



# UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE QUÍMICA

DISEÑO DE UNA FORMULACIÓN DE NAPROXENO SÓDICO EN POLVO PARA SUSPENSIÓN

**T E S I S**  
QUE PARA OBTENER TÍTULO DE:  
QUÍMICA FARMACÉUTICA BIÓLOGA:  
P R E S E N T A:  
**EUGENIA PIZAÑA VALE**



MÉXICO, D. F.

AÑO 2000

2349



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: Prof. Rosa Lorenia Mora-Tovar y Chávez.

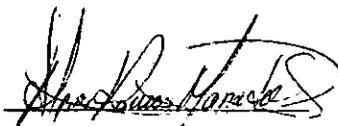
Vocal: Prof. José de Jesus Villacampa Ramos.

Secretario: Prof. María del Socorro Alpizar Ramos.

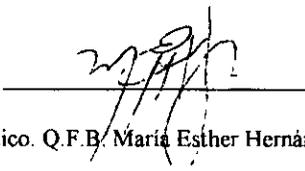
1er Suplente: Prof. Ana Ingrid Keller Wurtz.

2º Suplente: Prof. Francisco Garcia Olivares.

Sitio en donde se desarrolló el tema: Productos Mavi S.A. de C.V.



Asesor del tema. Q.F.B. Socorro Alpizar Ramos.



Supervisor Técnico. Q.F.B. María Esther Hernández Jiménez.



Sustentante. Eugenia Pizaña Vale

## DEDICATORIA.

A mis padres

Delia y Francisco, gracias por su apoyo y comprensión a lo largo de estos años, y por brindarme la oportunidad de iniciar y terminar una etapa de mi carrera profesional.

A mis hermanos:

Sergio, Javier, Alberto, Adriana y Verónica, gracias por apoyarme en todos los aspectos, siempre que lo necesité, sin ello no hubiera sido posible la culminación de este periodo.

A: Antonio,

que estuvo presente a lo largo de mi aprendizaje en esta etapa.

A todos los que estuvieron presentes durante mis estudios: profesores (as), amigas, amigos, especialmente a: Sandra, Olivia y Oswaldo; mis grandes amigos

## AGRADECIMIENTOS.

Gracias Dios por iluminar mi camino y permitirme lograr una meta más en mi vida.

A Productos Mavi S.A. de C.V. y todos los que ahí laboran por brindarme la oportunidad de realizar este trabajo, en especial a la:  
Q.F.B. María Esther Hernández Jiménez,  
por su paciencia y enseñanza a lo largo de este.

Por más largo y oscuro que sea el túnel,  
siempre hay una luz que indica el final.

J.A. Razo.

¿Por qué postergar vuestros proyectos?  
Comenzad ahora mismo y decid:  
He aquí el momento preciso.

Kempis.

## ÍNDICE

INTRODUCCIÓN .....	1
<b>CAPÍTULO 1</b>	
<b>I FUNDAMENTOS DEL TEMA.</b>	
A)Inflamación, dolor y fiebre .....	1
1.- Definición y causas .....	1
B)Quimioterapia por AINE .....	3
1.- Definición y características .....	4
2.- Principales enfermedades tratadas con AINE .....	6
3.-Clasificación de los AINE .....	9
4.- Principio activo.....	9
a) Química.....	9
b) Farmacología.....	10
c) Farmacocinética.....	10
d) Indicaciones terapéuticas.....	11
e) Efectos adversos .....	12
f) Toxicidad .....	14
g) Interacciones.....	14
C) Definición y formulación de un polvo para reconstituir.	
1.- Componentes típicos de polvos para reconstituir .....	15
2.- Tecnología de polvos .....	17
3.- Problemas en el desarrollo de una formulación de polvo para suspensión oral .....	19
h) Causas y soluciones.....	19
4.- Problemas con el polvo reconstituido causas y soluciones.....	21
D) Caracterización de la materia prima .....	22
E) Estudios de preformulación .....	22
F) Estudios de formulación .....	25
G) Validación de métodos analíticos.	
1.-Definición .....	26
2.-Estrategia del ciclo de vida .....	27
<b>CAPÍTULO 2.</b>	
<b>PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA</b>	
II. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	29
III.OBJETIVOS.....	29
A)Objetivo general.....	29
B)Objetivos particulares.....	30
IV.HIPÓTESIS.....	30

**CAPÍTULO 3.**  
**MATERIAL Y MÉTODOS**

A)MATERIAL Y MÉTODOS .....	31
B)Excipientes .....	32
C)Métodos y/o identificación procedimientos.....	33
1.- Caracterización del principio activo .....	33
2.- Estudios de preformulación .....	33
a) Determinación de las características reológicas .....	33
b) Estabilidad del principio activo.....	35
1.- Ensayo cromatográfico .....	35
2.- Estabilidad en estado sólido .....	35
3.- Degradación del principio activo.....	35
c) Compatibilidad con excipientes.....	36
3.- Estudios de formulación.....	37
c) Etapas del estudio.....	37
d) Estabilidad fisicoquímica .....	38
e) Fórmula óptima.....	41
4.- Método de análisis .....	42
1.-Validación del método.....	42

**CAPÍTULO 4.**  
**MATRICES DE DISEÑO**

V. MATRICES DE DISEÑO .....	46
-----------------------------	----

**CAPÍTULO 5.**  
**VI. RESULTADOS.**

A) Caracterización del principio activo .....	49
B) Ensayos de identidad .....	50
C) Estudios de preformulación.....	51
D) Estudios de formulación y evaluaciones fisicoquímicas y organolépticas .....	56
E) Validación del método de Análisis .....	66
1.- Linearidad del sistema .....	66
2.- Linearidad del método .....	67

**CAPÍTULO 6.**  
**VII. ANÁLISIS DE RESULTADOS .....**

VIII. CONCLUSIONES.....	74
-------------------------	----

**CAPÍTULO 7.**  
**IX. BIBLIOGRAFÍA .....**

IX. BIBLIOGRAFÍA .....	75
------------------------	----

## INTRODUCCIÓN.

Los preparados farmacéuticos en forma de polvos se utilizan desde hace mucho tiempo. Sin embargo, la significación del polvo como forma farmacéutica terminada, ha disminuido grandemente en nuestro tiempo. Por el contrario, sigue jugando un papel tanto en la farmacia como en la industria como material de partida para numerosas formas farmacéuticas por ejemplo: cápsulas, granulados, tabletas, suspensiones.

En el presente trabajo se propone la forma farmacéutica en polvo para reconstituir una suspensión oral, utilizando un principio activo perteneciente a la clasificación farmacológica AINE (Antiinflamatorio no esteroideo): el naproxeno sódico, que además terapéuticamente se utiliza como un analgésico no narcótico, antipirético y antiinflamatorio, este principio activo es efectivo debido a su total y rápida absorción por el tracto gastrointestinal después de su administración por vía oral.

La inflamación, el dolor y la fiebre son algunas de las causas más frecuentes de consulta por enfermedad e infección y por tanto constituyen una de las principales demandas de atención.

Los AINE son fármacos que se utilizan en el control de la inflamación y el dolor producidos por enfermedades tanto infecciosas, como de otro origen.

Hoy disponemos de una extensa variedad de AINE, que han ampliado el arsenal terapéutico del médico en el manejo de enfermedades. Para ampliar más este arsenal, encaminado principalmente a la terapia de enfermedades de la niñez de entre los 2 y los 12 años de edad, se propuso este proyecto, en el cual la forma farmacéutica elegida, lleva consigo diversas ventajas tanto para los pacientes, como para el principio activo en la forma farmacéutica, las cuales se mencionan a lo largo del trabajo.

Esta tesis consta de 7 capítulos. El primero está dedicado a realizar un resumen de los aspectos básicos relacionados con el proceso inflamatorio, y los síntomas de dolor y fiebre en donde el uso de los AINE en la terapéutica es rutinario; una descripción de estos fármacos y sus mecanismos de acción; la descripción general del principio activo en consideración y de la tecnología necesaria para llegar a la forma farmacéutica; un seguimiento de los principales pasos en el diseño de una formulación, el ensayo el método de análisis a seguir y los parámetros para validarlo.

El capítulo 2 indica el motivo que nos llevó a elegir el proyecto, la finalidad de éste y las suposiciones realizadas antes de dar inicio a la experimentación.

Los capítulos 3 y 4 se refieren a todos los medios utilizados para el diseño de la formulación: material, métodos, procedimientos y matrices de diseño.

El capítulo 5 trata de los resultados del proyecto, desde la caracterización del principio activo, hasta la validación del método de análisis para el producto terminado.

En el capítulo 6 se enfoca una explicación del alcance de lo realizado, los razonamientos y las deducciones o determinaciones que de éste se derivan.

En el capítulo 7 se establecen las fuentes de información consultadas. Así, pues, se espera que esta tesis llene las expectativas que el estudioso del área se plantea al realizar una investigación de la tecnología de los polvos como forma farmacéutica y de los antiinflamatorios no esteroideos en especial el Naproxeno Sódico cuya prescripción a los pacientes pequeños es rutinaria.

Eugenia Pizaña Vale.

**CAPÍTULO 1.****1. -FUNDAMENTOS DEL TEMA.****A. INFLAMACIÓN, DOLOR Y FIEBRE.** <sup>1,2,3,4,5,6,7,8,9.</sup>**1. DEFINICIÓN Y CAUSAS.****INFLAMACIÓN.**

La inflamación es un proceso normal dentro de un estado patológico que involucra mecanismos inmunológicos y que se da como una arma de defensa del organismo para eliminar cualquier estímulo nocivo. Es un complejo de cambios secuenciales en los tejidos que ocurre como reacción a una lesión tisular.<sup>1</sup>

La respuesta inflamatoria puede ser de dos tipos: inflamación aguda e inflamación crónica. La primera se caracteriza por los cuatro componentes clásicos de la respuesta inflamatoria<sup>1</sup> y da lugar a un daño no estable de los tejidos. La segunda parte de los cuatro componentes clásicos y se caracteriza por una persistencia del antígeno o agente agresor dentro de los tejidos o por deficiencia de alguno de los mecanismos homeostáticos encargados de regular a la inflamación y se trata de un daño permanente de los tejidos.

Para ambos tipos de respuesta se hace uso de la quimioterapia antiinflamatoria y antiflogística capaz de inhibir el proceso, la cual está constituida por:

a) Los fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINE)(derivados generalmente de los ácidos orgánicos y que se consideran antiinflamatorios generales o sistémicos que actúan después de ser absorbidos, llegando al foco inflamatorio. Estos fármacos además poseen propiedades analgésicas y antipiréticas.

b) Los fármacos antiinflamatorios esteroideos (AIE) que son hormonas glucocorticoideas suprarrenales y que son considerados como antiinflamatorios locales que actúan directamente en el foco inflamatorio<sup>2</sup>.

**DOLOR.**

El dolor es uno de los componentes básicos de la respuesta inflamatoria, se trata de una sensación normal dentro de un estado patológico que experimenta el organismo o una parte de éste, es una reacción del cuerpo a ciertos estímulos.

El dolor puede ser de dos tipos: dolor agudo que es general y dura menos de una semana, y dolor crónico cuya duración es mayor de una semana. El primero es provocado por una lesión o enfermedad aguda y cumple una función de protección al organismo; se caracteriza porque no se percibe en la mayor parte de los tejidos profundos del cuerpo. El segundo es en sí una enfermedad; en general nunca cumple una función biológica persistente, se experimenta tanto en la piel como en los tejidos profundos u órganos<sup>3,4</sup>

Para el tratamiento de ambos tipos de dolor se hace uso de.

a) Los fármacos hipnoanalgésicos llamados así debido a que producen sueño y por lo general producen farmacodependencia (analgésicos adictivos)

b) Los fármacos analgésicos antipiréticos, que provocan descenso térmico, no producen farmacodependencia (analgésicos no adictivos) y poseen la propiedad de inhibir los procesos inflamatorios (AINE) (antiinflamatorios no esteroideos).<sup>1</sup>

**FIEBRE.**

La fiebre es una de las reacciones generales del organismo, síntoma inicial y dominante, en uno de los procesos tales como: infecciones agudas y crónicas, tumores, necrosis tumorales y procesos inflamatorios.

La regulación de ésta, requiere un delicado equilibrio entre la producción y la pérdida de calor, de dicho equilibrio se encarga el hipotálamo, el cual regula el punto exacto en el que se mantiene la temperatura corporal.

De acuerdo a su duración y/o variaciones y a su agente etiológico la fiebre se divide en: intermitente o cotidiana, remitente, continua, recurrente y de origen desconocido<sup>5</sup>.

Existen dos tipos de agentes por medio de los cuales se puede hacer descender la temperatura en personas febriles tales como:

**a)Agentes químicos:**

- Los fármacos antipiréticos analgésicos que actúan sobre el centro termorregulador y provocan el descenso de la temperatura en la fiebre (pero no cuando la temperatura es normal, son antipiréticos y no hipotermizantes), tienen además una acción analgésica. Estos fármacos no son drogas de adicción y poseen algunas veces propiedades antiinflamatorias (AINE).

Dentro de éstos, los fármacos derivados del ácido propiónico promueven la normalización del estado de fiebre en el hombre, más éstos no influyen sobre la temperatura corporal cuando está elevada por factores como el ejercicio o aumentos de la temperatura ambiente.

**b)Agentes físicos:**

- La aplicación de frío, ya sea en forma de baño frío (no menor de 20 °C) o bien mediante abluciones (mojando al enfermo con una esponja), lo que provoca descenso de temperatura por evaporación<sup>6</sup>.

Las causas que provocan el estado de inflamación, la sensación de dolor y el estado de fiebres son del mismo origen y son las siguientes:<sup>6</sup>

**A) Estímulos infecciosos.**

Los agentes infecciosos más comunes que provocan estos procesos son las bacterias, parásitos y virus, los procesos se desencadenan por la simple razón de encontrarse los agentes infecciosos dentro del organismo, o cuando liberan sus toxinas (tal es el caso de las bacterias).

**B) Estímulos físicos.**

Este tipo de agresión además de ser muy común, es la que lleva consigo más riesgos, ya que además de provocar el proceso inflamatorio, dolor y en ocasiones fiebre provoca un daño físico aún más agresivo.

Dentro de esta clasificación están las radiaciones ya sea térmicas, ultravioleta, rayos X y emanaciones radioactivas; y los estímulos como una fuerte presión causante de lesiones graves y hasta fracturas por ejemplo golpes y choques, heridas (traumatismos) o tumores donde hay presión local.

