto y lineal. (17)

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 sustancia. (17)

PRECISION : 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.

DEFINICION :La precisión es una medida del grado de reproducibilidad y/o repetibilidad del método analítico bajo las condiciones normales de operación. (17)

REPETIBILIDAD: Es la precisión de un método analítico expresada como la concordancia entre determinaciones independientes, realizada bajo las mismas condiciones (analista, tiempo, aparato, laboratorio, etc.) (17)

REPRODUCIBILIDAD: Es la precisión de un método analítico expresada como la concordancia entre determinaciones independientes realizada bajo condiciones diferentes (diferente analista, en diferentes días, en el mismo y/o en diferentes laboratorios, utilizando el mismo y/o diferentes equipos, etc.) (17)

ESPECIFICIDAD : 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. (17)

TOLERANCIA: La tolerancia de un método analítico es el grado de reproducibilidad de los resultados analíticos obtenidos por el análisis de la misma muestra bajo modificaciones de las condiciones normales de operación, tales como diferentes temperaturas, lotes de reactivos, columnas, sistemas de elución, tipos de empaque (soporte, fase estacionaria, etc.), condiciones ambientales, etc.

El estudio de validación certifica que el método cumple con los requisitos mínimos establecidos por lo que se considera aceptado para el análisis del producto siempre y cuando no se modifique alguno de sus parámetros. (10)

PARAMETROS A EVALUAR

LINEARIDAD

SISTEMA: _____ X _____

METODO: _____ X _____

PRECISION: _____ X _____

EXACTITUD: _____ X _____

REPRODUCIBILIDAD: _____ X _____

ESPECIFICIDAD: _____ X _____

I. OBJETIVO DE LA VALIDACION

Validar el método por espectrofotometría de ultravioleta para la determinación del antimicótico en solución inyectable para emplearlo como método rutinario de control de calidad.

II. FUNDAMENTO DE LA METODOLOGIA ANALITICA

Esta metodología analítica se fundamenta en la capacidad que tiene la molécula del antimicótico de proporcionar respuesta a la incidencia de la luz ultravioleta, cuando se encuentra en solución de HCl 0.1 N. Se requiere comprobar la validez de esta respuesta la cual se espera que sea lineal, exacta, específica y precisa para el fin que fue propuesta y/o diseñada.

III. REACTIVOS

Agua desmineralizada

Acido clorhídrico 0.1 N

Cloruro de sodio 0.9%

Antimicótico en estudio

IV. EQUIPO Y MATERIAL

EQUIPO

Espectrofotómetro U.V. visible marca Kayak XA, ultra VGA 1280, Hewlett Packard

Balanza Analítica Sartorius BP 221S

Sonicador Cole-Parmel 8853

MATERIAL

Pipetas volumétricas de 1,2,3,4,5,6 mL

Matraz aforado de 100 mL

Propipetas

Espátula de acero inoxidable

Vaso de precipitados de 50 y 100 mL

V. PROCEDIMIENTO

a) Preparación de la solución de referencia

Pesar exactamente alrededor de 30.0 mg del antimicótico, sustancia de referencia y transferir a un matraz volumétrico de 100 mL, adicionar 60 mL de solución de HCl 0.1 N, agitar colocar la sustancia de referencia, en el sonicador por 5 minutos, dejar enfriar (se realiza esta operación con el objetivo de disolver completamente el antimicótico). Aforar con el mismo disolvente aproximadamente 300 mcg/mL del antimicótico.

b) Preparación de la muestra

Vaciar el contenido de no menos de 10 frascos viales a un vaso de precipitados de 250 mL, tomar una alícuota de 25 mL de la solución y transferirla a un matraz

volumétrico de 100 mL, adicionar aproximadamente 60 mL de ácido clorhídrico 0.1 N, agitar, mezclar y llevar al aforo con el mismo disolvente.

Para el análisis realizar un barrido espectrofotométrico de ambas soluciones en el intervalo de 230-300 nm, verificando que la longitud de onda de máxima absorbancia este alrededor de 261 nm, utilizando una solución de ácido clorhídrico 0.1 N, como blanco de ajuste. Realizar el análisis por triplicado.

c) Preparación del placebo

MATERIAL : Cloruro de sodio 0.9%

PROCEDIMIENTO:

Pesar exactamente 9.0 gramos de cloruro de sodio, transferirlos a un matraz de 100 mL, adicionar aproximadamente 60 mL de agua desmineralizada, agitar hasta su completa disolución, llevar al aforo con agua. Esta solución contiene aproximadamente 90 mcg/mL de cloruro de sodio (0.9% NaCl).

d) Ensayos de validación

1. LINEARIDAD DEL SISTEMA DE MEDICION

Construir una curva de calibración de la respuesta del equipo contra la cantidad adicionada de principio activo, a los niveles 25, 50, 75, 100, 125 y 150 %, partiendo de una solución patrón, de la siguiente forma:

- Pesar 187.5 mg del antimicótico, sustancia de referencia y transferir a un matraz volumétrico de 100 mL. Disolver y aforar con una solución de ácido clorhídrico 0.1 N (Sol. Patrón con 1.875 mg/mL). Tomar el volumen de alicuota con la siguiente tabla y transferirlo a un matraz de 25 mL, adicionar aproximadamente 10 mL de HCl 0.1 N, agitar y mezclar y aforar con el mismo disolvente. (TABLA 2).

NIVEL %	VOLUMEN ALICUOTA MI	CONCENTRACION mcg/mL	No. DE REPLICA
25	1	75	3
50	2	150	3
75	3	225	3
100	4	300	6
125	5	375	3
150	6	450	3

TABLA 2

Realizar un barrido espectrofotométrico de 230 a 300 nm, leer todas las muestras en el máximo de absorbancia (aproximadamente a 261 nm). Registrar los resultados y calcular los valores de m, b, mr, br, r y r².

Donde m = pendiente b = ordenada al origen r = regresión lineal

mr = pendiente relativa br= ordenada al origen relativa

CRITERIO DE ACEPTACION: C.V. ≤ 1.5 % m= 1 b= 0

r ≥ 0.99 r² ≥ 0.98

NOTA : Para métodos microbiológicos r ≥ 0.98

2. PRECISION DEL SISTEMA

Tomar los resultados obtenidos con el nivel al 100%, y calcular los valores de X, y el coeficiente de variación (C.V.)

CRITERIO DE ACEPTACION: C.V. \leq 1.5%

NOTA: Para métodos microbiológicos C.V. \leq 3%

3. LINEARIDAD DEL METODO

Construir una curva de calibración de cantidad recuperada contra cantidad adicionada de principio activo, a los niveles 0, 60, 80, 90, 100, 110 y 120 %, mediante el método de adición de sustancia de referencia a placebo, de la siguiente manera:

Tomar 15 mL de placebo y transferir a un matraz volumétrico de 100 mL, para cada vez, adicionar la cantidad especificada de antimicótico de acuerdo a la siguiente tabla, proceder como indica el método de análisis.

(TABLA 3)

NIVEL %	mg ADICIONADOS	CONCENTRACION mcg/mL
0	-----	-----
60	18	180
80	24	240
90	27	270
100	30	300
110	33	330
120	36	360

TABLA 3

Realizar cada pesada y análisis por sextuplicado y de ser posible al azar diferentes días. Calcular los mg recuperados, m, b, r, y r2.

CRITERIO DE ACEPTACION:

Cantidad adicionada VS cantidad recuperada $m=1$ $b=0$ $r^2 \geq 0.98$

Los por cientos recuperados y los C.V. a cada nivel y el global de todo el intervalo de la linealidad deben estar de acuerdo a la tabla 4.