**C) Estímulos químicos**

En el caso de la sensación del dolor que se da como consecuencia de una lesión física, este tipo de estímulos hacen su aparición en la que se da un aumento en las concentraciones de H<sup>+</sup> y K<sup>+</sup> y liberación de histamina, bradicinina, serotonina y acetil colina. Se tendrá inflamación o isquemia, en los casos de angina de pecho o infarto de miocardio, o sea como consecuencia de una excitación espástica de la musculatura lisa. Este tipo de agresión es peligrosa, ya que provoca daños a veces irreparables,

provocados, por ejemplo por sustancias químicas, como principios activos y sustancias irritantes que actúan desencadenando estos procesos.

**D) Estímulos de etiología desconocida.**

Uno de los procesos inflamatorios de etiología desconocida lo constituyen los procesos reumáticos y que en la actualidad involucra a más de 16 millones de personas, este proceso lleva con sí los síntomas de dolor y fiebre.

Asimismo, existen dolores de origen desconocido, en este tipo de dolor no se argumenta ningún tipo de lesión orgánica que explique la sensación; dentro de esta clasificación se encuentran el dolor torácico, ortopédico en pediatría, el dolor lumbar.

**E) Estímulos no clasificados.**

Por este tipo de estímulos, los procesos se dan por el simple hecho de la acción, de manera no necesariamente provocada y de su cuidado va a depender su ausencia, aparición, continuación o desaparición. Dentro de este tipo se encuentran las intervenciones quirúrgicas, cirugías, o en casos de enfermedad previa a otros tratamientos; en donde hacen su aparición la inflamación, el dolor, y la fiebre<sup>7</sup>.

**B) QUIMIOTERAPIA POR AINE.**

**1. - DEFINICIÓN Y CARACTERÍSTICAS.**

Los AINE son fármacos antiinflamatorios, (analgésicos, antipiréticos), que se utilizan en el control de la inflamación, el dolor y la fiebre, son un grupo heterogéneo de compuestos no relacionados químicamente (aunque la mayoría son ácidos débiles) que comparten la misma comunidad de efectos terapéuticos y secundarios indeseables.

Se considera como uno de los grupos terapéuticamente más empleados en el mundo, estimándose que más de 30 millones de personas los consumen diariamente. Son útiles en ambos tipos de dolor: agudo y grave.

**MECANISMOS DE ACCIÓN COMÚN DE LOS AINE EN ACTIVIDADES ANTIINFLAMATORIA, ANALGÉSICA Y ANTIPIRÉTICA.**

Existe un consenso internacional en cuanto a que la inhibición de la síntesis de prostaglandinas (PG) a partir del ácido araquidónico, debido al bloqueo enzimático de la ciclooxigenasa, representa el mecanismo de acción fundamental de los AINE; mecanismo común de las diferentes acciones farmacológicas (aunque no es exclusiva), así como mecanismo de su perfil toxicológico<sup>8</sup>. (Figura 1).

Las PG median el dolor, la fiebre, la vasodilatación y otras varias respuestas dependientes de la interleucina-1. Las prostaglandinas sintetizan receptores del dolor mediante estimulación mecánica y mediante otros mediadores químicos (ejemplo: histamina, bradiquinina).

1. - En la acción antiinflamatoria constituye el mecanismo esencial, aunque existen mecanismos de acción complementarios, tal es el caso del mecanismo de acción alterno de los AINE.
2. - En la acción antipirética inhibe la síntesis de las prostaglandinas a nivel central, reduciendo la liberación local de las prostaglandinas (PGE<sub>2</sub>) en áreas del hipotálamo y en

otras áreas relacionadas que regulan el termostato de la temperatura corporal. La PGE<sub>2</sub> liberada por la acción de diferentes pirógenos, actúa como mediador de la respuesta febril, al alterar el punto fijo de la temperatura.

3. - En la acción analgésica actúan a nivel central y periférico. Ambos relacionados con la inhibición de la síntesis de prostaglandinas. A nivel periférico, previenen la sensibilización de los nociceptores. A nivel central participan igualmente mecanismos antiprostaglandínicos<sup>3</sup> (figura 2).

#### MECANISMO DE ACCIÓN ALTERNO DE LOS AINE. INHIBICIÓN DE LA ACTIVACIÓN DE NEUTRÓFILOS.

Los neutrófilos en respuesta a un estímulo inflamatorio son transformados en células secretoras capaces de inducir daño tisular, mediante la producción de una secuencia de eventos, como respuesta a la acción de complejos inmunes, péptidos bacterianos, C5a, lectinas, mediadores lipídicos (leucotrieno B<sub>4</sub> o factor activador plaquetario). La inmediata respuesta del neutrófilo a estos "ligandos", es un incremento de los niveles de calcio en el citosol, lo cual posiblemente dispara la liberación de enzimas lisosomales (lisozima, mieloperoxidasa, elastasa), la agregación, el ensamble del sistema de aniones superóxido en el plasmalema y la activación de la proteinoquinasa C.<sup>5</sup>

FARMACODINAMIA DE LOS AINE.

Los efectos secundarios comunes en los AINE se encuentran considerados en la figura 3.<sup>5</sup>

FIGURA 1. PAPEL DEL ÁCIDO ARAQUIDÓNICO Y DE LOS SISTEMAS ENZIMÁTICOS ESPECIALIZADOS EN LA SÍNTESIS DE LAS PROSTAGLANDINAS.<sup>8</sup>  
(PGE<sub>2</sub>, PGF<sub>2α</sub>, PGI<sub>2</sub>)

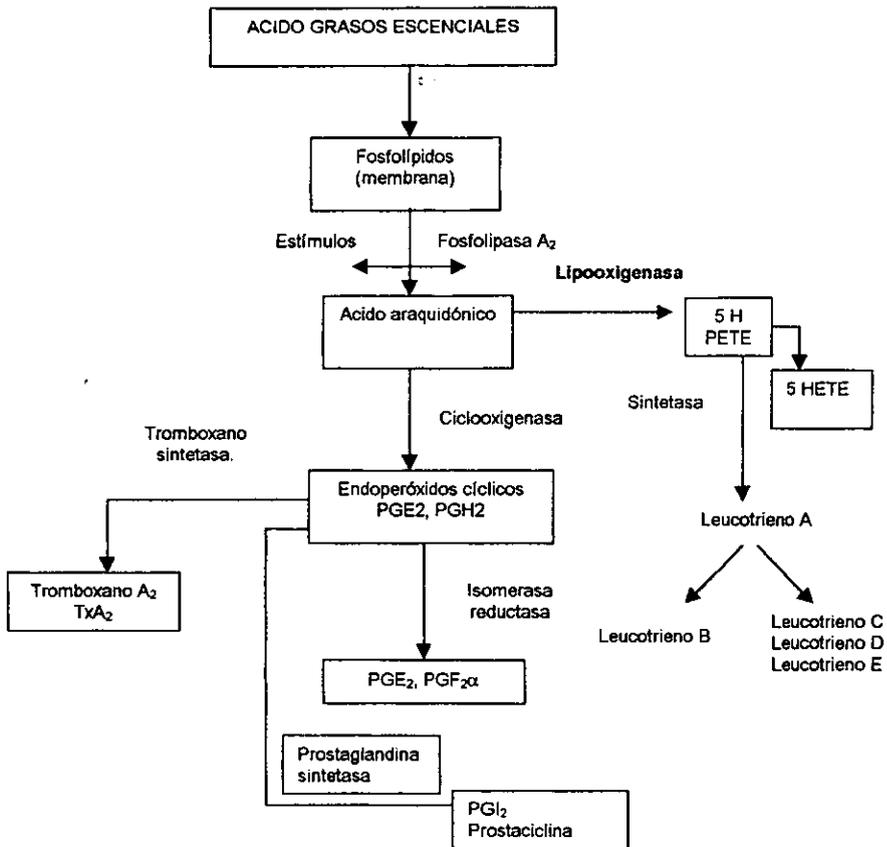
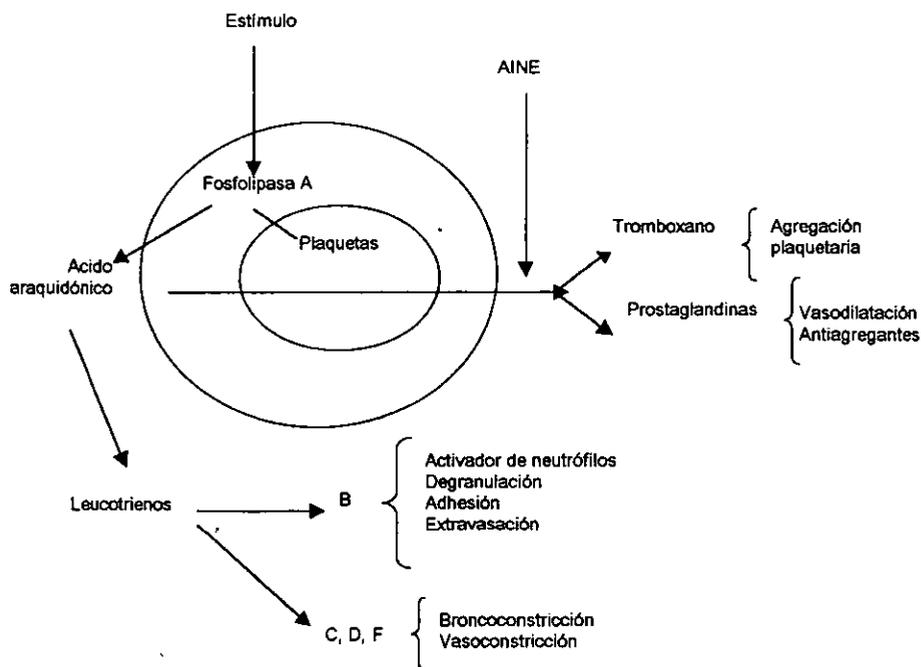


FIGURA 2. MECANISMO DE ACCIÓN DE LOS ANTIINFLAMATORIOS NO ESTEROIDEOS (AINE).<sup>3</sup>



## 2. - PRINCIPALES ENFERMEDADES TRATADAS CON AINE.

Enfermedades tales como el reumatismo no articular (reumatismo de las partes blandas), el reumatismo degenerativo (osteoartritis), el reumatismo articular inflamatorio (artritis reumatoidea, espondialitis anquilosante, el lupus eritematoso sistémico, etc.), tienen tal grado de incidencia en la población general, que justifican plenamente la inversión económica en la investigación de estas patologías y sus tratamientos. Los AINE son fármacos que se utilizan en el tratamiento y control de la inflamación, dolor y fiebre producidos por estas enfermedades, así como las producidas por otras afecciones tales como tendinitis, torticollis, tromboflebitis, trombosis, colecistitis, mastitis, tensión premenstrual, artralgiás, discinesia vesicular, dismenorrea, dolor y espasmo uterino, gota, fiebre reumática, osteoartritis, fiebre puerperal, fiebre de malta, fiebre tifoidea, lumbago, enfermedades relacionadas con infectología en general, pleuritis y rinofaringitis.<sup>5</sup>

FIGURA 3. FISIOPATOLOGÍA Y BIOQUÍMICA DE LA PATOLOGÍA ARTICULAR INFLAMATORIA Y EL SITIO DE ACCIÓN INHIBITORIA DE LOS AINE.<sup>5</sup>

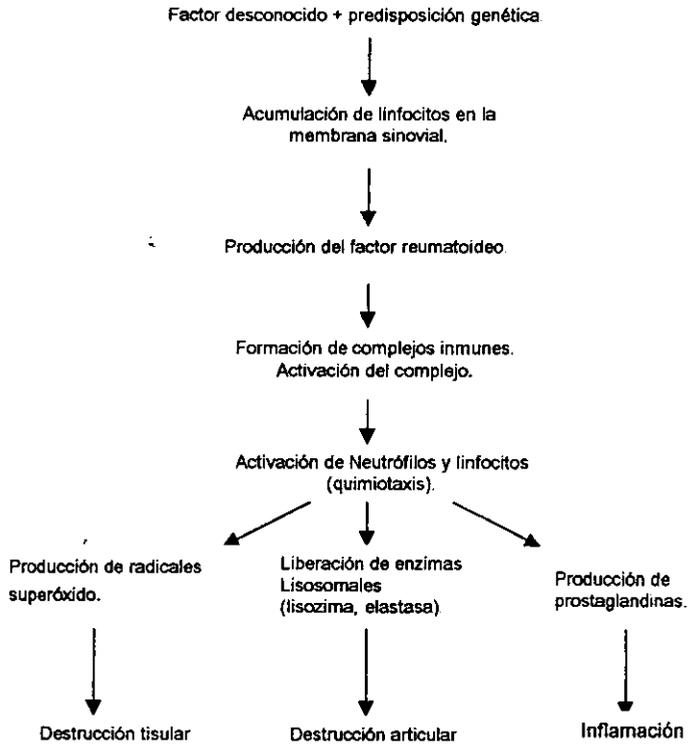
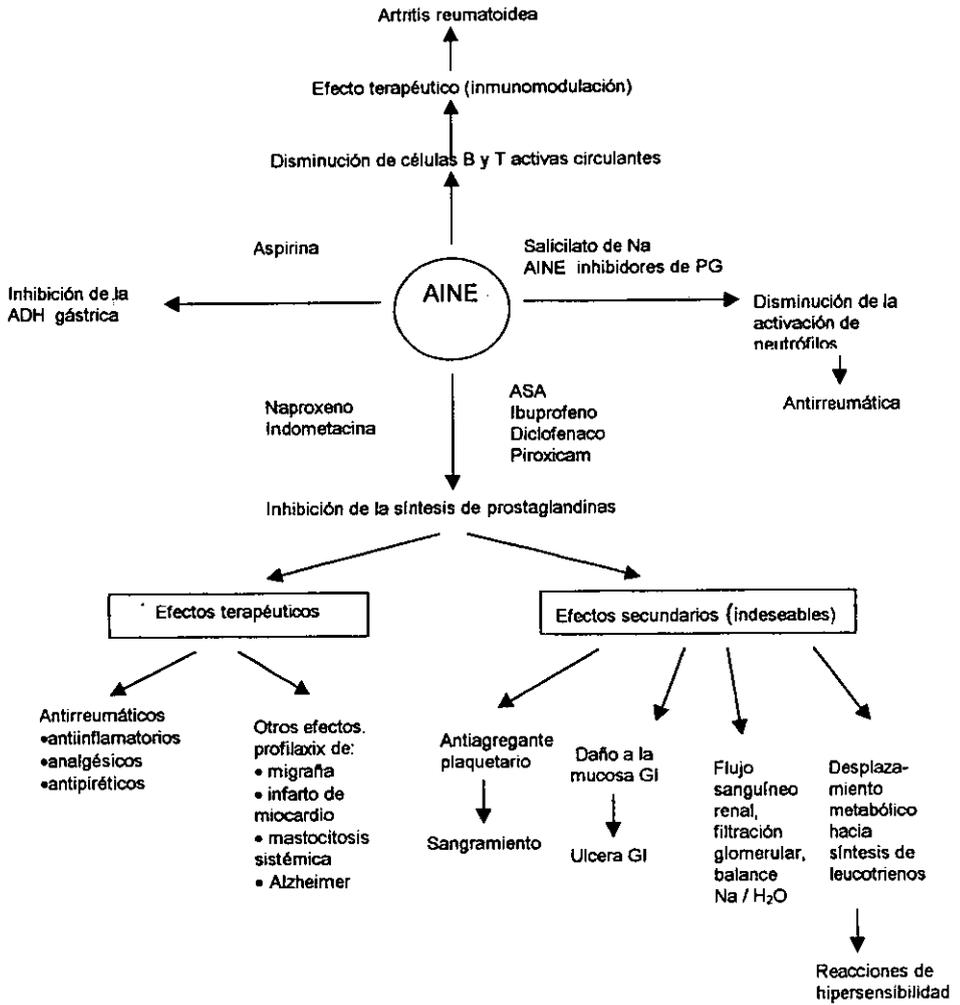


FIGURA 4. INTEGRACIÓN DE LOS MECANISMOS DE ACCIÓN, EFECTOS TERAPÉUTICOS Y EFECTOS SECUNDARIOS POR EL USO DE LOS AINE.<sup>8</sup>



**3. - CLASIFICACIÓN DE LOS AINE.**

La presente clasificación es representativa de los AINE existentes actualmente <sup>9</sup>.

ACIDOS CARBOXÍLICOS.		ACIDOS ENÓLICOS.
1. - Derivados del ácido salicílico - Aspirina - Diflunisal - Salicilatos De sodio De calcio De colina. De colina y magnesio. De magnesio Salicil.	3. - Acidos propiónicos Ibuprofeno Fenopreno Naproxeno Ketoprofeno Piroprofeno Flurbiprofeno Acido tiaprofénico Butibufeno	5. - Pirazolonas Fenilbutazona Oxifenbutazona
2. - Acidos acéticos a) Derivados carboxílicos y heterocíclicos - Indometacina - Sulindac - Tolmetín b) Acidos fenilacéticos Diclofenaco	4. - Acidos fenámicos Mefenámico Meclofenámico. Flufenámico.	6. - Oxicamos Piroxicam Tenoxicam

**4. - PRINCIPIO ACTIVO.**

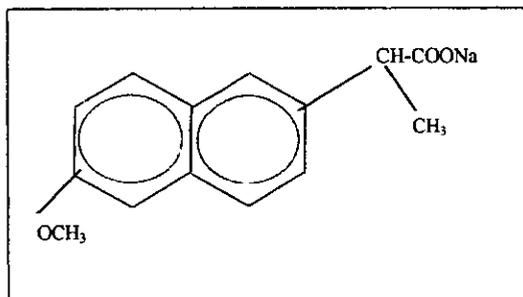
**a) QUÍMICA.**<sup>8</sup>

El naproxeno sódico es una sal derivada del ácido propiónico, (derivado fenil propiónico), es un agente antiinflamatorio no esteroidal. El fármaco está estructural y farmacológicamente relacionado con el fenopreno y con el ibuprofeno. Es un considerado como uno de los IPS (inhibidor de la preostaglandina sintetasa) más potentes entre los derivados del ácido propiónico.

Nombre químico: Acido (s)-2-[(6-metoxi)-2-naftil] propionato de sodio.

Nombres propios: Anaprox, Synflex.

Fórmula desarrollada:



Fórmula condensada.  $C_{14}H_{13}NaO_3$

Masa molecular: 252.24

pKa = 4.2

## b) FARMACOLOGÍA.<sup>9</sup>

El fármaco exhibe una actividad antiinflamatoria, analgésica y antipirética en el hombre. Muchas de sus acciones están asociadas principalmente con la inhibición de la síntesis de prostaglandinas. Es un potente inhibidor de la migración leucocitaria.

### b.1. EFECTO ANTIINFLAMATORIO.

Es un efecto debido a la síntesis de las prostaglandinas y liberación de éstas durante la inflamación. El naproxeno estabiliza las membranas lisosomales e inhibe la respuesta de los neutrófilos a la estimulación quimiostática. El fármaco no posee propiedades estimulantes glucocorticoides o adrenocorticoides.

### b.2. EFECTO ANALGÉSICO.

El efecto analgésico también resulta de la inhibición de la síntesis de prostaglandinas de la periferia y del centro. Además el efecto antiinflamatorio del fármaco, puede contribuir a su efecto analgésico.

### b.3. EFECTO ANTIPIRÉTICO.

Disminuye la temperatura corporal en pacientes con fiebre. El mecanismo sugerido está relacionado con la suspensión de la síntesis de las prostaglandinas en el SNC (probablemente en el hipotálamo).

### b.4. EFECTOS RENALES.

La administración en tiempos largos de naproxeno sódico da como resultado necrosis capilar y otras patologías renales. En humanos se ha reportado nefritis intestinal aguda con hematuria, proteinuria y síndrome nefrótico ocasionalmente.

### b.5. EFECTOS HEMATOLÓGICOS.

El fármaco puede inhibir la agregación plaquetaria y puede prolongar el tiempo de sangrado, esto no afecta a la protombina o al tiempo de coagulación. En un estudio, el fármaco inhibió la segunda fase de la agregación plaquetaria inducida por adenosina fosfato o epinefrina. Este efecto está relacionado con la inhibición de la síntesis de las prostaglandinas.

## c) FARMACOCINÉTICA.<sup>9</sup>

### c.1. ABSORCIÓN.

El naproxeno sódico es completamente absorbido en el tracto gastrointestinal. La velocidad de absorción, es interferida por la presencia de alimentos en el estómago. No existe diferencia en biodisponibilidad entre una dosis de 500 mg y dos dosis de 250 mg. La linealidad en el proceso de absorción, se mantiene sólo hasta las dosis de 500 mg.

Las concentraciones máximas del fármaco se logran después de 1 a 2 horas de la administración oral del mismo. La duración de su acción es de generalmente 7 horas.

Se requiere una concentración plasmática de naproxeno sódico de 30 a 90  $\mu\text{g} / \text{ml}$  para lograr un efecto antiinflamatorio o analgésico.

### c.2. DISTRIBUCIÓN.

El volumen de distribución aproximado para adultos sanos es de 8.3 L y en personas con daño renal aproximadamente de 11.9 L.

Después de dosis terapéuticas, más del 99% de naproxeno se une a proteínas del plasma. Cuando los sitios de unión del naproxeno comienzan a saturarse (por dosis diarias de 500 mg o más) se incrementa la concentración de fármaco libre en el plasma, dando como resultado un incremento en los valores de depuración urinaria. Después las concentraciones de naproxeno en el plasma tienden a la fase de meseta cuando las dosis exceden de 500 mg dos veces al día. En pacientes con daño renal, la unión del naproxeno a las proteínas del suero disminuye en comparación con pacientes sanos.

El naproxeno cruza la placenta. También se distribuye en la leche en concentraciones de 1% en plasma materno.

### c.3. ELIMINACIÓN.

En adultos sanos, el tiempo de vida media reporta intervalos de 10 a 20 horas. En las condiciones de manufactura (formas farmacéuticas), el tiempo de vida media del naproxeno es de 13 horas. El tiempo de vida media en el plasma y la eliminación del fármaco es similar en niños y adultos.

Cerca del 30% una dosis de naproxeno es metabolizado en el hígado como 6-desmetil naproxen el cual es inactivo, un 10% del fármaco es excretado en la orina como naproxeno sin cambio y un 5% como 6-desmetil naproxeno y su glucurónido u otros conjugados en un 82%.

En pacientes con daño renal severo la depuración total del fármaco en el cuerpo puede crecer por el decremento de la unión del fármaco a las proteínas del suero, un porcentaje pequeño, menor al 5% del fármaco es excretado en las heces fecales.

### d) INDICACIONES TERAPÉUTICAS.<sup>10</sup>

El naproxeno sódico terapéuticamente es utilizado en dolor medio a moderado, como antiinflamatorio y analgésico en el tratamiento sintomático agudo y crónico de la inflamación musculoesquelética y del tejido blando, incluyendo artritis reumatoide, osteoartritis, artritis reumatoide juvenil, espondilitis anquilosante y artritis de gota aguda.

#### d.1 Enfermedades inflamatorias.

Cuando es utilizado en el tratamiento de la artritis reumatoide o reumatoide juvenil, el naproxeno es auxiliar en el alivio del dolor, disminución de la rigidez, reducción de la hinchazón, mejora de la movilidad y de la fuerza de agarre, alivia la fiebre remitente y la sensibilidad en pacientes con artritis.

En espondialitis anquilosante alivia el dolor nocturno, la movilidad del músculo tieso, y el dolor al descanso.

Es particularmente efectivo en el alivio del dolor de origen muscular, bursitis, tendinitis aguda. En el tratamiento de la tendinitis y la bursitis, sus efectos analgésicos y antiinflamatorios en dosis usuales son comparables con las dosis de oxifentiuozona

Se utiliza como antiinflamatorio asociado al tratamiento antibiótico específico de enfermedades infecciosas tales como: infecciones de las vías respiratorias superiores (amigdalitis, faringitis, faringoamigdalitis y otitis), infecciones de las vías respiratorias inferiores (bronquitis), infecciones de las vías genitourinarias (uretritis, prostatitis y anexitis).

En cirugía y en traumatología se utiliza como antiinflamatorio después de: torceduras, distensiones, manipulaciones ortopédicas, extracciones, cirugía general. En odontología: en gingivitis, extracciones dentales y cirugía en general.

**d2. En dolor.**

Se han realizado estudios que indican el uso del fármaco en el alivio del dolor no artrítico. Tiene efecto analgésico aceptable en los casos de dolor postoperatorio, dolor moderado generado por maniobras ortopédicas, en molestias asociadas con procedimientos dentarios y otros procedimientos quirúrgicos, en dolor ortopédico, en dolor de cabeza y dolor asociado con cáncer.

El naproxeno es particularmente efectivo en el alivio del dolor de origen muscular uterino (dismenorrea primaria, dismenorrea asociada con DIU (Dispositivo Intrauterino), dolor uterino postparto, etc.).

**d.3. Fiebre.**

Un estudio indicó que dosis orales singulares de naproxeno (2.5 o 7.5 mg /Kg) fue menos efectiva que una dosis singular de (15 mg/kg) en la reducción de fiebre en los niños.

**d.4. Otras indicaciones**

Se utiliza en el manejo sintomático de esteitis deformante (enfermedad de Paine en los huesos) y en el síndrome de Barter.

**e) EFECTOS ADVERSOS.<sup>10</sup>****e.1. Efectos gastrointestinales.**

Causa constipación, ardor en el centro del estómago, dolor abdominal y náusea, en el 3 al 9 % de los pacientes que perciben el fármaco se presenta: piritis, náusea y dispepsia (son los síntomas que se han informado más frecuentemente). Se dan reacciones representadas por edema angioneurótico, trombocitopenia, agránulocitosis e ictericia. Menos frecuentemente ocurre disnea, diarrea, stomatitis, vómito, anorexia, colitis y flatulencia.

En pacientes con artritis reumatoide son más severos los efectos del naproxeno sódico en una dosis diaria de 1.65 g que en una dosis de 825 mg. La frecuencia de estos efectos en niños, es similar que en adultos. El efecto se minimiza con la administración de naproxeno con lácteos, leche o hidróxido de aluminio y magnesio.

Puede reactivar la úlcera péptica latente y causar úlceras en pacientes sin historia previa ulcerosa. Se puede dar hematemesis y sangrado gastrointestinal sin la formación obvia de úlcera.

Existen factores de riesgo asociados con los efectos ulcerosos como el tabaquismo y el alcoholismo. Así mismo otros factores como la edad y el género están asociados con el incremento del riesgo.

**e.2 Efectos en el sistema nervioso.**

Incluyen el dolor de cabeza, torpeza, desvanecimiento o vértigo, el cual ocurre en aproximadamente 3 a 9% de los pacientes. Disminución visual, falta de concentración, depresión mental, nerviosismo, irritabilidad, fatiga, malestar, insomnio, desórdenes del sueño, sueños anormales. Puede ocurrir meningitis aséptica. La causa no ha sido establecida. Así mismo neuropatías periféricas y disfunción conectiva. La frecuencia en estos efectos en niños es similar a la de los adultos.

### c.3 Efectos ópticos y oculares.

Tinnitus y menos frecuentemente otros disturbios auditivos o visuales (audición imparcial). El naproxeno produce tinnitus menos frecuentemente que la aspirina o la indometacina.

### e.4 Efectos hematológicos.

Estos incluye: trombocitopenia, leucopenia, granulocitopenia y eosinofilia. La causa no se ha establecido. Agranulocitosis, anemia aplásica y anemia hemofílica ocurren también. Inhibe la agregación plaquetaria y prolonga el tiempo de sangrado. La frecuencia de sangrado prolongado puede ser mayor en niños que en adultos.

### e.5 Efectos renales y electrolíticos.

Se ha presentado daño renal, glomerulonefritis, nefritis intersticial, síndrome nefrótico, debilitamiento renal, necrosis renal papilar, disuria e hipercalcemia. En pruebas de laboratorio, se da incremento de creatinina en suero.

Dosis altas de naproxeno pueden causar nefritis y necrosis cortical y papilar.

### e.6 Efectos hepáticos.

Ictericia, incluyendo ictericia colestérica con pronta depuración cuando éste es discontinuado. La hepatitis fatal ha sido reportada raramente en pacientes recibiendo el fármaco. En pruebas en hígado de pacientes con funciones normales se ha encontrado de moderado a transitorio incremento en suero de la fosfatasa alcalina. Si los signos o síntomas de las reacciones de hepatitis severa ocurre, el naproxeno debe ser discontinuado.

### e.7 Otros efectos adversos.

Prurito, erupciones de la piel y equimosis ocurren frecuentemente durante la administración. Sudoración, dermatitis fotosensitiva, fotosensibilidad y reacciones parecidas, como endurecimiento cutáneo tardío, epidemolitis bulosa y purpura se han presentado ocasionalmente. La frecuencia de erupciones puede ser mayor en niños que en adultos.

Edema peripericial, daño congestivo del corazón, palpitaciones, taquicardia y disnea ha ocurrido menos frecuentemente. Sed, alopecia, mialgias, músculos desgastados, dolor de garganta, neumohitis eosinofílica, reacciones anafilácticas y disturbios menstruales, se han reportado en la terapia con naproxeno.

Se ha visto cierta relación no establecida con hipoglucemia, hiperglucemia, angiodema, necrosis epidermal, eritema multiforme, síndrome de Stevens Johnson, vasculitis y urticaria que han ocurrido raramente.