METODO	PROMEDIO DE RECOBRO.	C.V.
CROMATOGRAFICO	98 – 102 %	≤ 2%
TITRIMETICOS	98 – 102 %	≤ 2 %
QUIMICOS Y ESPECTROFOTOMETRICOS	97 – 103 %	≤ 3 %
MICROBIOLOGICOS	95 – 105 %	≤ 5 %

TABLA 4

4. EXACTITUD Y REPETIBILIDAD

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

CRITERIO DE ACEPTACION: El por ciento recuperado y el C.V. deberán de estar de acuerdo a la tabla 3.

5. ESPECIFICIDAD DEL METODO

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

6. REPRODUCIBILIDAD DEL METODO

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

NOTA : Esta prueba se realiza con el producto terminado.

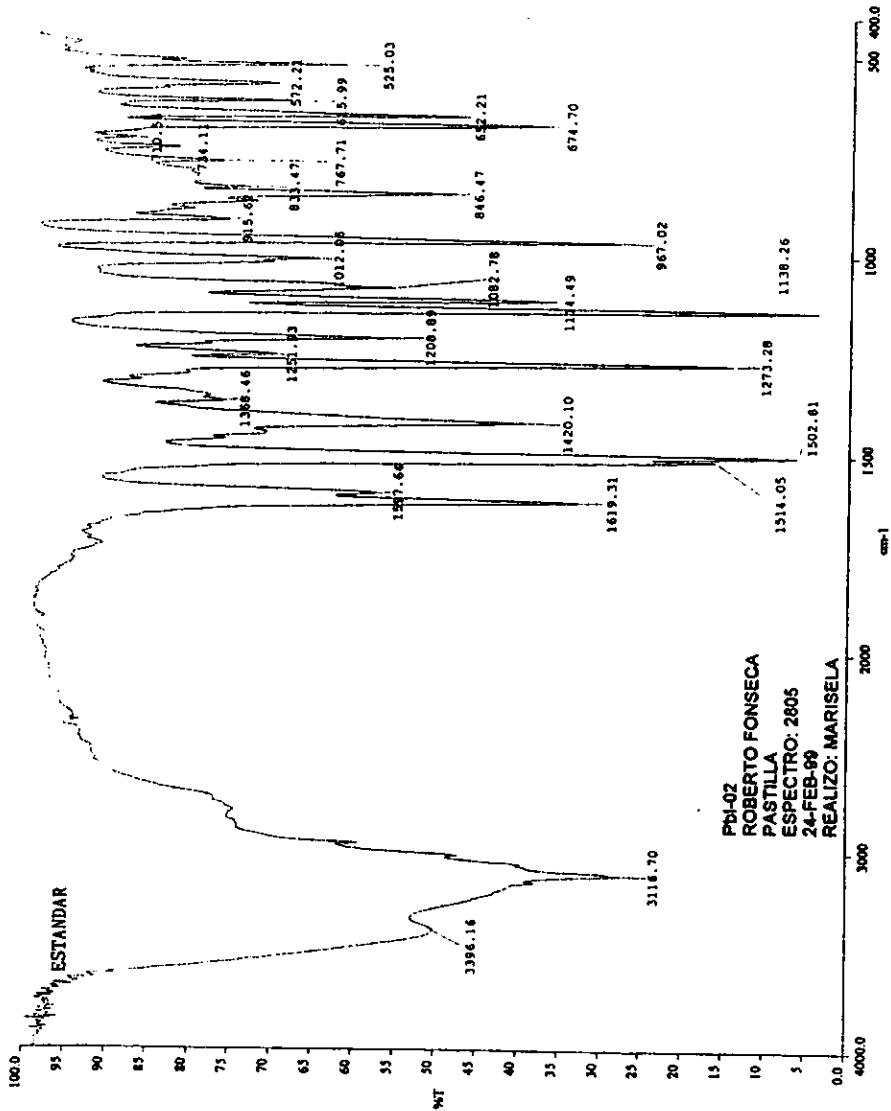
CRITERIO DE ACEPTACION: El C.V. deberá estar de acuerdo a la tabla 4.

CAPITULO VII

RESULTADOS

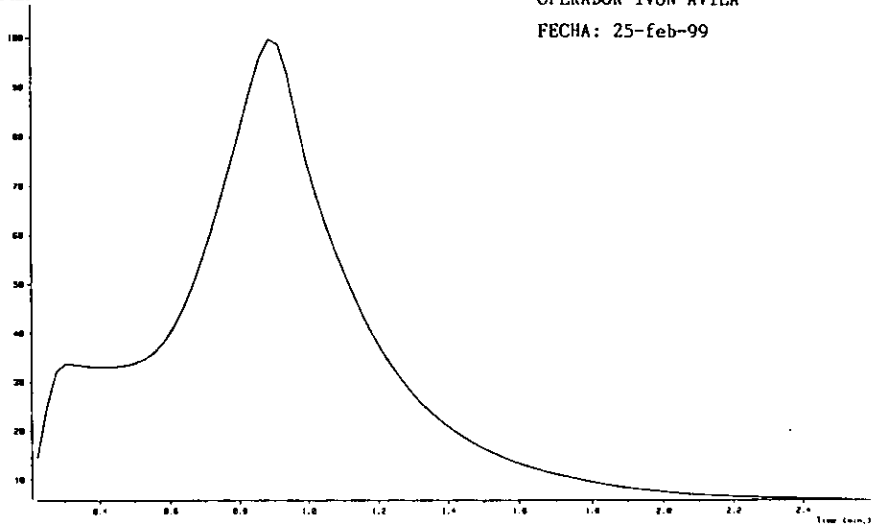
RESULTADOS DE ANALISIS DE MATERIA PRIMA

DETERMINACION	ESPECIFICACIONES	RESULTADO
DESCRIPCION	Sólido cristalino, polvo fino libre de partículas extrañas	Sólido cristalino, polvo fino libre de partículas extrañas.
COLOR	Blanco	Blanco
SOLUBILIDAD	Ligeramente soluble en agua y en soluciones salinas, soluble en cloroformo, éter y metanol.	Ligeramente soluble en agua y en soluciones salinas, soluble en cloroformo, éter y metanol.
IDENTIFICACION	<p>I.R. El espectro de absorción de la región infrarroja es similar a la sustancia de referencia del antimicótico.</p> <p>U.V. El espectro de la muestra es similar al de la sustancia de referencia del antimicótico.</p> <p>C.C.F. La mancha de la muestra es similar en intensidad y el Rf a la obtenida con la sustancia de referencia del antimicótico.</p>	<p>El espectro de absorción de la región infrarroja es similar a la sustancia de referencia del antimicótico.</p> <p>El espectro de la muestra es similar al de la sustancia de referencia del antimicótico.</p> <p>La mancha de la muestra es similar en intensidad y el Rf con la sustancia de referencia del antimicótico.</p>
CENIZAS SULFATADAS	No más de 0.2 %	0.03%
HIERRO	No más de 25 ppm	Menor a 25 ppm
METALES PESADOS	No más de 25 ppm	Menor a 25 ppm
PUNTO DE FUSION	138°C-140°C	138°C
PERDIDA POR SECADO	No más de 0.5%	0.4%
VALORACION VOLUMETRICA	97.0-103.0%	97.3%
VALORACION ESPECTROFOTOMETRICA	97.0-103.0%	97.5%
VALORACION POTENCIOMETRICA	97.0-103.0%	97.8%

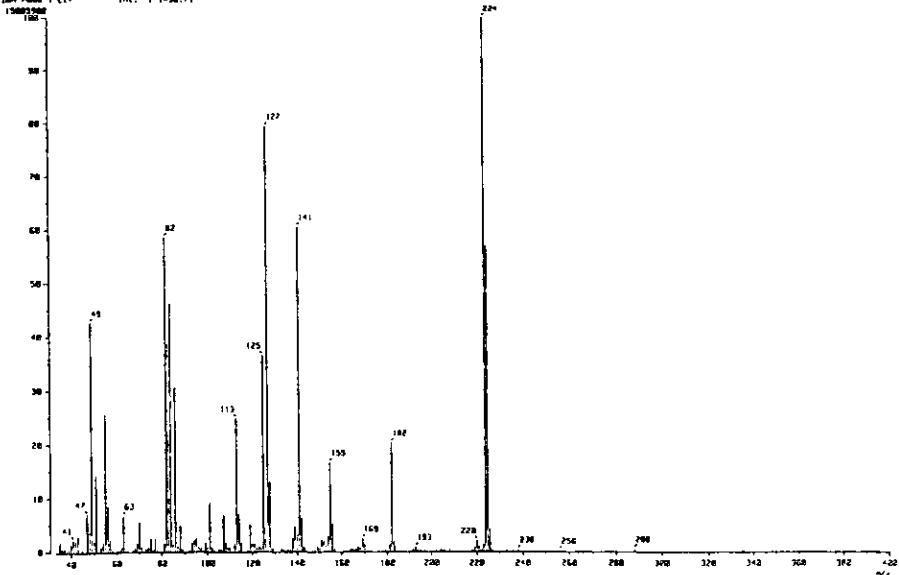


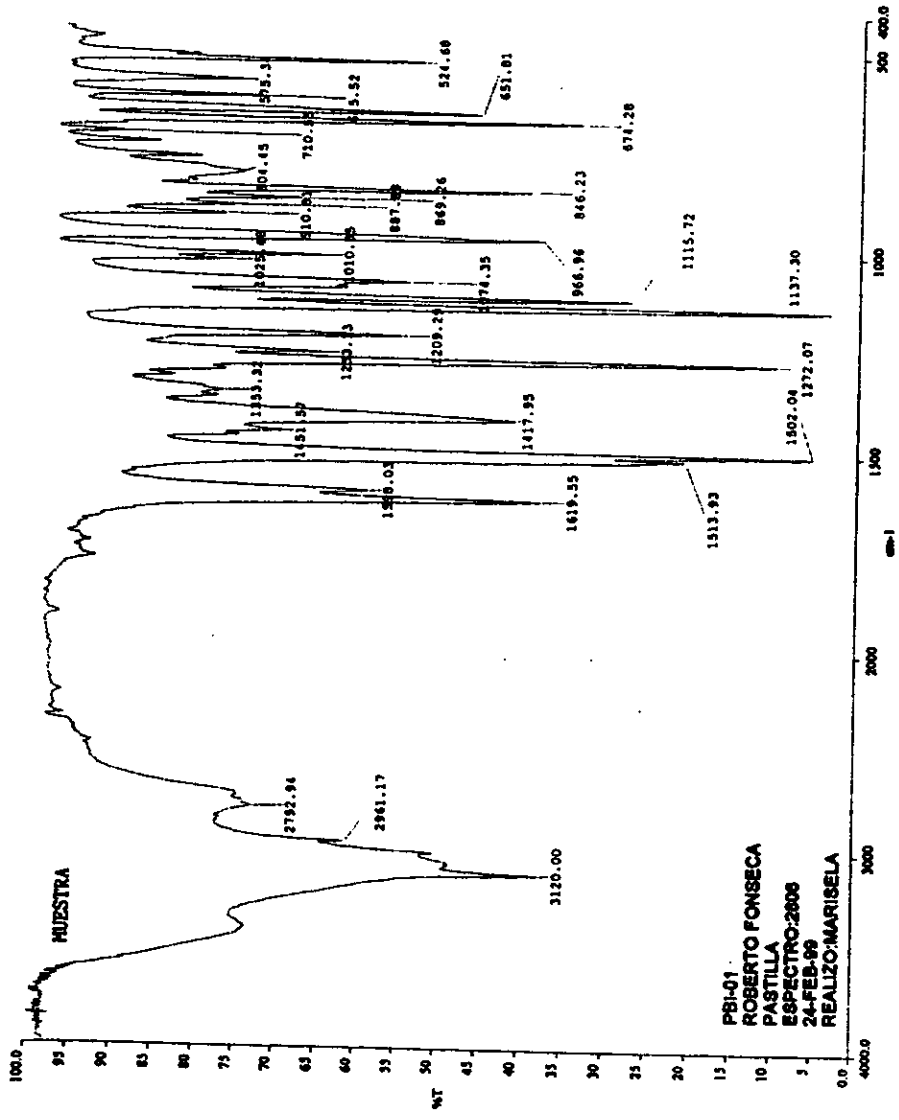
[TIC]
 Date : 01/01/99 02:00 Date : 25-Feb-99 14:25
 Sample :
 Note : MGR, Fac. de Quimica, UNFM.
 Inlet : Direct Ion Mode : EI+
 Ion Source : Heated Ion (MF-Linear)
 TIC Range : m/z 33 to 300 Output RI Range : 0.27 to 2.59 min
 145649326

ESTANDAR
 OPERADOR IVON AVILA
 FECHA: 25-feb-99



[Mass Spectrum]
 RT : 0.99 min Scan : 133, 241 (66.00) Temp : 41.8 deg.C
 Ion Mode : EI+ Int. : 1426.71





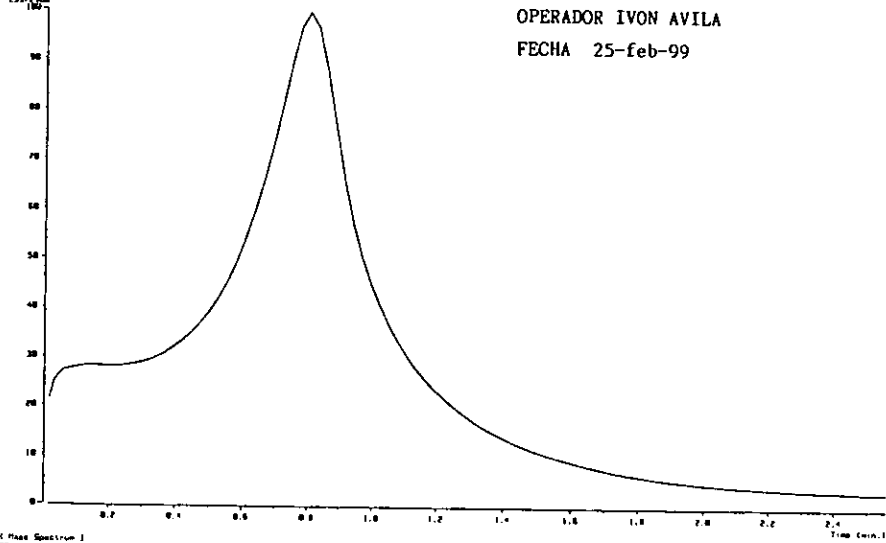
PBI-01
ROBERTO FONSECA
PASTILLA
ESPECTRO:2008
24-FEB-99
REALIZO:MARISELA

6:\espectro\pbi01.DOC

[TIC]