### e.8 Precauciones en pediatría.

La seguridad y eficacia del naproxeno en niños menores de 2 años de edad no ha sido establecidas. La dosis pediátrica recomendada para la artritis reumatoide juvenil está basada en estudios bien controlados. No tiene una eficacia adecuada o dato de dosis respuesta para otras condiciones pediátricas, pero la experiencia clínica en artritis reumatoide juvenil y otros usos indican que una dosis singular de 2.5- 5 mg/Kg diaria no excediendo los 15mg/Kg son seguras en niños mayores de 2 años de edad.

**f) TOXICIDAD AGUDA.**

Se cuenta con información muy limitada acerca de la toxicidad aguda del naproxeno sódico.

-*Patogénesis.* La dosis de toxicidad aguda del naproxeno sódico está asociada con toxicidad amenazadora de la vida en humanos. La DL50 oral del mismo es 4110 mg / kg en hámsters, 1234 mg / kg en ratones, más de 1000 mg / kg en perros y 543 mg / kg en ratas.

-*Manifestaciones.* Un paciente que ingiere 2.5 g de naproxeno sódico experimenta náusea media e indigestión, modorra, inflamación o ardor en la parte central del estómago o vómito; pueden también ocurrir ocasionalmente después de una sobredosis del fármaco, la muerte.

- *Tratamiento.* Inducción de emesis o mediante lavado gástrico. Si el paciente está en estado de coma, teniendo ataque o asimiento o carencia de reflejo de náusea, el lavado gástrico puede ser suplido por un tubo endotracheal. Puede iniciarse un tratamiento de soporte y sintomático. Estudios en animales indican que la administración inmediata de carbón activado puede reducir la absorción del fármaco.

**g) INTERACCIONES.<sup>10</sup>**

Pueden ocurrir en la absorción, metabolismo y transporte del mismo; los antiácidos no tienen un efecto constante sobre la absorción del naproxeno, sin embargo, el bicarbonato de sodio aumenta el porcentaje de absorción del fármaco y el óxido de magnesio lo disminuye.

Existe un potencial de interacciones, entre el Naproxeno, los anticoagulantes (warfanina), las sulfonamidas y la hidantoína, por lo que la administración concomitante de estos fármacos obliga a una observación cuidadosa para detectar reacciones tóxicas por estos medicamentos. Cuando se administra conjuntamente con Probenecid, aumentan los niveles plasmáticos del medicamento, mediado por un mecanismo competitivo por la glucoroniltransferasa. Si se administra conjuntamente con litio, aumenta las concentraciones de éste último por el mecanismo de la inhibición de la depuración renal de este fármaco. Si se administra aspirina a un paciente que está recibiendo naproxeno, la concentración plasmática de ambos fármacos disminuye. También se describen interacciones con la furosemida y el metotrexato, por lo que deben usarse con precaución en este tipo de pacientes<sup>10</sup>.

**C) DEFINICIÓN Y FORMULACIÓN DE UN POLVO PARA RECONSTITUIR.**

**DEFINICIÓN DE POLVO.** La FEUM<sup>12</sup> describe a un polvo como " la forma sólida que contiene el o los principios activos y aditivos finamente molidos y mezclados para asegurar su integridad y homogeneidad "<sup>11</sup>.

En cambio, la USP 23<sup>11</sup> describe a los polvos como " Mezclas íntimas de productos químicos secos finamente divididos que pueden estar concebidos para uso interno (polvos orales) o externo (polvos tópicos) ".

Las ventajas de esta forma farmacéutica son:

1. Debido a su mayor área específica, los polvos se dispersan y se disuelven más fácilmente que otras formas farmacéuticas sólidas.

2. Los niños que experimentan dificultad en la ingestión de comprimidos o cápsulas, pueden encontrar los polvos como más aceptables.<sup>12</sup>

3. Hay fármacos que son demasiado irritantes que pueden ser administradas como polvos. Inmediatamente antes de su uso, los polvos orales son mezclados con un líquido o una bebida.

4. Con algunas de éstas formas farmacéuticas, a menudo se evitan los problemas de estabilidad encontrados en algunas formas farmacéuticas líquidas.

5. Los fármacos inestables en suspensiones acuosas o en soluciones pueden prepararse en forma de polvos o granulados, éstos están destinados a ser constituidos mediante el agregado de una cantidad específica de agua al momento de dispersar. Debido a que estos productos tienen una estabilidad limitada, se requiere que tengan una caducidad específica después de la constitución y pueden requerir conservación en un refrigerador.

#### DEFINICIÓN DE SUSPENSIÓN (Polvo reconstituido).<sup>12</sup>

La FEUM describe a una suspensión como aquel "Sistema disperso, compuesto de dos fases, las cuales contienen él o los principios activos y aditivos. Una de las fases, la continua o externa es generalmente un líquido o un semisólido y la otra fase llamada dispersa o interna que se trata generalmente de sólidos (principios activos) insolubles, pero dispersables en la fase externa. En el caso de inyectables y productos oftálmicos deben ser estériles".

En este caso, los modos de administración son los siguientes: Oral, inyectable, enema, uso externo (tópico), ocular.

Mientras que las vías de administración son las siguientes: Oral, inyectable, rectal, cutánea, oftálmica.<sup>12</sup>

#### 1. -COMPONENTES TÍPICOS DE POLVOS PARA RECONSTITUIR.<sup>13</sup>

Los componentes utilizados más comúnmente para la elaboración de polvos para reconstituir son los siguientes:

##### A. PRINCIPIO ACTIVO.

Su función es dar actividad terapéutica a la forma farmacéutica. El tamaño de partícula para polvos orales fluctúa entre 2-50 micras (W).

##### B. COMPONENTES DEL SISTEMA SUSPENSOR.

Ayudan a mantener las partículas sólidas en suspensión, dentro de éstos están: agente suspensor, agente floculante, coloide protector.

Agente suspensor. Su función es elevar la viscosidad del vehículo y retardar la velocidad de sedimentación de partículas. Se pueden utilizar combinados en concentraciones adecuadas para optimizar la función suspensora. La preparación de suspensiones estables está basada sobre el concepto de vehículo estructurado. El vehículo es hecho para comportarse como un "cuerpo falso" que es capaz de mantener suspendidas las partículas en estado de suspensión más o menos permanente. Los vehículos estructurados son generalmente soluciones acuosas de material polimérico como los hidrocoloides, que tienen en general carga - en solución acuosa (por ejemplo: metil y carboximetil celulosa, acacia, bentonita, avicel, carbopol, etc.) Otros agentes como etilcelulosa, atapulguita, silicato de aluminio y magnesio, tragacanto, acacia, pectina, alginato, gelatina, almidón pregelatinizado, almidón de sodio glicolado también se utilizan como agentes suspensores y deben tener un flujo tixotrópico. Su concentración más común es de 0.25-5%.

Agente floculante. Son componentes cuya función es unir las partículas sólidas en agregados no compactos (flóculos), se pueden utilizar surfactantes, polímeros hidrofóbicos, arcillas (atapulguita y bentonita) y electrolitos (cloruro de sodio, cloruro de aluminio, fosfato monobásico de potasio, sales de calcio, sulfatos, fosfatos, etc.).

Los polímeros hidrofílicos pueden funcionar también como coloides protectores, entre éstos se encuentran la Carboximetilcelulosa sódica, metilcelulosa, goma tragacanto, polietilenglicol.

**Coloide protector.** Son componentes cuya función es formar una barrera mecánica alrededor de las partículas (se absorbe y recubre las partículas) y evita disminuir la velocidad de sedimentación y empastamiento. Ejemplos: proteínas, gomas naturales, derivados de la celulosa, etc.

**Agentes amortiguadores.** Son agentes que se utilizan para controlar el pH de la formulación. Los pH de las suspensiones deben ser tales, que el principio activo permanezca insoluble y los demás componentes se encuentren estables. Ejemplo: Citrato de sodio, ácido cítrico y ácido fumárico.

**Conservadores.** Su función es prevenir el crecimiento microbiano. Son requeridos en la formulación porque los agentes suspensores y edulcorantes son buenas fuentes de crecimiento microbiano y los conservadores deben ser efectivos para evitar el desarrollo de microorganismos. Ejemplo: benzoato de sodio, metilparabeno, propilparabeno, etc.

**Edulcorantes.** Su función es producir una suspensión dulce que la haga más aceptable en sus características organolépticas. Ejemplo: Sorbitol, manitol, aspartame y sacarina sódica.

**Sabores.** Tienen la función de impartir un sabor agradable al producto, se hacen necesarios sobre todo en suspensiones pediátricas. Ejemplo: esencias uva, limón, naranja, chicle, etc.<sup>12</sup>

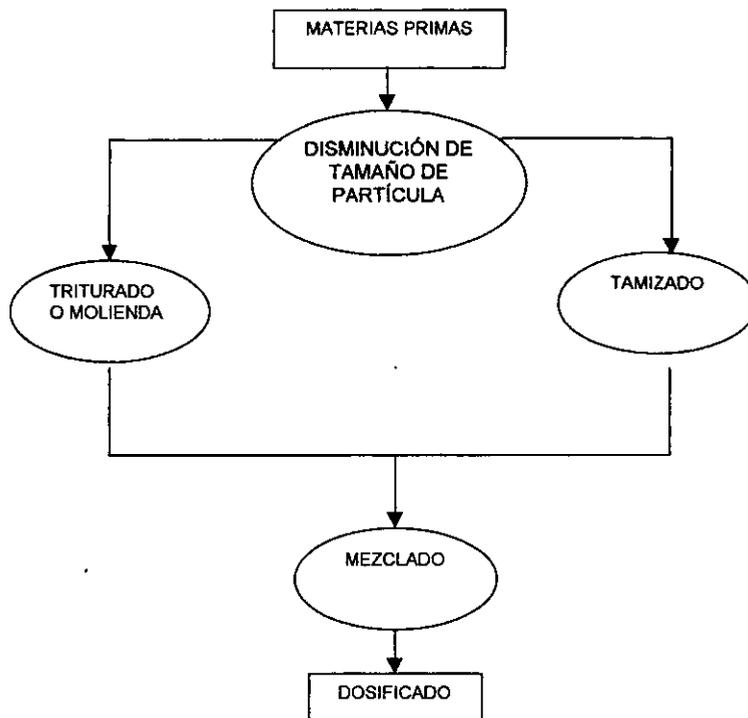
### C. COMPONENTES DEL VEHÍCULO SUSPENSOR O FASE EXTERNA.

Forman parte del vehículo incluyen: agentes amortiguadores, edulcorantes, colorantes, sabores, conservadores, agente secuestrante.

Los vehículos son seleccionados de acuerdo a seguridad, densidad, viscosidad, sabor y consideraciones de estabilidad. En los polvos para reconstituir generalmente el vehículo que se utiliza es agua. Para la administración oral<sup>13</sup>.

## 2. -TECNOLOGÍA DE POLVOS.<sup>13</sup>

Las principales operaciones en el proceso de fabricación de un polvo son las siguientes:



### DISMINUCIÓN DEL TAMAÑO DE PARTÍCULA.<sup>13</sup>

El estado de división de polvos tiene una importancia crítica porque determina su comportamiento durante el procesado y en la forma farmacéutica que se pretende fabricar.

#### TRITURACIÓN.

La trituración de las sustancias tiene una importancia fundamental en la tecnología de polvos. El grado de finura, lo más uniforme posible, representa para la obtención de mezclas homogéneas, un papel decisivo. La calidad de las formas farmacéuticas preparadas a partir del polvo está también determinada en gran medida por la trituración adecuada de las materias primas. En este sentido, el tamaño de partícula tiene una influencia esencial sobre el efecto óptimo y la ausencia de producción de irritaciones de los preparados farmacéuticos. Tanto en la fabricación de supositorios como en la de suspensiones, los fenómenos indeseables de sedimentación, se disminuyen mediante una pulverización fina.

Existen dos modos de trituración, la mecánica y la manual. En el marco de la obtención de polvos, se realiza casi exclusivamente la trituración seca que puede proceder manual o mecánicamente.

### TAMIZADO.

**DEFINICIÓN.** Tamizar es separar una materia prima granulosa según el tamaño de grano, para lo cual una superficie perforada (tamiz, trama con luz definida) permite el paso de los componentes finos y se lo impide a los más bastos. Puede definirse también el tamizado como la clasificación de diferentes fracciones de tamaño de partícula con ayuda de tamices. Los tamices tienen una parte cuadrada y en la mayor parte de los casos son metálicos.

La sustancia o mezcla posee después de haber pasado completamente un tamiz de la malla precisa, un grado de distribución determinado. Este grado se designa según la malla del tamiz. El tamizado puede realizarse de dos formas:

*a) MANUALMENTE.* En éste la separación del material se realiza sacudiendo el tamiz o por presión (apretando a mano o con una lámina). Debe evitarse el uso de cepillos o pinceles para acelerar el proceso de tamizado, pues parte de las cerdas o pelos del pincel atraviesan la trama del tamiz y caen en el tamizado.

*b) MECÁNICAMENTE.* Procede, ya sea modificando la posición de la superficie del tamiz (por movimiento horizontal en el tamizado por sacudimiento, o vertical en el tamizado por vibración) o por movimiento de material (en el tamizado en corriente de aire se pasa el material a través de las mallas del tamiz por medio de una corriente de aire).

El sacudimiento mecánico proporciona unos valores menos dispersos, por tanto más reproducibles que el tamizado manual.<sup>13</sup>

### MEZCLADO.

**DEFINICIÓN.** Mezclar es repartir uniformemente dos o más partículas entre sí, por medio de procesos físicos. Se le puede considerar como una operación aleatoria de desplazamiento en la que intervienen grupos de partículas grandes y pequeñas y hasta partículas individuales.<sup>14</sup>

El resultado final de mezclado en seco de polvos para reconstituir, es obtener un nivel óptimo de uniformidad física (que tenga en todos sus puntos la misma composición) para asegurar que no haya variaciones en la potencia durante el proceso; procedimientos de llenado, de empaque y de vida de anaquel, además de que asegura la exactitud de la dosificación.

Se considera como una de las operaciones unitarias más difíciles de someter a un análisis científico. Se dice a veces que el solo consumo de energía eléctrica de un mezclador proporciona una medida real del grado en que se ha completado la mezcla, porque necesita una cantidad definida de trabajo para mezclar las partículas del material dentro del recipiente que lo contiene.

El mezclado es una operación básica que puede mecanizarse y racionalizarse fácilmente. Utilizando mezclados mecánicos, se alcanza la homogeneidad exigida con mayor facilidad.

Por ser el mezclado tan empírico y por la casi infinita variedad de sustancias que pueden mezclarse, el número de modelos de mezcladoras inventadas es enorme y cada industria ha perfeccionado los mezcladores especiales para sus propios usos.