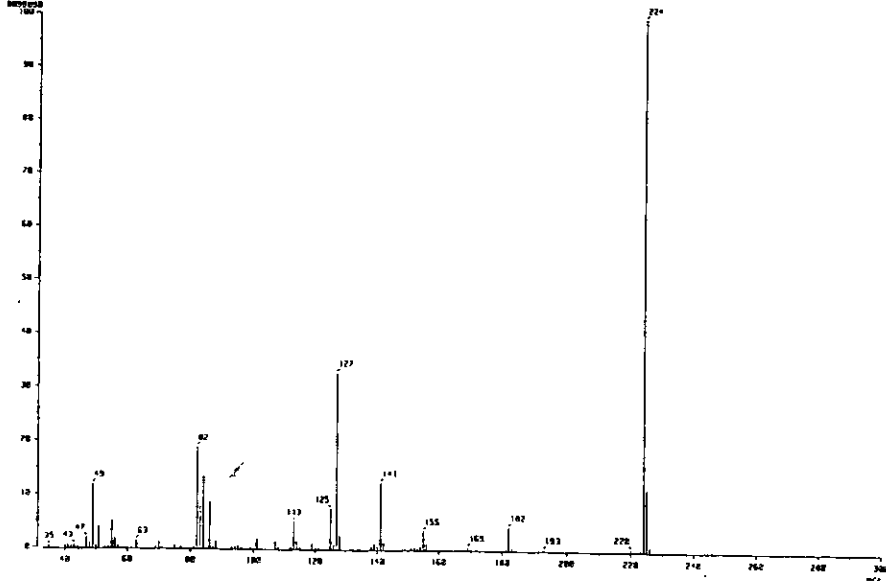
Date : 25-Feb-99 16:11
Sample :
Meth : LHM, Fac. de Quimica, UPR
Inlet : Direct Ion Mode : EI+
Ion Source : Normal Ion (F+Linear)
TIC Range : m/z 33 to 888
Output RT Range : 0.82 to 2.56 min
2387208

MUESTRA
OPERADOR IVON AVILA
FECHA 25-Feb-99



[Mass Spectrum]

RT : 0.82 min Scan# : 129,311 Time : 27.2 deg.C
Ion Mode : EI+ Int. : 732.28



**CERTIFICADO DE ANALISIS
PRODUCTO TERMINADO**

NOMBRE DEL GENERICO: ANTIMICOTICO FORMA FARMACEUTICA: SOL. INYECTABLE PRESENTACION FARMACEUTICA CAJA CON UN FRASCO VIAL DE 50 mL	LOTE DE FABRICACION: DF9D098 TAMAÑO DE LOTE: 3000 mL FECHA DE FABRICACION: 21 ABRIL 99 FECHA ANALISIS 26 ABRIL 99 CONTROL No. PT 192
---	---

DETERMINACIONES	ESPECIFICACION	RESULTADOS
DESCRIPCION	LIQUIDO INCOLORO, LIBRE DE PARTICULAS EXTRAÑAS	LIQUIDO INCOLORO, LIBRE DE PARTICULAS EXTRAÑAS
IDENTIFICACION	<p>U.V. EL ESPECTRO MUESTRA UN MAXIMO DE ABSORCION A 281 nm, SIMILAR A LA SOLUCION DEL ANTIMICOTICO DE REFERENCIA</p> <p>C.C.F. LA MANCHA PRINCIPAL MOSTRADA POR LA SOLUCION DE LA MUESTRA Y DE LA SOLUCION DE REFERENCIA ESTAS DEBERAN SER PRACTICAMENTE IDENTICAS.</p>	<p>EL ESPECTRO MUESTRA SI PRESENTA UN MAXIMO DE ABSORCION A 281 nm, SIMILAR A LA SOLUCION DE L ANTIMICOTICO DE REFERENCIA</p> <p>LA MANCHA PRINCIPAL MOSTRADA POR LA SOLUCION DE LA MUESTRA Y DE LA SOLUCION DE REFERENCIA ESTAS SON IDENTICAS</p>
pH	4 - 8	6.37
VARIACION DE VOLUMEN	EL VOLUMEN INDIVIDUAL NO DEBE SER MENOR AL ESPECIFICADO EN EL MARBETE Y NO MAYOR AL INDICADO EN LA TABLA (1) PAG. 30	EL VOLUMEN INDIVIDUAL NO FUE MENOR AL ESPECIFICADO, Y NO MAYOR AL INDICADO EN LA TABLA (1) PAG. 30
HERMETICIDAD	EL CONTENIDO NO DEBE PRESENTAR NINGUN CAMBIO DE COLOR	NINGUN FRASCO VIAL PRESENTO CAMBIO DE COLOR POR LO TANTO CUMPLE
CONTENIDO DE CLORUROS	85.5mg - 94.5 mg de NaCl	91.4 mg de NaCl
VALORACION	97.0 - 103.0% 2 mg / mL	99.3%

**CERTIFICADO DE ANALISIS
PRODUCTO TERMINADO**

NOMBRE DEL GENERICO: ANTIMICOTICO FORMA FARMACEUTICA: SOL. INYECTABLE PRESENTACION FARMACEUTICA CAJA CON UN FRASCO VIAL DE 50 mL	LOTE DE FABRICACION: DF9D089 TAMAÑO DE LOTE: 3000 mL FECHA DE FABRICACION: 21 ABRIL 99 FECHA ANALISIS 28 ABRIL 99 CONTROL No. PT 193
---	---

DETERMINACIONES	ESPECIFICACION	RESULTADOS
DESCRIPCION	LÍQUIDO INCOLORO, LIBRE DE PARTICULAS EXTRAÑAS	LÍQUIDO INCOLORO, LIBRE DE PARTICULAS EXTRAÑAS
IDENTIFICACION	<p>U.V. EL ESPECTRO MUESTRA UN MÁXIMO DE ABSORCIÓN A 261 nm, SIMILAR A LA SOLUCIÓN DE L ANTIMICOTICO DE REFERENCIA</p> <p>C.C.F. LA MANCHA PRINCIPAL MOSTRADA POR LA SOLUCIÓN DE LA MUESTRA Y DE LA SOLUCIÓN DE REFERENCIA ESTAS DEBERAN SER PRACTICAMENTE IDENTICAS.</p>	<p>EL ESPECTRO MUESTRA SI PRESENTA UN MÁXIMO DE ABSORCIÓN A 261 nm, SIMILAR A LA SOLUCIÓN DEL ANTIMICOTICO DE REFERENCIA</p> <p>LA MANCHA PRINCIPAL MOSTRADA POR LA SOLUCIÓN DE LA MUESTRA Y DE LA SOLUCIÓN DE REFERENCIA ESTAS SON IDENTICAS</p>
pH	4 - 8	6.31
VARIACION DE VOLUMEN	EL VOLUMEN INDIVIDUAL NO DEBE SER MENOR AL ESPECIFICADO EN EL MARBETE Y NO MAYOR AL INDICADO EN LA TABLA (1) PAG. 30	EL VOLUMEN INDIVIDUAL NO FUE MENOR AL ESPECIFICADO, Y NO MAYOR AL INDICADO EN LA TABLA (1) PAG. 30
HERMETICIDAD	EL CONTENIDO NO DEBE PRESENTAR NINGUN CAMBIO DE COLOR	NINGUN FRASCO VIAL PRESENTO CAMBIO DE COLOR POR LO TANTO CUMPLE
CONTENIDO DE CLORUROS	85.5mg - 94.5 mg de NaCl	91.0 mg de NaCl
VALORACION	97.0 - 103.0% 2 mg / mL	99.6%

**CERTIFICADO DE ANALISIS
PRODUCTO TERMINADO**

NOMBRE DEL GENERICO: ANTIMICOTICO FORMA FARMACEUTICA: SOL. INYECTABLE PRESENTACION FARMACEUTICA: CAJA CON UN FRASCO VIAL DE 50 mL	LOTE DE FABRICACION: DF8D100 TAMAÑO DE LOTE: 3000 mL FECHA DE FABRICACION: 21 ABRIL 99 FECHA ANALISIS: 28 ABRIL 99 CONTROL No. PT 194
---	--