### 3. - PROBLEMAS EN EL DESARROLLO DE UNA FORMULACIÓN DE POLVO PARA SUSPENSIÓN.<sup>14</sup>

#### PROBLEMAS CON EL POLVO.

Los problemas que se presentan son generalmente durante la operación básica de mezclado. Los polvos que se mezclan poseen diversas propiedades que influyen sobre la aproximación del carácter aleatorio completo y que por lo tanto afectan el proceso de mezclado, entre estos factores se encuentran la distribución del tamaño de partícula, la forma y características de superficie (tales como carga electrostática), la densidad, etc. En general, las propiedades de los ingredientes que dominan la operación de mezclado son: densidad de volumen, densidad real, características de flujo y superficie, la adherencia, entre otras.

Cuando por ejemplo hay que mezclar dos clases de partículas sólidas que son del mismo tamaño pero de diferente densidad como es natural, la más pesada cae hacia el fondo del recipiente. Cuando son de la misma densidad pero de diferente tamaño, las partículas más pequeñas caen hacia el fondo, esto sucede con las partículas redondas y lisas en tanto que las poliédricas o dentadas ascienden hacia la parte superior de la masa.

Estas tendencias separadoras naturales se pueden vencer con algún medio que levante el material desde el fondo hasta la parte superior de la masa, llenándose por gravedad, los huecos resultantes, el elemento mezclador tiene que producir también un transporte horizontal, por lo menos en dos sentidos opuestos.

Otro factor que afecta el mezclado, es la adherencia del material, a mayor adherencia menor facilidad de mezcla y mayor posibilidad de segregación<sup>14</sup>.

#### a) CAUSAS Y SOLUCIONES.<sup>14</sup>

Los problemas físicos encontrados en el mezclado de polvos son:

- a) flujo pobre.
- b) demezclado.
- c) variación en la dosis.
- d) segregación de capas de diferente tamaño de partícula.
- e) absorción de humedad.

Los problemas pueden ser resueltos dependiendo el caso, considerando los siguientes factores:

1. - Estudios de preformulación que pueden ser conducidos para determinar compatibilidades en estado sólido.
2. - Tamaño y forma de partícula, rango y características de superficie que influyen en el área de contacto entre las partículas sólidas. El control del tamaño de partícula está directamente relacionado con las propiedades de flujo.
3. - Determinar la densidad. Un mezclado óptimo se obtiene cuando todos los excipientes son de la misma densidad de volumen.
4. - Cargas estáticas que pueden poner en riesgo el proceso entero de formulación. Por ejemplo: inhiben el flujo, causan aglomeraciones y demezclado y producen segregación. Por lo tanto, es imparativo que estas cargas sean controladas y neutralizadas.
5. - Determinar la higroscopicidad de todos los excipientes, (los agentes suspensores y sabores son los primeros candidatos a absorber humedad).<sup>14</sup>

6. - Determinar durante la formulación temprana si el fármaco y /o los excipientes requieren granularse antes de ser mezclados.

7. - Cuando el radio de la mezcla de excipientes es mayor que el radio del fármaco, se pueden tener problemas mayores en la distribución de este último<sup>14</sup>.

#### **FLUJO DE POLVOS. Causas de los problemas de compactación.**

Los polvos fluyen pobremente o se apelmazan cuando las partículas individuales se fusionan entre ellas. Esto puede ser causado por:

1. - Estabilidad pobre a temperaturas altas, quizás semejante el punto de fusión.
2. - Cargas de superficie.
3. - Cambios en la humedad relativa.
4. - Cristalización

5. - La presión de llenado o empaque- el peso del polvo puede incrementar la compactación y disminuir la habilidad de flujo. La fusión puede ocurrir debido a las características de bajo punto de fusión.

Lo más importante que se debe hacer para que el polvo resista más a la cementación/compactación causada por absorción de humedad, es adicionar niveles conocidos de agente anticompactación, como por ejemplo: Aerosil 200, silicato de aluminio, celulosa en polvo, etc. Incidentalmente, el flujo pobre no es poco común en humedades relativamente bajas.

Los agentes anticompactación, tienen diversas funciones: reducen el coeficiente de fricción representado por el ángulo de reposo, absorben la humedad u otros líquidos alrededor o dentro de las partículas de polvo, remueven la humedad infiltrada al producto, separan las partículas para prevenir la fusión y proporcionar amortiguamiento, y un aislamiento térmico protectorio; minimizan la cristalización. Cubren y aíslan de condiciones de carga estática. Son químicamente inertes<sup>14</sup>.

#### **PROCESOS MECÁNICOS.**

1. - Un buen mezclado de polvos es una función de la eficiencia del mezclado. Los lotes pueden ser evaluados usando equipo de escala piloto en tanto que la ejecución del proceso no ha sido juzgado en el equipo escala del laboratorio.

2. - Determinar el tiempo adecuado de mezclado.

3. - Evitar crear calor y humedad durante el mezclado.

4. - Establecer especificación de las condiciones de temperatura óptima/humedad para la manufactura.

5. - Proteger los lotes finales de la humedad, almacenando los polvos en contenedores de línea sellados, protegidos con bolsas de sílica. Así mismo, elegir materias primas no higroscópicas, ya que si se tienen muchos materiales higroscópicos, el cambio en el nivel de humedad, puede influir en parámetros importantes tales como la estabilidad química, propiedades de flujo y compatibilidad<sup>14</sup>.

**4.- PROBLEMAS CON EL POLVO RECONSTITUIDO (SUSPENSIÓN).**

Los problemas, causas y soluciones son listados alfabéticamente en el cuadro 1.<sup>15</sup>

**CUADRO 1. PROBLEMAS CAUSAS Y SOLUCIONES DURANTE LA FORMULACIÓN DE UN POLVO RECONSTITUIDO.**

PROBLEMA	CAUSA	SOLUCIÓN
Agregación, Formación de un sedimento duro.	Crecimiento de cristales- fusión de cristales para formar agregados o un agregado sólido.  Sistema defloculado	Modificar las características de tamaño de partícula. Incrementar la densidad y viscosidad. Formular un sistema floculado. Aplicar el concepto controlado de floculación
Formación de una capa retenida.	Tendencia a cristalización de los sólidos en el vehículo a depositarse en la rosca y botella.	Reformular el vehículo de suspensión Agregar un aditivo en la mezcla a otras concentraciones.
Crecimiento de cristales	Polimorfismo.  Combinación del cristal y entidades amorfas. Diferencias extremas en el tamaño de partícula.  Cambios de temperatura pueden resultar durante el enfriamiento de una solución saturada.	Disminuir la tensión interfacial para reducir la energía libre de superficie de partículas. Modificar el procedimiento de precipitación del fármaco. Modificar el procedimiento de disminución del tamaño de partícula. Crear una capa protectora alrededor de las partículas con coloides protectores.
Defloculación	Excesiva concentración de electrolitos.  Crecimiento de cristales	Verificar las propiedades del fármaco. Verificar el contenido de polímero y nivel de electrolitos. Verificar el agente floculante y agente suspensor. Tratar de controlar la floculación.
Disminución de la potencia del fármaco.	La suspensión no está homogénea. Variaciones en el tamaño de partícula. Un tamaño de partícula demasiado largo. La suspensión está llena de aire.	Verificar la carga del fármaco y agente suspensor. Verificar el tamaño de partícula y distribución. Verificar la carga iónica del agente floculante y agente suspensor.
Cambios en las características de sabor	Constituyentes reactivos del sabor. Oxidación de aldehídos actuando fácilmente y fuertemente como agentes reductores cerca del fármaco o otros sabores. Cambios de ésteres a alcoholes o radicales ácido para formar el éster más estable.	Reexaminar los componentes de sabor relativo a su clase química orgánica.
Flotación de partículas del fármaco suspendido.	El fármaco hidrofóbico no es suficientemente humedecido por el vehículo debido al aire adherido, lo que evita el mojado o lo hace insuficiente	Utilizar un agente de humedad hidrofílico para reducir el ángulo de contacto en la interfase de partícula. Adicionar un exceso de sustancia macromolecular

PROBLEMA	CAUSA	SOLUCIÓN
Cambio de pH	Sistema amortiguador insuficiente. Carga de superficie alterada en las partículas. Descomposición del fármaco. Bacteriología.	Adicionar un sistema amortiguador al máximo cargado de sales y amortiguador. Verificar la carga iónica del fármaco y del polímero. Verificar la estabilidad del fármaco y tipos de productos de descomposición. Verificar el sistema preservativo, realizar pruebas bacteriológicas.
Inestabilidad física del sistema de suspensión rápido y repentino.	Floculación severa del agente suspensor. Cambio de las características del agente suspensor no detectadas en especificaciones de control de calidad. Cambios en las materias primas durante el proceso de manufactura	Verificar el contenido de electrolitos. Ver la manera de suplir una materia prima en lotes en conformidad y de acuerdo al método de manufactura.
Resuspendibilidad pobre.	Defloculación. Uniformidad del tamaño de partícula cuestionable.	Ver formación de sedimento duro.
Sedimentación - en un sistema floculado - en un sistema defloculado	Ver asentamiento para ambos casos	Ver asentamiento. Ver formación de sedimento duro.
Asentamiento	Insuficiente cantidad de agente suspensor- valores bajos de rendimiento.  Efecto electrolítico.	Incrementar la concentración del agente suspensor en pequeños Aumentar el valor de rendimiento. Incrementar las características tixotrópicas. Verificar las cantidades de electrolitos y cargas iónicas.

**D) CARACTERIZACIÓN DE LA MATERIA PRIMA.<sup>16</sup>**

Consiste en realizar todas las pruebas necesarias y/o complementarias a la investigación bibliográfica para obtener un mayor conocimiento del fármaco y su comportamiento bajo diferentes condiciones.

1. - Monografía del fármaco. Se realizó en base a la FEUM 6ª edición.

**E) ESTUDIOS DE PREFORMULACIÓN.<sup>16</sup>**

La preformulación se describe como el proceso de optimización del fármaco a través de la determinación y/o definición de sus propiedades físicas y químicas consideradas importantes en la formulación de una forma farmacéutica estable, efectiva y segura. También en ella, se consideran las posibles interacciones con los varios componentes intentados para el uso en el producto final del fármaco.

Además abarca el estudio de parámetros tales como: forma de partícula, perfil del pH en la estabilidad, la interacción excipiente-excipiente y fármaco excipiente, las cuales pueden tener un efecto importante en la biodisponibilidad fisiológica del fármaco y en su estabilidad física y química. Estos datos de estudio se integran con los obtenidos de estudios preliminares de farmacología y bioquímica, dando información que permite la selección de la mejor forma de dosificación y los excipientes más deseables para su uso en el desarrollo.

Las pruebas de estabilidad, trabajo analítico y preformulación pueden trabajarse simultáneamente. Se requiere como mínimo, un procedimiento de cromatografía en capa fina, capaz de determinar cualquier producto de degradación de la molécula del fármaco.

**METODOLOGÍA DE INVESTIGACIÓN.**

El desarrollo de un producto requiere el diseño de un plan de investigación<sup>16</sup>. (Ver figura 5)

**DETERMINACIÓN DE LAS CARACTERÍSTICAS REOLÓGICAS.**

**Densidad aparente.** Es el resultado de dividir la masa del polvo entre el volumen total del polvo, éste es, entre el volumen obtenido experimentalmente llenando la probeta. Corresponde al volumen de las partículas más el volumen intraparticular (poros capilares), más el volumen interparticular. Es conocida también como la densidad total.

Esta densidad aparente (g/ml) es determinada vaciando el fármaco en una probeta graduada por medio de un embudo largo y se mide el volumen que ocupa.

**Densidad compactada.** Es el resultado de dividir la masa del polvo entre el volumen real y verdadero del mismo, éste es, entre el volumen que le corresponde al sólido que forma la partícula con exclusión de los volúmenes intraparticulares. Es determinada mediante la postura de una probeta graduada conteniendo la masa conocida del fármaco o formulación, en un aparato mecánico de vibración el cual es operado con un número fijo de vibraciones hasta que el volumen de la capa del polvo sea reducido al mínimo.

**Índice de Carr.** Es el resultado de la división de la diferencia de la densidad compactada y la densidad aparente entre la densidad compactada, multiplicado por cien. Se cuenta actualmente con un índice específico de % de compresibilidad. Ver página 34.

**Velocidad de flujo.** Fluidez es la capacidad de deslizamiento de los polvos. Ésta se ve influenciada por tres factores diferentes, entre ellos: la humedad ambiente absorbida, el tamaño y las formas de partículas del polvo, la densidad, frotamiento interparticular, fuerzas de adhesión y cohesión, propiedades de empaquetamiento, entre otros.

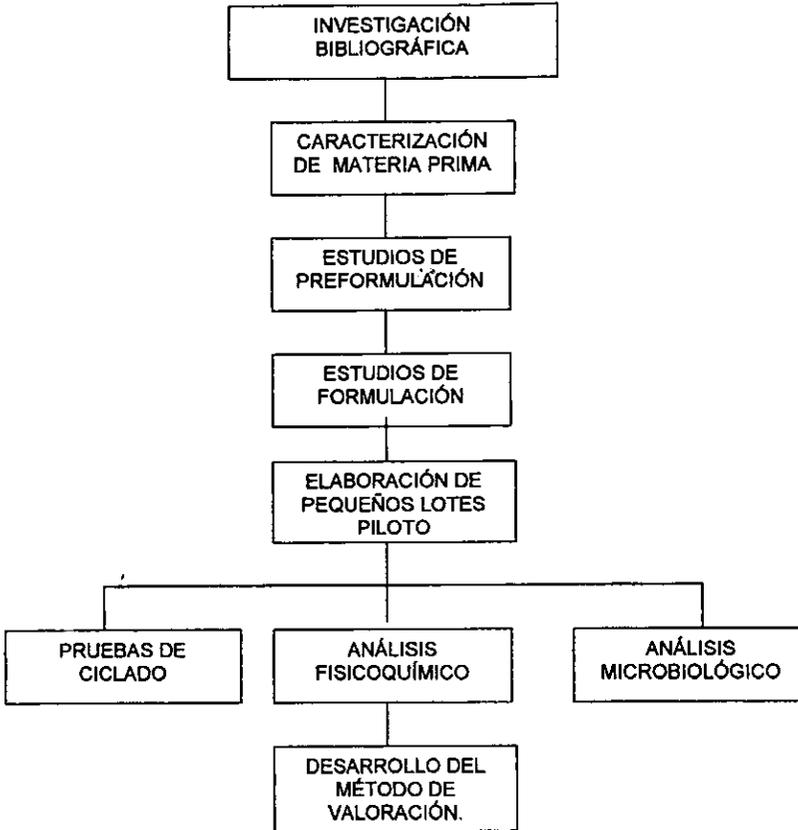
A menudo se puede aumentar la fluidez mediante el secado del polvo. También se mejoran las propiedades de fluidez por la adición de agentes fluidificantes (deslizantes), como dióxido de silicio finamente dividido, talco, estearato de magnesio, etc.