DETERMINACIONES	ESPECIFICACION	RESULTADOS
DESCRIPCION	LIQUIDO INCOLORO, LIBRE DE PARTICULAS EXTRAÑAS	LIQUIDO INCOLORO, LIBRE DE PARTICULAS EXTRAÑAS
IDENTIFICACION	<p>U.V. EL ESPECTRO MUESTRA UN MAXIMO DE ABSORCION A 281 nm, SIMILAR A LA SOLUCION DEL ANTIMICOTICO DE REFERENCIA</p> <p>C.C.F. LA MANCHA PRINCIPAL MOSTRADA POR LA SOLUCION DE LA MUESTRA Y DE LA SOLUCION DE REFERENCIA ESTAS DEBERAN SER PRACTICAMENTE IDENTICAS.</p>	<p>EL ESPECTRO MUESTRA SI PRESENTA UN MAXIMO DE ABSORCION A 281 nm, SIMILAR A LA SOLUCION DE L ANTIMICOTICO DE REFERENCIA</p> <p>LA MANCHA PRINCIPAL MOSTRADA POR LA SOLUCION DE LA MUESTRA Y DE LA SOLUCION DE REFERENCIA ESTAS SON IDENTICAS</p>
pH	4 - 8	6.48
VARIACION DE VOLUMEN	EL VOLUMEN INDIVIDUAL NO DEBE SER MENOR AL ESPECIFICADO EN EL MARBETE Y NO MAYOR AL INDICADO EN LA TABLA (1) PAG. 30	EL VOLUMEN INDIVIDUAL NO FUE MENOR AL ESPECIFICADO, Y NO MAYOR AL INDICADO EN LA TABLA (1) PAG. 30
HERMETICIDAD	EL CONTENIDO NO DEBE PRESENTAR NINGUN CAMBIO DE COLOR	NINGUN FRASCO VIAL PRESENTO CAMBIO DE COLOR POR LO TANTO CUMPLE
CONTENIDO DE CLORUROS	85.5mg - 94.5 mg de NaCl	91.2 mg de NaCl
VALORACION	97.0 - 103.0% 2 mg / mL	99.4%

**ESTABILIDAD ACELERADA
RESULTADOS**

PRODUCTO: ANTIMICOTICO 2mg/mL
No.LOTE:DF9D098
FORMA FARMACEUTICA: SOL INYECTABLE

PROYECTO: NP-99069
ANALISTA: IVON AVILA

ANALISIS	CONDICION	DESCRIPCION	pH	VALORACION	VARIACION DE VOLUMEN	Rf	FECHA
ESPECIFICACION		Líquido incoloro, traslucido, libre de partículas extrañas	4.0-8.0 en NaCl	90.0-110.0% 2mg/mL	Mayor/Igual a 10 mL	0.50	21ABR99
INICIAL	INICIAL	CUMPLE	6.3	99.8	10	0.51	21ABR99
30 DIAS	5° C	CUMPLE	6.1	102.6	10	0.52	21MAY99
30 DIAS	TEMP. AMB.	CUMPLE	6.1	101.6	10	0.51	21MAY99
30 DIAS	30°C	CUMPLE	6.1	103.7	10	0.53	21MAY99
30 DIAS	40°C, 75%HR	CUMPLE	6.1	101.8	10	0.52	21MAY99

60 DIAS	5° C	CUMPLE	6.0	101.9	10	0.51	21JUN99
60 DIAS	TEMP. AMB.	CUMPLE	6.3	105.4	10	0.50	21JUN99
60 DIAS	30°C	CUMPLE	6.3	105.6	10	0.50	21JUN99
60 DIAS	40°C, 75%HR	CUMPLE	6.0	105.1	10	0.51	21JUN99

90 DIAS	5° C	CUMPLE	6.1	102.1	10	0.51	16JUL99
90 DIAS	TEMP. AMB.	CUMPLE	6.2	104.3	10	0.51	16JUL99
90 DIAS	30°C	CUMPLE	6.2	103.0	10	0.50	16JUL99
9 DIAS	45°C, 70%HR	CUMPLE	6.2	102.9	10	0.50	16JUL99

ESTABILIDAD ACELERADA RESULTADOS

PRODUCTO: ANTIMICOTICO 2mg/mL
No.LOTE:DF9D099
FORMA FARMACEUTICA: SOL.INYECTABLE

PROYECTO: NP-99069
ANALISTA: IVON AVILA

ANALISIS	CONDICION	DESCRIPCION	pH	VALORACION	VARIACION DE VOLUMEN	Rf	FECHA
ESPECIFICACION		Líquido incoloro, traslucido, libre de partículas extrañas	4.0-8.0 en NaCl	90.0-110.0% 2mg/mL	Mayor/igual a 10 mL	0.50	21ABR99
INICIAL	INICIAL	CUMPLE	6.3	100.1	10	0.50	21ABR99
30 DIAS	5° C	CUMPLE	6.1	101.3	10	0.51	21MAY99
30 DIAS	TEMP. AMB.	CUMPLE	6.1	102.0	10	0.51	21MAY99
30 DIAS	30°C	CUMPLE	6.1	101.5	10	0.52	21MAY99
30 DIAS	40°C, 75%HR	CUMPLE	6.1	101.8	10	0.51	21MAY99

60 DIAS	5° C	CUMPLE	6.0	95.2	10	0.51	21JUN99
60 DIAS	TEMP. AMB.	CUMPLE	6.0	94.2	10	0.50	21JUN99
60 DIAS	30°C	CUMPLE	6.6	96.8	10	0.50	21JUN99
60 DIAS	40°C75%HR	CUMPLE	6.0	96.4	10	0.52	21JUN99

90 DIAS	5° C	CUMPLE	6.2	99.1	10	0.51	16JUL99
90 DIAS	TEMP. AMB.	CUMPLE	6.1	100.4	10	0.51	16JUL99
90 DIAS	30°C	CUMPLE	6.2	98.0	10	0.50	16JUL99
90 DIAS	40°C75%HR	CUMPLE	6.2	98.3	10	0.50	16JUL99

**ESTABILIDAD ACELERADA
RESULTADOS**

PRODUCTO: ANTIMICOTICO 2mg/mL
No.LOTE:DF9D100
FORMA FARMACEUTICA: SOL. INYECTABLE

PROYECTO : NP-99069

ANALISTA: IVON AVILA

ANALISIS	CONDICION	DESCRIPCION	pH	VALORACION	VARIACION DE VOLUMEN	Rf	FECHA
ESPECIFICACION		Liquido incoloro, traslucido, libre de particulas extrañas	4.0-8.0 en NaCl	90.0-110.0% 2mg/mL	Mayor/igual a 10 mL	0.50	21ABR99
INICIAL	INICIAL	CUMPLE	6.4	98.4	10	0.51	21ABR99
30 DIAS	5°C	CUMPLE	6.2	99.2	10	0.52	21MAY99
30 DIAS	TEMP. AMB.	CUMPLE	6.2	99.9	10	0.51	21MAY99
30 DIAS	30°C	CUMPLE	6.2	99.5	10	0.53	21MAY99
30 DIAS	40°C, 75%HR	CUMPLE	6.2	98.6	10	0.52	21MAY99

60 DIAS	5°C	CUMPLE	6.1	99.9	10	0.51	21JUN99
60 DIAS	TEMP. AMB.	CUMPLE	6.2	100.4	10	0.50	21JUN99
60 DIAS	30°C	CUMPLE	6.2	101.7	10	0.50	21JUN99
60 DIAS	40°C75%HR	CUMPLE	6.1	101.4	10	0.51	21JUN99

90 DIAS	5°C	CUMPLE	6.3	98.4	10	0.51	16JUL99
90 DIAS	TEMP. AMB.	CUMPLE	6.2	97.7	10	0.51	16JUL99
90 DIAS	30°C	CUMPLE	6.2	98.6	10	0.50	16JUL99
90 DIAS	40°C75%HR	CUMPLE	6.3	97.7	10	0.50	16JUL99