Los polvos frecuentemente pueden ser clasificados como de libre flujo o cohesivos. La libertad de flujo puede ser caracterizada por medio de un aparato de flujo consistente en un tubo de metal base del que fluye el fármaco a través de un orificio sobre un balance eléctrico, el cual es conectado a un graficador móvil que determina la velocidad de flujo.

Otra forma de medir el libre flujo, es mediante el % de compresibilidad.

**Ángulo de reposo.** Es el ángulo máximo posible entre la superficie de un montón de polvo y el plano horizontal. Dicho montón de material se forma dejando caer cuidadosamente el material desde poca altura sobre una superficie plana. Da una indicación acerca de las condiciones de movilidad de las partículas<sup>17</sup>.

FIGURA 5 DIAGRAMA DE FLUJO DEL PLAN DE DESARROLLO DEL PROYECTO ELABORADO.<sup>16</sup>



**Distribución del tamaño de partícula.** El análisis con tamiz, es un método para calcular cuantitativamente los componentes de un polvo por sus diferentes tamaños de partícula, refiriéndonos como polvo a cualquier materia prima (ya sea el principio activo o los excipientes) o producto terminado. Se necesita para comprobar el grado de trituración de un polvo, dándose una limitación superior y una inferior al tamaño de partícula<sup>18</sup>.

**ESTABILIDAD DEL PRINCIPIO ACTIVO.**

**ESTABILIDAD:** Es la determinación de los factores físicos, químicos y microbiológicos que pueden alterar la entidad del fármaco: calor, luz, oxígeno, humedad, pH, excipientes que pueden tener un efecto perjudicial para el compuesto, así como los mecanismos de degradación.

**ESTABILIDAD EN ESTADO SÓLIDO.**

La degradación en estado sólido, envuelve mecanismos complejos y variados. La estabilidad indicada por un ensayo por las siguientes técnicas, es la más decisiva: Cromatografía en capa fina, espectroscopía de reflectancia difusa, análisis térmico.

**ESTABILIDAD DEL PRINCIPIO ACTIVO.**

La estabilidad de un volumen o masa de la sustancia en sí, es designada para investigar el efecto del calor, oxígeno, humedad y luz en la estabilidad del fármaco puro. Ello también determina las propiedades de manipulación y las técnicas de almacenamiento.

Estabilidad en solución. A partir de ésta, se estima el pH óptimo, la necesidad de antioxidantes, o la necesidad de protección de la luz para el fármaco.

**COMPATIBILIDAD CON EXCIPIENTES.**

Éstos son designados para ayudar en la selección de una lista básica de excipientes los cuales pueden ser utilizados con éxito en la forma farmacéutica final<sup>18</sup>.

**F) ESTUDIOS DE FORMULACIÓN.**

Una vez realizados los estudios de preformulación y habiendo determinado los posibles componentes de la formulación, se comienzan a realizar ensayos con pequeños lotes piloto para elegir la formulación óptima, dichos ensayos dan la oportunidad de hallar las dificultades inherentes a la preformulación en materia de pulverización, mezclado, granulado (en caso de ser necesario), etc.

Los análisis que se deben realizar a un polvo para reconstituir son los siguientes:

- **Aspecto.** Bajo condiciones adecuadas de visibilidad se observa tanto en polvo como en suspensión las características de: homogeneidad, viscosidad, presencia de grumos y partículas extrañas, así como la fluidez y la sedimentación.

Ensayo de identidad y de valoración. Según el caso, las técnicas más utilizadas para ensayos de valoración y/o identidad son las siguientes:

- **Espectroscopía de U.V.** (MGA 0361)<sup>12</sup>. El uso de la espectrofotometría de absorción en la zona ultravioleta como procedimiento de valoración se basa en el hecho de que la absorbancia de una sustancia suele ser una constante independiente de la intensidad de la radiación incidente, la longitud interior del contenedor y la concentración, por lo cual la concentración se puede determinar fotométricamente.

- **Espectroscopía Infrarroja.** (MGA 0351)<sup>12</sup>. Se basa en la medición de la absorción de la luz producida por la interacción de grupos funcionales con energía radiante en el rango infrarrojo en función de la longitud de onda.

-**Valoración del principio activo.** Se realiza basándose en un método ya establecido en bibliografía o bien se realizan ensayos para desarrollar y validar el método a ser utilizado para dicha valoración.

- **pH. (MGA 0701)<sup>12</sup>** . La prueba se realiza con el polvo reconstituido y se basa en la determinación de la actividad de iones hidrógeno, utilizando un instrumento potenciométrico, con sensibilidad para reproducir valores de pH de 0.05 unidades usando un electrodo indicador al ion hidrógeno como electrodo de vidrio y un electrodo de referencia apropiado, tal como el de calomel o el cloruro de plata-plata. El aparato debe detectar el potencial en milivolts y en unidades de pH. Se refleja la capacidad que tiene una suspensión para que cuando se produzca un sedimento, sea mínima la agitación requerida para obtener una redispersión adecuada, logrando una uniformidad de dosis.

-**Sedimentación.** Es la formación de agregados de partículas en la fase interior de la fase continua o vehículo. Se determina con el polvo reconstituido.

-**Volumen de sedimentación.** Es el parámetro de evaluación de las suspensiones empleado más comúnmente, está definido por el factor de sedimentación que es la relación de equilibrio entre el volumen final del sedimento y el volumen del sedimento inicial de la suspensión.

-**Velocidad de sedimentación.** Es el volumen del sedimento en función del tiempo arbitrariamente fijado.

-**Olor.** Es una característica organoléptica. Se compara con una muestra de referencia.

-**Color.** Es una característica física. Se compara con una muestra de referencia.

-**Sabor.** Es una característica organoléptica. Se compara con una muestra de referencia.

-**Densidad.** Se realiza con el polvo reconstituido, según MGA 0251<sup>12</sup>

-**Viscosidad.** La determinación está basada en la medición de la resistencia que ofrece un fluido al movimiento rotatorio y es explicable a fluidos no Newtonianos. Este método es utilizado para el polvo reconstituido, se realiza a suspensiones con alta viscosidad y alto contenido de sólidos.

-**Valoración.** Por medio de un método de valoración se determina el contenido de principio activo en la dosis correspondiente (5ml) del polvo reconstituido. Esto se realiza durante el proceso, como control y con el producto terminado, por triplicado. Se compara con una sustancia de referencia.

## G) VALIDACIÓN DE MÉTODOS ANALÍTICOS.

1. - **DEFINICIÓN.** La validación de un método se define como el proceso por el cual queda establecido, por estudios de laboratorio que la capacidad del método satisface los requisitos para las aplicaciones analíticas deseadas. Es aquella actividad debidamente documentada que permite demostrar que un método analítico cumple con sus propósitos<sup>19</sup>.

La validación de métodos puede llevarse a cabo mediante las siguientes estrategias:

A. Estrategia Clásica:

A. Estrategia Clásica:

B. Aproximación al ciclo de vida. Ésta consiste en:

- I) Proceso de planeación.
  - II) Requerimientos de validación.
  - III) Ensayo y documentación de la validación.
- Cambios y revalidación<sup>20</sup>.

## 2. ESTRATEGIA DEL CICLO DE VIDA.

Se caracteriza por seguir el siguiente planteamiento<sup>21</sup>:

### 2.1 Proceso de planeación.

La forma de validación dependerá de su futura aplicación, ya sea indicador de control de calidad, o bien pruebas de estabilidad.

TABLA 1. PARÁMETROS REQUERIDOS PARA LA VALIDACIÓN DE MÉTODOS ANALÍTICOS.

PARÁMETRO	CATEGORIA
	CUANTITATIVO
Exactitud	Sí
Precisión	Sí
Especificidad	Sí
Límite de detección	No
Límite de cuantificación	Sí
Linealidad	Sí
Robustez	Sí

### 2.2. Requerimientos de validación.<sup>19,20,21.</sup>

• Linealidad del sistema. Es la variación de la respuesta del sistema de medición con respecto a la concentración del analito, ésta se realiza para determinar la proporcionalidad sobre el intervalo de trabajo establecido. Las respuestas pueden ser obtenidas directamente o por medio de una transformación matemática.

• Sensibilidad. Es la pendiente de la curva obtenida en la prueba de linealidad del sistema expresada en términos del cambio en la señal de respuesta proporcionalmente al cambio de la concentración experimental.

• Precisión del sistema. Es el grado de concordancia entre medidas individuales realizadas con el sistema propuesto.

• Especificidad del método. Es la capacidad de un método analítico para medir exactamente el analito de interés y no a otros componentes de la muestra.

• Linealidad y exactitud del método. Es la variación de la cantidad de fármaco recuperada en el análisis como una función de la cantidad de fármaco adicionada a la muestra, ésta se relaciona para asegurar la proporcionalidad directa sobre el intervalo de trabajo preestablecido.

•**Precisión del método.** Es una medida de reproducibilidad y/o repetibilidad del método analítico bajo condiciones normales de operación<sup>19,20,21</sup>.

•**Repetibilidad.** Es la precisión de un método analítico expresada como la concordancia obtenida entre determinaciones independientes realizadas bajo las mismas condiciones (analista, tiempo, aparato, laboratorio, etc.).

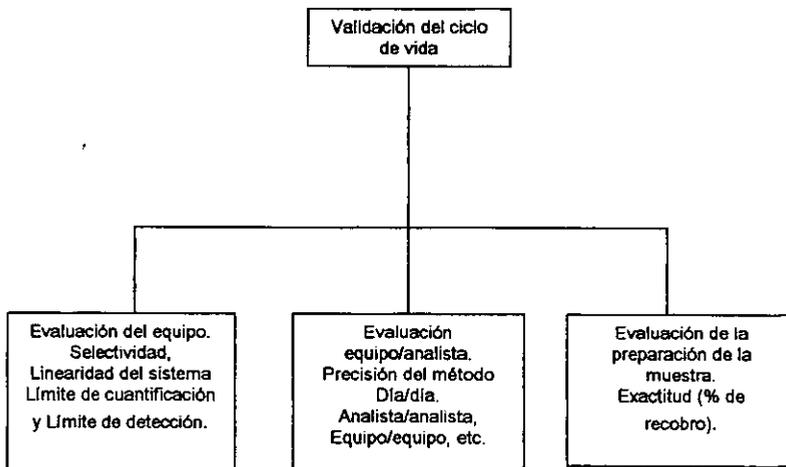
•**Reproducibilidad.** Es la precisión de un método analítico expresada como la concordancia entre determinaciones independientes realizadas bajo condiciones diferentes (distintos días, analistas, equipo, laboratorio, etc.)

•**Límite de cuantificación.** Es la mínima concentración que puede ser determinada con precisión y exactitud aceptables bajo las condiciones experimentales establecidas.

•**Límite de detección.** Es la mínima concentración de analito en una muestra, que puede ser detectada pero no necesariamente cuantificada. Se expresa como porcentaje en partes por billón.

Las etapas en la validación del ciclo de vida, se dividen de tal forma en que se pueden evaluar: equipos instrumentos, preparación de la muestra, o todos en conjunto como se observa en la figura 6<sup>22</sup>.

Figura 6. ETAPAS DE LA VALIDACIÓN.



**CAPÍTULO 2.****II. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.**

Los antiinflamatorios no esteroideos son fármacos que se han venido desarrollando intensamente, en los últimos años, sobre todo, encaminados al tratamiento de las enfermedades reumáticas. Éstas constituyen un grupo de patologías de observación frecuente en medicina pediátrica.

La artritis reumatoidea juvenil capitaliza el mayor porcentaje de incidencia de enfermedades reumáticas en la infancia, otras patologías tales como la polidermatomiositis, el lupus eritematoso sistémico y la esclerodermia no son raros en los niños; la fiebre reumática continúa con un grado de incidencia que no es despreciable en los niños de los países en desarrollo; para este caso México. Igual se puede decir de la espondilitis anquilosante y del síndrome de Reiter que tienen también un significativo margen de incidencia dentro del espectro de la reumatología pediátrica. Todas estas enfermedades tienden, como ya se mencionó, a ser tratadas en algún momento de su evolución con AINE. En el tratamiento de estas enfermedades se encuentran el grupo de los ácidos propiónicos.

Además muchas de las operaciones que se realizan a diario en medicina, tales como cirugías, extracciones dentales, entre otras ya mencionadas, llevan muchas veces a la presencia de los procesos ya descritos, en cuya terapia es utilizado el principio activo de interés. Así mismo infecciones de las vías respiratorias altas y bajas ya mencionadas son frecuentes en la edad escolar, principalmente durante temporadas frías, para este caso el principio activo en consideración es auxiliar en su tratamiento.

Se sugiere que los medicamentos pertenecientes a este grupo, tienen la misma toxicidad en cada fármaco en particular.

En el caso del naproxeno, este medicamento se administra al niño en dosis de 16 mg / Kg. / día, no excediendo nunca los 1.000 mg /día. El efecto más prominente del fármaco en los niños es la prolongación del tiempo de sangría, aumento del tiempo de protrombina y leucocituria.

Las suspensiones orales han sido la forma farmacéutica más favorable para el uso pediátrico, sin embargo el principio activo es inestable en solución, principalmente durante su vida de anaquel, por lo que se requiere prepararlo en una forma farmacéutica cuyos componentes permitan su conservación fisicoquímica (estabilidad) desde su fabricación hasta llegar a manos del consumidor. Es por ello que se propone realizar la forma farmacéutica polvo para suspensión.

El fármaco posee propiedades organolépticas desagradables, por lo que se busca lograr el enmascaramiento del mismo por medio de excipientes adecuados, de manera que la forma farmacéutica sea aceptada por los pacientes pediátricos, así también, se busca que cumpla con los parámetros de calidad establecidos en la FEUM.

**III. OBJETIVOS.****A) OBJETIVO GENERAL.**

Diseñar y elaborar una formulación óptima conteniendo naproxeno sódico en una dosis de 125mg/5ml, en la forma farmacéutica polvo para reconstituir una suspensión, que sea un producto de calidad, seguro, eficaz y estable; y que sea factible de realizar a nivel industrial.

**B) OBJETIVOS PARTICULARES:**

- Realizar la investigación bibliográfica correspondiente al principio activo y producto del proyecto.
- Realizar el análisis de la materia prima correspondiente, en base en la Farmacopea Nacional de los Estados Unidos Mexicanos, 6ª Edición.
- Realizar estudios de preformulación y proponer formulaciones mediante matrices de diseño para la elección de excipientes más adecuados.
- Realizar pruebas de ciclado y estabilidad, así como el análisis del producto en desarrollo utilizando pequeños lotes piloto.
- Hallar un método de valoración del principio activo en la formulación propuesta, basándose en la bibliografía y, validarlo.

**IV. HIPÓTESIS.**

Si se elaboran estudios de preformulación con la suficiente sensibilidad y especificidad, tales como determinación de las características reológicas, estabilidad y degradación del principio activo, compatibilidad con excipientes; y si se realizan estudios de formulación adecuados basados en matrices de diseño, siguiendo las buenas prácticas de laboratorio; además de contar con equipo e instrumentos calibrados y métodos validados, se obtendrá un producto de calidad, seguro, eficaz y estable; que cumpla con las normas farmacopéicas.