RESULTADOS DE LINEARIDAD DEL SISTEMA

METODO ESPECTROFOTOMETRICO
 SUSTANCIA DE REFERENCIA: ANTIMICOTICO
 No. DE LOTE DE LA S. REF. : 151097
 FECHA INICIO : 17-MARZO-99

FORMA FARMACEUTICA: INYECTABLE
 NIVELES DE CONCENTRACION : 6
 UNIDAD DE RESPUESTA: ABS
 FECHA DE TERMINO: 17-MARZO-99

NIVEL %	CONCENTRACION mcg/mL	REPLICA No.	ABSORBANCIA	PROMEDIO y	DESVIACION ESTANDAR	COEFICIENTE DE VARIACION %
25	75	1	0.16157	0.16732	0.00726	4.9
		2	0.16491			
		3	0.17549			
50	150	1	0.30358	0.31041	0.00595	1.9
		2	0.31324			
		3	0.31443			
75	225	1	0.44031	0.45023	0.00102	2.2
		2	0.46080			
		3	0.44960			
100	300	1	0.59995	0.60460	0.00309	0.5
		2	0.60347			
		3	0.60544			
		4	0.60614			
		5	0.60765			
		6	0.55215			
125	375	1	0.77810	0.78029	0.00212	0.3
		2	0.78044			
		3	0.78234			
150	450	1	0.87936	0.88923	0.008969	1.0
		2	0.89688			
		3	0.89146			

b= 0.0157
 br= 0.0313

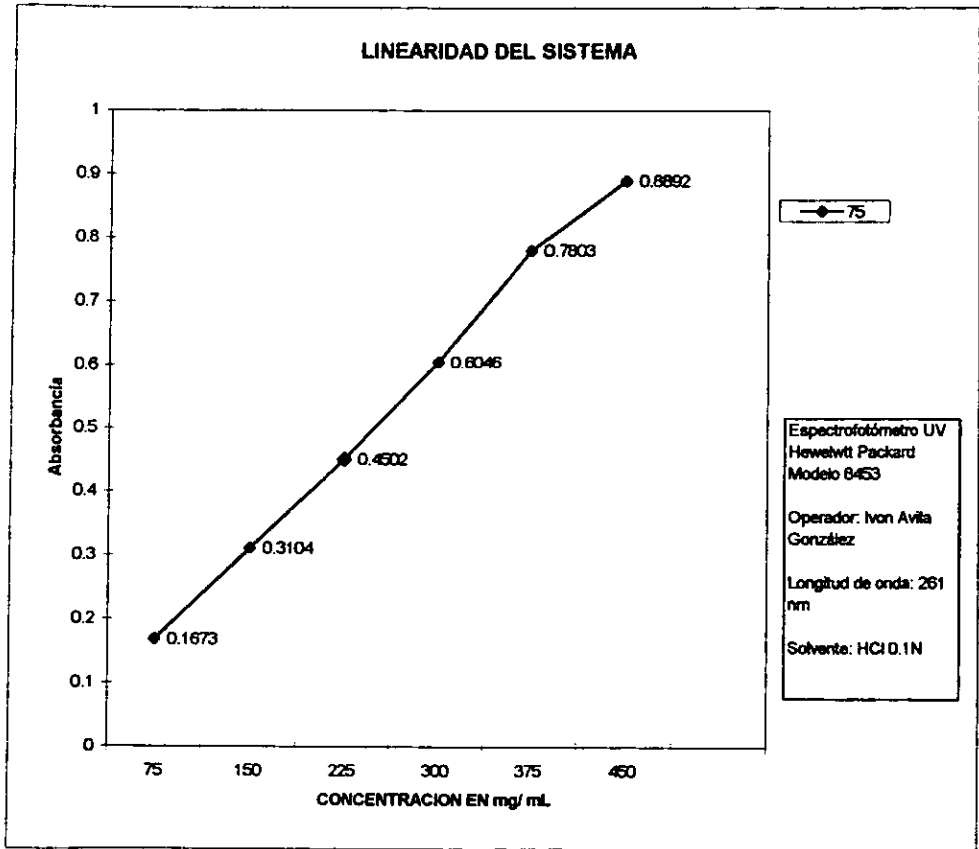
m= 0.001967
 mr= 0.9686

r= 0.9986
 r2= 0.9976

CONCLUSION: EL SISTEMA ES LINEAL

lin sist

CONCENTRACION EN mg/mL	RESPUESTA EN ABS
75	0.1673
150	0.3104
225	0.4502
300	0.6046
375	0.7803
450	0.8892



REPORTE DE PRECISION DEL SISTEMA

METODO: ESPECTROFOTOMETRICO
SUSTANCIA DE REFERENCIA: ANTIMICOTICO
No. DE LOTE DE LA S. REF.: 151097
FECHA INICIO: 19-MARZO-99

FORMA FARMACEUTICA: INYECTABLE
NIVELES DE CONCENTRACION: 6
UNIDAD DE RESPUESTA: ABSORBANCIA
FECHA DE TERMINO: 19-MARZO-99

REPLICA No.	RESPUESTA ABSORBANCIA
1	0.59995
2	0.60347
3	0.55215
4	0.60544
5	0.60614
6	0.60764

$X = 0.6046$
 $\sigma = 0.00309$
C.V. = 0.5%

CUMPLE CON LOS CRITERIOS DE ACEPTACION : SÍ

CRITERIO: C.V. = 1.5 %

MICROBIOLOGICO C.V. \leq 3%

CONCLUSION: El sistema de medición es preciso

REPORTE DE LINEARIDAD DEL METODO

METODO: ESPECTROFOTOMETRICO
 SUSTANCIA DE REFERENCIA: ANTIMICOTICO
 No. DE LOTE DE LA S. REF.: 151097

FORMA FARMACEUTICA: INYECTABLE
 NIVELES DE CONCENTRACION: 6
 UNIDAD DE RESPUESTA: ABSORBANCIA

NIVEL %	REPLICA No.	CANTIDAD ADICIONADA (mg)	CANTIDAD RECUPERADA (mg)	% RECUPERADO	X	Y	σ	C.V.
60	1	18.3	17.03	97.99	18.21	18.25	1.6382	1.83
	2	18.0	18.45	102.05				
	3	18.2	18.18	99.54				
	4	18.3	18.12	99.05				
	5	18.3	18.57	101.52				
	6	18.2	18.21	100.01				
80	1	24.6	24.59	99.96	24.45	24.82	0.9702	0.96
	2	24.2	24.80	101.43				
	3	24.5	24.90	101.22				
	4	24.8	24.80	100.82				
	5	24.3	24.59	101.21				
	6	24.5	24.29	99.15				
90	1	27.3	27.21	99.67	27.30	27.36	0.7670	0.76
	2	27.4	27.08	100.68				
	3	27.5	27.64	100.89				
	4	27.1	27.40	101.16				
	5	27.4	27.49	100.35				
	6	27.8	27.35	98.15				
100	1	30.5	30.59	100.30	30.38	30.88	0.8975	0.88
	2	30.6	30.97	101.23				
	3	30.0	30.77	102.59				
	4	30.0	30.50	100.99				
	5	30.5	31.20	100.02				
	6	30.6	31.17	101.01				
110	1	33.4	33.80	101.20	33.46	33.82	0.1019	1.01
	2	33.8	33.88	100.88				
	3	33.1	33.84	102.25				
	4	33.5	33.67	99.59				
	5	33.4	33.60	99.64				
	6	33.8	33.25	100.38				
120	1	36.8	36.88	100.72	36.3	36.73	0.6200	0.61
	2	36.3	36.56	100.72				
	3	36.0	36.45	101.26				
	4	36.3	36.52	100.62				
	5	36.2	36.93	102.02				
	6	36.4	37.08	101.87				

R = 0.998
 R2 = 0.9996

m = 1.02421
 nr = 0.9789

b = -0.4281
 br = 0.0230

CUMPLE CON LOS CRITERIOS DE ACEPTACION: SÍ
 CONCLUSION: POR LO TANTO EL METODO ES LINEAL

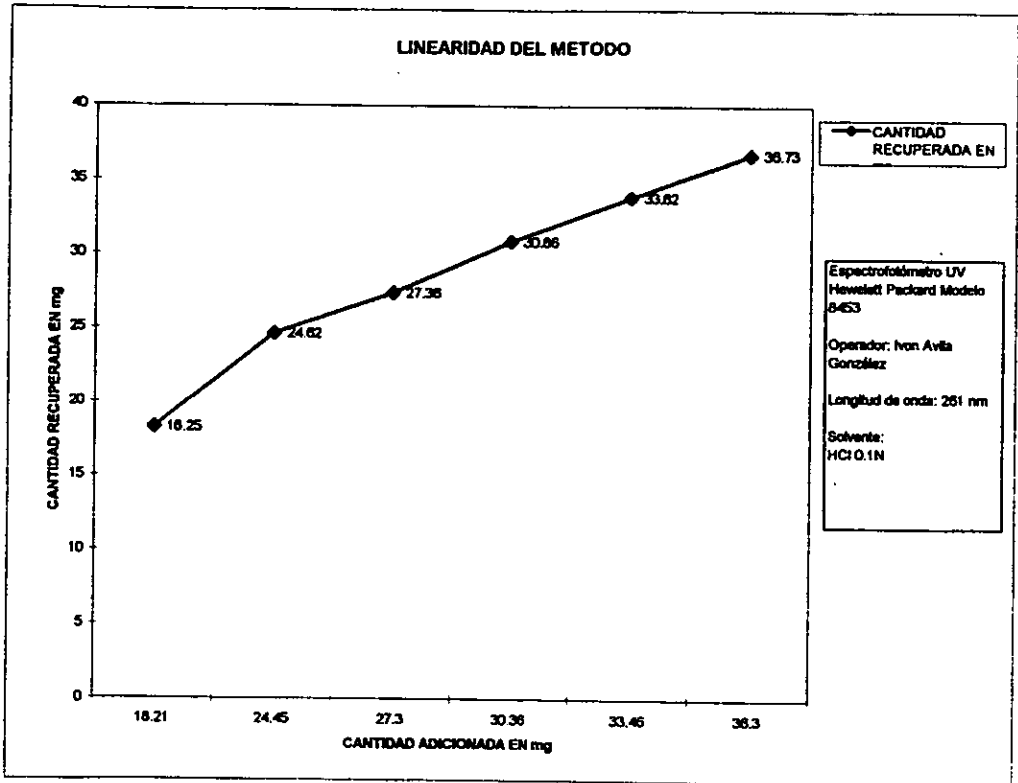
CRITERIO: METODO QUIMICO Y ESPECTROFOTOMETRICO 97.0 - 103.0 %

C.V. ≤ 1.5% r2 0.99
 r2 = 0.98

C.V.: 3% r2 0.98

lin metodo

CANTIDAD ADICIONADA EN mg	CANTIDAD RECUPERADA EN mg
18.21	18.25
24.45	24.62
27.3	27.36
30.36	30.86
33.46	33.82
36.3	36.73



REPORTE DE LA PRECISION (REPRODUCIBILIDAD) DEL METODO

METODO: ESPECTROFOTOMETRICO
 SUSTANCIA DE REFERENCIA: ANTIMICOTICO
 No. DE LOTE DE LA S. REF. : 151097
 FECHA INICIO : 27-ABRIL-99

FORMA FARMACEUTICA: INYECTABLE
 No. DE REPLICAS : 3
 UNIDAD DE RESPUESTA: ABSORBANCIA
 FECHA DE TERMINO: 28-ABRIL-99

RESULTADOS DADOS EN % RECUPERADO

		ANALISTA 1	ANALISTA 2
D I A	1	101.46	101.31
		101.12	101.60
		101.10	101.48
	2	102.35	100.98
		101.94	100.70
		101.87	100.31

$X = 101.35 \quad \sigma = 0.5614 \quad C.V. = 0.5\%$

TABLA DE ANALISIS DE VARIANZA

FUENTE DE VARIACION	GRADOS DE LIBERTAD	SUMA DE CUADRADOS	MEDIA DE CUADRADOS	F CALCULADA	F TABLAS
ANALISTA	1	0.0006	0.0006	0.0004023	18.51
DIA/ANALISTA	2	0.0006	1.4910	2.4580	4.46
ERROR	3	0.4853	0.6066	-----	-----

F_{calc.} < F_{tab.} Para la fuente de variación analista

F_{calc.} < F_{tab.} Para la fuente de variación día anidado en el analista.

CUMPLE CON LOS CRITERIOS DE ACEPTACION : Sí
CONCLUSION: EL ANALISTA NO PRESENTA EFECTO SOBRE LA VALORACION, NO EXISTE EFECTO DE LOS DIAS PARA UN ANALISTA EN LA VALORACION

RESULTADOS DE DEGRADACION DEL PRINCIPIO ACTIVO

RESULTADOS DE DEGRADACION DEL PRINCIPIO ACTIVO

FASE ESTACIONARIA: Silica gel 60 F 254

FASE MOVIL: Cloroformo-Metanol-amoniaco 0.88 (80:20:1)

CONCENTRACION DE LAS MUESTRAS: 300 mcg/mL en una mezcla de metanol.

VOLUMEN DE APLICACIÓN: 10 mL

REVELADOR : Luz ultravioleta

El cromatograma se desarrolló 15 cm a partir del punto de aplicación, el antimicótico en estas condiciones presentó un Rf 0.5.

NOTA: VER CROMATOPLACAS SIGUIENTES

CROMATOPLACA PARA EL PRINCIPIO ACTIVO

	BLANCO	NaOH 2N	HCl 2N	H ₂ O ₂ 35%	AGUA DESMINERALIZADA	LUZ SOLAR	OSCURIDAD 65°C	ESTANDAR	
20cm									
15 cm		○ 0.5	○ 0.5	○ 0.5	○ 0.5	○ 0.5	○ 0.5	○ 0.5	
2 cm									

RF

PUNTO DE APLICACION

BLANCO : METANOL

CROMATOPLACA PARA EL PLACEBO

	BLANCO	NaOH 2N	HCl 2N	H ₂ O ₂ 35%	AGUA DESMINERALIZADA	LUZ SOLAR	OSCURIDAD 65°C	ESTANDAR	
						f			20 cm
RE		○ 0.5	○ 0.5	○ 0.5	○ 0.5	○ 0.5	○ 0.5	○ 0.5	15cm
PUNTO DE APLICACION									2 cm

BLANCO : METANOL

CROMATOPLACA PARA PRODUCTO TERMINADO

	BLANCO	NaOH 2N	HCl 2N	H ₂ O ₂ 35%	AQUA DESMINERALIZADA	LUZ SOLAR	OSCURIDAD 65°C	ESTANDAR	
									20cm
									15 cm
RF		○ 0.5	○ 0.5	○ 0.5	○ 0.5	○ 0.5	○ 0.5	○ 0.5	
PUNTO DE APLICACION									2cm

BLANCO : METANOL

A pesar de que no fue posible cuantificar el antimicótico se hicieron experimentos para demostrar cuantitativamente que el sistema cromatográfico escogido es capaz de separar el antimicótico de sus productos de degradación y excipientes.

Para demostrar que el sistema cromatográfico es capaz de lograr esta separación, lo ideal sería conseguir los productos de degradación del principio activo y de los excipientes. (17)

La identificación del antimicótico es satisfactoria si la mancha principal de la solución de prueba tiene comportamiento análogo al del estándar de referencia.