## CAPÍTULO 3

## A) MATERIAL Y MÉTODOS

MATERIAL		
1) 1 Desecador	20) 3 Matraces volumétricos de 25 mL	38) 1 Caja petri
2) 3 Pesafiltros con tapa	21) 3 Matraces volumétricos de 10 mL	39) 1 Pinzas para bureta
3) 1 Espátula	22) Matraces volumétricos de 50 mL	40) 1 Cámara de elución con tapa
4) 1 Guantes	23) 10 Matraces volumétricos de 100 mL	41) 1 Regla o vernier calibrados.
5) 1 Pinzas	24) 1 Matraz volumétrico de 2 L	42) 1 Parrilla eléctrica
6) 6 Cubreobjetos	25) 1 Matraz volumétrico de 1L	43) 1 Gotero
7) 6 Tubos de ensaye de 15 mL	26) 1 probeta graduada de 50 mL	44) 1 Baño María
8) 1 Gradilla	27) 1 Probeta graduada de 20 mL	45) 1 Soporte universal
9) 1 Pipeta graduada de 1mL	28) Cromatoplacas de capa fina (sílica- gel)	46) 1 Anillo metálico
10) 1 Pipeta graduada de 3mL	29) Microjeringa de 10 µl	47) 1 Propipeta
11) 1 Pipeta graduada de 10 mL	30) 1 Embudo de separación de 25 mL	48) Papel pH
12) Pipetas volumétricas de 5 mL	31) 3 Tubos Nessler	49) Papel aluminio
13) 3 Pipetas volumétricas de 2mL	32) 1 Bureta de 50 mL	50) Papel filtro
14) 3 Pipetas volumétricas de 3mL	33) 1 Microbureta de 5 mL	51) Papel glassine
15) 3 Pipetas volumétricas de 4mL.	34) 1 Termómetro	52) Tela de fibra
16) Pipetas volumétricas de 5mL	35) 1 Tubo de polarímetro	53) Frascos viales transparentes con tapa
17) 3 Pipetas volumétricas de 6mL	36) 1 Embudo con tubo de vidrio de 14 cm de largo	54) Juego de tamices malla # 40, 60, 80, 100, 150, 200, con plato
18) 3 Pipetas volumétricas de 7 mL	37) Embudos de filtración rápida	
19) 1 Pipeta volumétrica de 10 mL		

EQUIPOS E INSTRUMENTOS		
1) 1 Balanza analítica	5) 1 Lámpara de UV de longitud de onda larga y corta	9) 1 Polarímetro
2) 1 Balanza granataria	6) 1 Estufa de secado a temperatura constante de 105°C	10) 1 Cámara climática 45°C 75% H.R.
3) 1 Aparato Fisher-Johns	7) 2 Estufas a temperatura constante 30° y 65 °C	11) 1 Karl Fisher
4) 1 Espectrofotómetro UV-Visible	8) 1 Potenciómetro	12) 1 Ro-tap
		13) 1 Viscosímetro tipo Brookfield, Modelo RV, Aguja No.7

**B) EXCIPIENTES****AGENTES SUSPENSORES**

- 1) Goma Xantano
- 2) Veegum HV
- 3) Veegum F
- 4) Carboximetilcelulosa sódica
- 5) Carbopol
- 6) Celulosa microcristalina.

**COLOIDES PROTECTORES**

- 1) Carboximetilcelulosa sódica
- 2) Methocel
- 3) Carbopol

**AGENTES EDULCORANTES**

- 1) Azúcar refinada
- 2) Glucosa anhidra
- 3) Aspartame
- 4) Sacarina sódica
- 5) Sucralosa
- 6) Nutrasweet
- 7) Pharnasweet

**ELECTROLITOS**

- 1) Cloruro de sodio
- 2) Ácido cítrico
- 3) Citrato de sodio

**CONSERVADORES**

- 1) Nipagin
- 2) Nipasol
- 3) Benzoato de sodio

**SABORES**

- 1) Frambuesa
- 2) Limón
- 3) Cereza
- 4) Natural.

**Agentes  
Antiapelmazamiento  
Aerosil 200**

**REACTIVOS**

- |                                  |  |   |
|----------------------------------|--|---|
| 4) NaOH 2N                       | 10) Metanol                                    | 18) Solución saturada de sulfuro de hidrógeno |
| 5) NaOH 0.1N                     | 11) Tolueno                                    | 19) Ácido acético 1M                          |
| 6) HCl 2N                        | 12) Tetrahidrofurano                           | 20) Hidróxido de sodio 6M                     |
| 7) HCl 1N                        | 13) Ácido acético glacial                      | 21) Agua desmineralizada                      |
| 8) Acido perclórico 0.1N         | 14) Cloroformo                                 |   |
| 9) Peróxido de hidrógeno al 35 % | 15) Indicador 1-Naftol benzeina                |   |
|                                  | 16) Acetato de etilo                           |   |
|                                  | 17) Solución de referencia de nitrato de plomo |   |

**C) MÉTODOS Y/O IDENTIFICACIÓN PROCEDIMIENTOS.****1. CARACTERIZACIÓN DEL PRINCIPIO ACTIVO.**

Se realizó conforme a la monografía correspondiente página 663 de la FEUM 6ª Edición. Contiene no menos del 98.0 por ciento y no más del 102.0 por ciento de naproxeno sódico, calculado con referencia a la sustancia seca.

**SUSTANCIA DE REFERENCIA.** Naproxeno sódico. Secar durante 3 horas a 105° C con vacío antes de su uso.

**DESCRIPCIÓN.** Polvo cristalino blanco.

**SOLUBILIDAD.** Soluble en agua y en metanol, poco soluble en alcohol; muy ligeramente soluble en acetona y prácticamente insoluble en cloroformo y en tolueno. Funde a cerca de 255° C con descomposición.

**ENSAYOS DE IDENTIDAD.**

**ESPECTRO DE ABSORCIÓN EN LA REGIÓN ULTRAVIOLETA.** (MGA 0361)

Utilizar solución 1:40000 de la muestra en metanol.

**Peso y diluciones propuestas; para preparar la solución de la sustancia de referencia.**

- Transferir 25 mg de la sustancia de referencia de naproxeno sódico a un matraz aforado de 100 mL
- Adicionar metanol, agitar hasta disolver, aforar con el mismo disolvente.
- Transferir una alícuota de 5 mL de la solución anterior a un matraz aforado de 50 mL.
- Aforar con metanol.

**Para preparar la solución de la materia prima.**

- Transferir 25 mg de la materia prima a un matraz aforado de 100 mL.
- Adicionar metanol, agitar hasta disolver, aforar con el mismo disolvente.
- Transferir una alícuota de 5 ml de la solución anterior) a un matraz aforado de 50mL.
- Aforar con metanol.

**PROCEDIMIENTO:**

- Determinar la espectroscopia U.V. (250 nm a 290nm).

Las pruebas de rotación óptica, pérdida por secado, metales pesados, pureza cromatográfica, naproxeno libre y valoración, se realizaron conforme al MGA correspondiente perteneciente a la FEUM 6ª Edición, pág.663. Las pruebas que se realizaron están indicadas en la página 48.

**2.-ESTUDIOS DE PREFORMULACIÓN.****PROCEDIMIENTOS.****a) DETERMINACIÓN DE LAS CARACTERÍSTICAS REOLÓGICAS.****i. DETERMINACIÓN DE LA DENSIDAD APARENTE.**

- Pesar la probeta de 50 ml, vacía, en una balanza granataria.
- Registrar el peso ( $p_1$ ).
- Vaciar la materia prima hasta el nivel de 20 ml, registrar el volumen exacto ( $v$ ).
- Pesar la probeta con la materia prima.
- Registrar el peso ( $p_2$ ).
- Calcular la densidad aparente ( $d_a$ ).
- $d_a = p_2 - p_1 / v$ .

ii. DETERMINACIÓN DE LA DENSIDAD COMPACTADA ( $d_c$ ).

- Calcularla con la siguiente fórmula:
- $d_c = p_2 - p_1 / c$  constante.
- Tapar la probeta del punto anterior.
- Sostener la probeta con el polvo hasta una distancia de 3cm de la superficie de la mesa (sobre una base amortiguadora).
- Dejar caer 25, 50, 75, 100, 125 veces, determinando el volumen del contenido, cada 25 veces, hasta que éste permanezca constante.
- Registrar los datos.
- Calcular la densidad compactada ( $d_c$ ).

## iii. DETERMINACIÓN DEL ÍNDICE DE CARR (% DE COMPRESIBILIDAD).

- Tomar los valores de  $d_a$  (densidad aparente) y  $d_c$  (densidad compactada) y calcular el % de compresibilidad (% C)
- $\%C = d_c - d_a / d_c \times 100$
- Comparar el valor obtenido con el siguiente criterio:

%C	FLUJO Y COMPRESIBILIDAD
5-15	EXCELENTE
12-16	BUENA
18-21*	REGULAR
23-35*	POBRE
33-18	MUY POBRE
>40	PÉSIMA

\*Podría mejorarse por adición de un deslizante.

## iv. DETERMINACIÓN DE LA VELOCIDAD DE FLUJO

- Colocar el embudo de vidrio en el soporte universal con la pinza para bureta, aproximadamente a 7 cm de altura de la base.
- Colocar como base una caja de petri invertida, centrada debajo del embudo.
- Colocar un trozo de tela de fibra tapando la salida del embudo.
- Transferir 20 g de polvo del principio activo dentro del embudo.
- Retirar la tela en forma rápida.
- Con un cronómetro, tomar el tiempo de flujo del polvo, en segundos (t).
- Detener el cronómetro cuando todo el polvo haya pasado a través del tubo.
- Determinar la velocidad de flujo ( $V_f$ ).

$$V_f = g / t$$

- Realizar la prueba tres veces.

**Nota:** Cuando el polvo es muy cohesivo y no fluye, no tiene sentido realizar esta determinación. Ver cuadro pag.35

## v. DETERMINACIÓN DEL ÁNGULO DE REPOSO. Medir la altura del polvo (en cm) del punto anterior (h).

- Medir el radio en cm (r) de la circunferencia ocupada por el polvo

( Regularmente emplea toda la caja de petri).

- Calcular el ángulo de reposo:

$$\theta = \tan^{-1} h / r$$

- Realizar la prueba tres veces.

**Nota:** Si no fue posible determinar la velocidad de flujo por cohesividad del polvo, no puede realizarse esta prueba.

Evaluar el valor obtenido (ver página anterior) con el siguiente criterio:

VELOCIDAD DE FLUJO	$\theta$
< 25	EXCELENTE
25-30	BUENO
30-40*	REGULAR
>40	MUY POBRE

\*Podría mejorar por adición de un deslizante.

#### vi. DETERMINACIÓN DE LA DISTRIBUCIÓN DEL TAMAÑO DE PARTÍCULA.

- 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.
- Pesar 20 g (m) de la muestra de interés y colocarla sobre la malla 200.
- Colocar la tapa sobre la pila de mallas, asegurarlas con los tornillos correspondientes y accionar el interruptor para sacudir durante 15 minutos.
- Separar y pesar individualmente los tamices (Pf) para determinar la cantidad de polvo retenido por los tamices por diferencia de peso.
- % Retenido =  $(Pf - Pi) / m \times 100$ .

### b) ESTABILIDAD DEL PRINCIPIO ACTIVO.

#### 1.- ENSAYO CROMATOGRÁFICO.

Realizar el ensayo experimental para determinar la fase móvil óptima para cromatografía en capa fina que sea capaz de resolver diferentes manchas que puedan presentarse (como producto de degradación o impurezas), al ser revelada en una lámpara de UV.

#### 2.-ESTABILIDAD EN ESTADO SÓLIDO.

- Colocar en frascos transparentes (identificados adecuadamente con el nombre del producto, fecha de inicio, condición y responsable del producto) aproximadamente 50 mg de muestra.
- Someter los frascos con muestra a las siguientes condiciones:
  - a) Luz solar.
  - b) Temperatura establecida.

#### 3.-DEGRADACIÓN DEL PRINCIPIO ACTIVO.

- Colocar en frascos transparentes aproximadamente 50 mg de muestra.
- Colocar las muestras en las siguientes condiciones de manera que las soluciones cubran al polvo ( 2ml aproximadamente):
- NaOH 6N

- HCl 6N
- H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> 35%.
- Agua desmineralizada
- Colocar cada uno de los frascos en la estufa destinada para tal estudio que se encuentra a una temperatura establecida, debidamente etiquetados e identificados, a excepción del frasco en condiciones de oxidación el cual debe colocarse a otra condición de temperatura más baja que la elegida para las muestras.

#### PROCEDIMIENTO.

- Tomar una muestra de cada uno de los frascos tanto del estudio en estado sólido como en solución y proceder a analizar a analizar por cromatografía en capa fina. Calcular el Rf de la muestra, considerando tamaños constantes de placa cromatográfica.
- Realizar el análisis regularmente cada 3<sup>er</sup> día, comparando contra la sustancia de referencia preparada al momento del análisis.
- La interpretación es la siguiente:
  - Estabilidad física (+) : El principio activo no presenta cambio fisico alguno: color, olor, tamaño de partícula, interacción entre partículas ( formación de grumos o acumulaciones), etc. Tiene estabilidad física.
  - Estabilidad física (-) :El principio activo presenta algunos o todos los cambios fisicos anteriores. No es estable físicamente.
  - Estabilidad química (+) : No aparecen manchas que indiquen degradación o impurezas en la placa cromatográfica. El principio activo es estable químicamente.
  - Estabilidad química (-) : Aparecen manchas de degradación o impurezas. El principio activo es inestable químicamente.

#### c) COMPATIBILIDAD CON EXCIPIENTES.

- Colocar en frascos transparentes (debidamente etiquetados) aproximadamente 50 mg del activo en estudio y el excipiente seleccionado en la proporción correspondiente.
- Colocar la mezcla en la estufa a la temperatura establecida.
- Realizar el análisis por cromatografía en capa fina, utilizando las mismas condiciones de elución y revelado que en el análisis de estabilidad del principio activo. Calcular el Rf de la muestra, considerando tamaños constantes de placa cromatográfica.
- Muestrear cada dos días, comparando contra la sustancia de referencia preparada al momento del análisis, comparar así mismo con las sustancias de referencia de las materias primas a ser estudiadas.
- Observar y reportar cualquier cambio fisico o químico aparecido en las muestras que pudiera ser significativo durante el estudio.