Los niveles de impurezas potenciales se determinan de la misma forma por comparación de las intensidades de las manchas presentes en la solución de prueba respecto a los estándares relativos.

CAPITULO VIII

ANALISIS DE RESULTADOS

ANALISIS DE RESULTADOS

El antimicótico es uno de los principios activos que no presenta problemas para su análisis y su manejo, es una sustancia estable, ya que a condiciones experimentales a que fue sometido para degradarlo no se encontró producto de degradación alguno.

No se observó cambio en el aspecto de los lotes evaluados, el inyectable se mantiene sin cambio de color ni aparición de precipitado.

El volumen individual no fue menor al especificado por la monografía.

El pH se mantiene durante todo su desarrollo entre 6 y 8

El contenido de cloruros en los tres lotes se encuentra alrededor de 91.0, la especificación que nos marca la Farmacopea es de 85.5 mg – 94.5 mg de NaCl.

El contenido del antimicótico es determinado por el método espectrofotometría U.V. Visible, su comportamiento es muy estable, alcanzándose valores de 99.3% a 99.6% en los 3 lotes piloto, durante un periodo de tres meses de estabilidad acelerada.

La determinación de impurezas se realizó por Cromatografía en capa fina, en el Rf, no se presentó en las muestras ninguna mancha diferente en altura e intensidad a la obtenida en el estándar.

Los estudios de estabilidad acelerada, se realizaron condiciones de temperatura ambiente, 5°C, 30°C y 40°C, 70% H.R., durante tres meses proporcionados arrojando resultados satisfactorios, cumpliendo con las especificaciones del producto.

Los resultados de la validación del método analítico por espectrofotometría ultravioleta indican que el método es confiable y reproducible, ya que se demostró que el sistema y el método es lineal, es preciso, exacto y el placebo no presenta interferencia.

El método analítico demostró ser lineal, preciso, exacto en el intervalo de 50% a 150%, obteniéndose una variación promedio de 0.6046, con un coeficiente de variación de 0.5%, teniendo un criterio de 1.5% para la linealidad y precisión del sistema, para la linealidad del método se tiene un criterio del 3.0% obteniendo un resultado de 1.5%.

La identificación del antimicótico es satisfactoria si la mancha principal de la solución de prueba tiene comportamiento análogo al del estándar de referencia.

CAPITULO IX

CONCLUSIONES

CONCLUSION

Con base a los resultados obtenidos podemos concluir que:

Se diseño una nueva formulación conteniendo un antimicótico en inyectable el cual cumple con las especificaciones farmacopeicas.

Los estudios de estabilidad, a 5°C, 30°C y 40°C / 70% H.R., los resultados de la estabilidad demuestran que estas permanecieron estables, no se presento ningún cambio en el principio activo (pruebas físicas, químicas, microbiológicas, etc.).

El estudio de estabilidad acelerada nos demuestra que el producto es estable por dos años a 30°C (Nota: Esta caducidad deberá verificarse con muestras a 30°C)

El método analítico es rápido, confiable, reproducible, puede ser utilizado por cualquier analista, sin presentar problema alguno.

La amplitud del criterio de aceptación en la validación del método analítico depende de la complejidad de éste por lo que hay que tomar en cuenta la forma farmacéutica y el tipo de método.

La validación de métodos analíticos es indispensable para demostrar la confiabilidad de un método, durante la validación se corrigen errores del método y se logra optimizarlo.

A pesar de que no fue posible cuantificar el antimicótico se hicieron experimentos para demostrar cuantitativamente que el sistema cromatográfico escogido es capaz de separar el antimicótico de sus productos de degradación y excipientes.

A pesar de que no fue posible cuantificar el antimicótico se hicieron experimentos para demostrar cuantitativamente que el sistema cromatográfico escogido es capaz de separar el antimicótico de sus productos de degradación y excipientes.

CAPITULO X

BIBLIOGRAFIA

BIBLIOGRAFIA

1. USP XXIII, VERSION EN C.D. ESPAÑOL
U.S. THE UNITED STATES PHARMACOPEIA NATIONAL FORMULARY
EDITORIAL UNITED STATES PHARMACOPEIAL CONVENTION, ICN
TWENTY-SECOND REVISION.
2. ALPIZAR, S.; PEREZ, J. 1994. ,MANUAL DE PRÁCTICAS TECNOLOGIA
FARMACEUTICA. FACULTAD DE QUIMICA
3. BELTRAN G. KATZUNG, 1995. FARMACOLOGIA BASICA Y CLINICA
EDITORIAL EL MANUAL MODERNO, S.A. DE C.V. pps 837-844
CAP. 48
4. DE JAWETZ, MELNICK Y ADALDERA GEOF. BROOKS. MICROBIOLOGIA
MEDICAL. NICHOLAS ORNSTON MANUAL MODERNO pps. 685-690
5. KUMATE R. JESUS. 1994. FARMACOPEA DE LOS ESTADOS UNIDOS
MEXICANOS. SEXTA EDICION, SECRETARIA DE SALUD
6. MARTINDALE. THE EXTRA PHARMACOPOEIA. THIRTIETH EDITION.
EDITED BY JAMES E.F. REYNOLDS. THE PHARMACEUTICAL PRESS
LONDON 1993. THE UNIVERSALLY ACCLAIMEND SOURCE OF DRUG
INFORMATION
pp. 315, 321-322

7. BOYLAN JAMES C., COOPER J. HANDBOOK OF PHARMACEUTICAL EXCIPIENTS AMERICAN PHARMACEUTICAL ASSOCIATION PRODUCTION STAFF. EDITED BY AINLEY WADE AN PAUL J. WELLER 1994.
pp. 154-157, 439-442.
8. PHYSICIANS DESK REFERENCE (PDR). 50 EDITION 1996 MEDICAL ECONOMICS (INFORMACION GENERAL DEL DIFLUCAN). pp. 331, 2194-2198.
9. VADEMECUM FARMACEUTICO. 7ª. EDICION 1998. INFORMACION PROFESIONAL ESPECIALIZADA, S.A. DE C.V. REZZA EDITORES, S.A. DE C.V. págs. 709-711
10. R.W. WALPOLE R.H. MYERS. PROBABILIDAD Y ESTADISTICA PARA INGENIEROS. 3ª. EDICION. INTERAMERICANA
11. THE MERK INDEX. TWELFTH EDITION. MERCK & Co. INC. 1996.
REFERENCIA 4158 pp. 698
12. FARMACIA PRACTICA DE REMINGTON. 2da. EDICION UTEHA.
EDITORIAL HISPANO AMERICANA
13. AHFS. DRUG INFORMATION . THE MOST COMPREHENSIVE OUTHORITATIRE SOURCE OF EVALUATIVE. DRUG INFORMATION
EDITORIAL STAF. pp. 98

14. DICTIONARY OF DRUGS. CHEMICAL DATA, STRUCTURES AND BIBLIOGRAPHIES. EDITORS J. ELKS AND C.R. GANELLIN. EDITORIAL ADVISOR. P.S. ANDERSON MERCK SHARP AND DOHME, U.S.A. CHAPMAN AND HALL. SCIENTIFIC DATA DIVISION 1991 pp. 96-106, 557.

15. ROMAN F. , INNOVACION Y DESARROLLO FARMACEUTICO.
1990, PRIMERA EDICION ASOCIACION FARMACEUTICA MEXICANA, A.C.

16. CONSULTA PAGINA DE INTERNET.

[HTTP://WWW.RXLIST.COM/CGI/GENERIC/FLUCON.HTM](http://www.rxlist.com/cgi/generic/flucon.htm).

17. VALADEZ P. DESARROLLO Y VALIDACION DE UN METODO POR TITULACION EN MEDIO NO ACUOSO PARA LA DETERMINACIÓN DE NITRATO DE MICONAZOL EN CREMA. TESIS 1992.