## 3.- ESTUDIOS DE FORMULACIÓN.

## a) ETAPAS DEL ESTUDIO.

ETAPA	OBJETIVO	PROCEDIMIENTO	INTERPRETACIÓN
1	<p>1.- Elección de un agente suspensor que otorgue las siguientes características a la suspensión:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>-Buen volumen de sedimentación.</li> <li>-Baja velocidad de sedimentación.</li> <li>-Fácil redispersabilidad.</li> <li>-Buena viscosidad y aspecto.</li> </ul> <p>2.-Elección de agentes electrolitos que enmascaren al principio activo y que mejoren la floculación del agente suspensor.</p>	<p>Resuspender 11 5g de la mezcla A de polvo (ver pág.38) en 50 ml de agua hervida y fría. Vaciar la suspensión en probetas de 50ml. Analizar durante 5 días a temperatura ambiente.</p> <p>Observar el grado de floculación siguiendo el mismo procedimiento. Determinar el enmascaramiento utilizando dosificadores de 5 ml, degustando y comparando con un blanco que no contiene electrolitos.</p>	<p>Después de 24 horas de reposo la suspensión debe presentar ligera sedimentación que al agitarse debe resuspenderse.</p> <p>El grado de viscosidad se medirá como está indicado en el apartado de estabilidad fisicoquímica. (Pág.38).</p> <p>El grado de enmascaramiento se medirá como:</p> <p>XXXX: Muy bueno            XXX: Bueno            XX: Regular            X: Malo</p> <p>El aspecto como:</p> <p>6-7: Regular            8-9 Bueno            10: Excelente</p>
2	<p>Elección de agente(s) edulcorante (s) y saborizante(s) que mejore(n) las características organolépticas de la suspensión.</p>	<p>Seguir el mismo procedimiento de la etapa 1.</p>	<p>El agente edulcorante se determinará como</p> <p>+++ : Muy dulce            ++ : Poco dulce            + : Nada dulce</p> <p>El saborizante tendrá.</p> <p>***: Sabor fuerte            ** : Sabor ligero            • : Nada de sabor</p> <p>La interpretación de enmascaramiento es la misma que para etapa 1</p>
3	<p>Elegir una mezcla de agentes suspensores que mejoren el volumen de sedimentación y las características organolépticas de la suspensión.</p> <p>Determinar la estabilidad fisicoquímica mediante pruebas de ciclado térmico.</p> <p>Realizar un panel de muestreo con las formulaciones óptimas.</p>	<p>Seguir el mismo procedimiento de las etapas 1.</p> <p>Seguir el indicado en la pág. 38 en el inciso b) de estabilidad fisicoquímica</p> <p>Ver procedimiento en matriz de diseño. (Pág.46).</p>	<p>La interpretación es la misma que para la etapa 1.</p> <p>La indicada en el inciso correspondiente a la estabilidad fisicoquímica.</p> <p>Aspecto y sabor:</p> <p>10: Excelente            9 - Muy buena            8 Buena            6 Regular            5 Mala</p>

ETAPA	OBJETIVO	PROCEDIMIENTO	INTERPRFTACIÓN
4	Optimizar una fórmula a partir de las formulaciones realizadas en la etapa anterior  Realizar un panel de degustación para elegir la formulación con características óptimas.	Seguir para ambos casos el procedimiento indicado en la página 41 en el inciso C: fórmula óptima.	La indicada en el inciso correspondiente a la fórmula óptima. Pág. 41. Aspecto: XXXXX: Excelente XXXX: Muy Bueno XXX: Bueno XX: Regular X: Malo. Sabor: ***Excelente **Muy bueno *Bueno •Malo
5	Hallar un agente que impida la acumulación de la humedad (agente anticompactación)	Realizar pruebas de ciclado térmico ver inciso b.	La indicada en el inciso correspondiente a ciclado térmico.

PROCEDIMIENTO DE MANUFACTURA: Éste se realizó en todas las etapas, excluyendo o incluyendo lo correspondiente a materias primas de a cuerdo a la etapa

- 1.-Sanitizar el área de trabajo con etanol al 70%.
- 2.-Verificar la limpieza del material.
- 3.-Verificar las materias primas a utilizar.
- 4.-Solicitar el Vo.Bo. para verificar lo descrito en el punto anterior.
- 5.-Tamizar por malla # 40 las materias primas a utilizar.
- 6.-Adicionar la cantidad propuesta de excipientes en el orden siguiente en un frasco de plástico, mezclar durante 3 minutos en cada adición por agitación manual.
  - i. Principio activo.
  - ii. Agente suspensor
  - iii. Agentes electrolíticos.
  - iv. Agente edulcorante 1
  - v. Agente edulcorante 2 y/o en caso necesario:
  - vi. Agente edulcorante 3
  - vii. Agente saborizante
  - viii. Agente conservador.
- 7.- Dejar limpia el área de trabajo.
- 8.- Determinar las característica requeridas.

**b) ESTABILIDAD FÍSICOQUÍMICA.**

El ciclado térmico se realizó bajo las siguientes condiciones:

- Tiempo: 24 x 24 horas.
- Periodo: 20 días.
- Para forma farmacéutica sólida realizar a temperatura ambiente y a 45°C.
- Para forma farmacéutica reconstituida hacerlo a 5°C y a 37°C.

**PROCEDIMIENTO.**

- Observar diariamente y registrar los cambios presentados en el producto.

- Evaluar la posible degradación química empleando CCF desarrollada en la etapa de preformulación.
- Seleccionar la formulación más estable de acuerdo a los resultados de evaluación durante el ciclado térmico de las siguientes características:

En forma de polvo	En forma de suspensión
Tamaño de partícula	Sabor
Aspecto	Aspecto
Color	pH
Olor	Velocidad de sedimentación
Sabor	Resuspendibilidad
	Volumen de sedimentación
	Color
	Olor

**CARACTERÍSTICAS A DETERMINAR EN POLVO.**

**PROCEDIMIENTOS.**

**ASPECTO.** Vaciar el contenido de polvo elaborado en los frascos sobre una hoja de papel glassine doblada en forma de charola. Esparcirla sobre la hoja con la ayuda de una espátula. El polvo debe vaciarse con fluidez, debe ser un polvo homogéneo, libre de partículas extrañas.

**COLOR.** Visualizar a simple vista bajo condiciones adecuadas al inicio y durante todo el ciclo, siguiendo el procedimiento anterior. Comparar con el color al inicio.

El polvo debe ser blanco en ambas condiciones.

**OLOR.** Con el mismo método anterior, percibir el olor al inicio del estudio y compararlo con los resultados de todo el ciclado. El olor deberá ser agradable.

**SABOR.** Determinarlo al inicio del estudio y durante todo el ciclo. Probar una pequeña porción del polvo tomado con la punta de los dedos. Realizar comparaciones. El sabor debe ser agradable.

**TAMAÑO DE PARTÍCULA.** Con el procedimiento inicial y a simple vista determinar si existe aumento de tamaño de partículas. No deberá haber crecimiento de partículas.

**CARACTERÍSTICAS A DETERMINAR EN SUSPENSIÓN.**

**PROCEDIMIENTOS.**

**ASPECTO.** Vaciar la suspensión preparada mezclando el contenido (11.5g) de polvo con 50 ml de agua hervida y fría dentro de su contenedor, a probetas limpias y secas y observar inmediatamente bajo condiciones adecuadas de visibilidad. Debe vaciarse con fluidez, ser una suspensión homogénea, libre de grumos y partículas extrañas. Después de 24 horas de reposo debe presentar ligera sedimentación que al agitarse debe resuspenderse. Esta característica deberá permanecer constante durante el ciclado.

**pH.** Se aplicó el método general de análisis farmacopeico MGA 0701, correspondiente a la FEUM 6ª edición. Se utilizó la muestra preparada de la misma forma que la indicada para aspecto. El intervalo de pH fue establecido entre 3 y 5. Estos valores deberán permanecer constantes durante el ciclado.

**VELOCIDAD DE SEDIMENTACIÓN.** Resuspender 11.5 g de la muestra a aprobar en 50 ml de agua hervida y fría en su contenedor. Vaciar el contenido del envase a probetas de 50 mL. Medir la altura del sedimento original. Hacer mediciones del sedimento a los diferentes intervalos de tiempo establecidos. Durante todo el proceso de medición, no mover ni agitar la suspensión. Graficar la altura del sedimento contra el tiempo del período de ciclado. La velocidad de sedimentación deberá ser lenta o no deberá detectarse.

**RESUSPENDIBILIDAD.** Después de medir el volumen de sedimentación, agitar moderadamente en 3 ocasiones dando vueltas a la probeta de cada una de las formulaciones probadas y observar la resuspensión y homogenización. Deberá tener resuspensión buena, lo mismo que homogenización. Esta característica deberá permanecer constante durante el ciclado.

La interpretación de la resuspendibilidad es la siguiente:

**Buena:** La resuspensión y homogenización es muy rápida, la base de la probeta está limpia de sedimento.

**Regular:** La resuspensión es lenta, así como la homogenización, necesita de mayor agitación.

**Difícil:** La resuspensión y homogenización se dificultan, por tanto necesitan agitación vigorosa, y en algunos casos puede haber compactación.

### VOLUMEN DE SEDIMENTACIÓN.

Siguiendo el mismo procedimiento que para la velocidad de sedimentación, medir la altura del sedimento durante 20 días y dividirlo entre la altura del sedimento original. Para calcular el volumen de sedimentación, se emplea la siguiente fórmula:

$$F = V_u / V_o \quad \text{donde}$$

$V_u$  = Volumen final del sedimento.

$V_o$  = Volumen original del sedimento.

Para considerarla como una suspensión muy buena, el volumen de sedimentación deberá ser igual a 1.

Para considerarla como una suspensión buena, el volumen de sedimentación deberá ser cercano a 1. Esta característica deberá permanecer constante durante el ciclado.

**VISCOSIDAD.** Después de realizar los ensayos de velocidad de sedimentación, resuspendibilidad y volumen de sedimentación, observar a simple vista la viscosidad de la suspensión dando giros a la probeta que la contiene. La interpretación de ésta es la siguiente:

**Buena:** La suspensión aparentemente no ofrece nada de resistencia al movimiento de rotación y fluiría fácilmente en el recipiente.

**Regular:** La suspensión ofrece poca resistencia al movimiento de rotación y fluiría regularmente en el recipiente

**Mala:** la suspensión ofrece mucha resistencia al movimiento de rotación de la probeta y no fluiría fácilmente en el recipiente.

Esta característica deberá permanecer constante durante el ciclado.

**COLOR.** Siguiendo el procedimiento realizado para aspecto, determinar a simple vista y bajo condiciones adecuadas de visibilidad el mismo. Determinar la característica inicial y durante el ciclo y comparar. Dependiendo de el sabor elegido, se tendrá un color característico. Esta característica deberá permanecer constante durante el ciclado.

**OLOR.** Siguiendo el procedimiento anterior determinar la característica al inicio y durante el ciclo de prueba. El olor deberá ser agradable.

**SABOR.** Resuspender 11.5 gramos de polvo en 50 ml de agua hervida y fría. Vaciar en dosificadores de 5 ml y degustar, comparar en función de las formulaciones anteriormente preparadas. La interpretación es la misma que para grado de enmascaramiento y sabor (ver pág. 37, etapas 2 y 3). Elaborar un panel de degustación. El sabor deberá ser agradable. Esta característica deberá permanecer constante durante el ciclado.

**Estabilidad.** El seguimiento se realizó por cromatografía en capa fina para verificar dicha estabilidad.

### C) FÓRMULA ÓPTIMA.

Los procedimientos seguidos para conseguir la fórmula óptima son los siguientes:

**DENSIDAD RELATIVA.** MGA 0251 de la FEUM 6ª edición.

**VISCOSIDAD.** MGA 0951 por método III de la FEUM 6ª edición. Aguja número 7.

**CONTENIDO DE AGUA.** MGA 0041 por método Karl-Fisher de la FEUM 6ª edición. El intervalo fue especificado en no mayor de 2.0%.

Realizar la prueba en dos tipos diferentes de envase: envase de polietileno y envase de polietileno tereftalato. La prueba se realizó introduciendo 23g de polvo a cada envase, tapando la boquilla con plástico y ligas. Se mantuvieron durante 15 días a 40° C y 75% de humedad relativa. El muestreo se realizó cada 24 horas realizando la determinación por triplicado.

**ESTABILIDAD.** La estabilidad se determinó realizando el seguimiento por CCF, utilizando el mismo método que durante las pruebas de preformulación.

**pH.** MGA 0701. Se realizó con el mismo procedimiento indicado en la pág. 39. Realizar por triplicado.

**PANEL DE DEGUSTACIÓN.** Se realizó un panel de muestreo con 10 integrantes del laboratorio a los cuales se les dió una muestra del polvo reconstituido en un dosificador de 5 ml. Se pidió a los participantes que probaran la formulación y pusieran en una hoja de papel cuantas cruces le otorgarían a la formulación en función de su gusto como consumidor en cuanto a aspecto y a sabor a la formulación.

Se pidió que calificaran con X, XX o XXX las formulaciones, en base a su gusto en aspecto y sabor como consumidores.

**REOLOGÍA.** Se siguió el mismo procedimiento que la etapa de preformulación.

#### 4. MÉTODO DE ANÁLISIS.

##### 1.-VALIDACIÓN DE MÉTODO ANALÍTICO.

###### PROTOCOLO DE VALIDACIÓN.

###### OBJETIVO.

Validar la metodología analítica por espectrofotometría de ultravioleta para la determinación de naproxeno sódico a una longitud de onda definida para emplearlo como método rutinario de control de calidad durante la elaboración de la forma farmacéutica propuesta y producto terminado.

###### FUNDAMENTO.

El método se fundamenta en la capacidad que tiene la molécula de naproxeno sódico de proporcionar respuesta a la incidencia de la luz cuando se encuentra en solución, utilizando como disolvente hidróxido de sodio 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 para el que se propone.

##### MÉTODO PROPUESTO

###### Preparación de la solución de referencia.

- Transferir 25 mg de naproxeno sódico sustancia de referencia, a un matraz volumétrico de 100 ml, adicionar 50 ml de NaOH 0.1 N, sonicar durante 3 minutos, enfriar. aforar con el mismo disolvente. Tomar una alícuota de 5ml y transferirla a un matraz volumétrico de 50ml, llevar al aforo con el disolvente.

###### Preparación de la solución de la muestra problema.

- Transferir el polvo equivalente a 25 mg de principio activo a un matraz aforado de 100 ml, adicionar NaOH 0.1N hasta la mitad, sonicar durante 5 minutos, enfriar. Aforar con el mismo disolvente, filtrar, desechar los primeros 15 ml del filtrado tomar una alícuota de 5 ml y transferirla a un matraz aforado de 50 ml, llevar al aforo con el mismo disolvente.

###### PROCEDIMIENTO.

- Determinar las absorbancias de la solución de referencia y de la solución de la muestra problema a 262 nm en un espectrofotómetro adecuado, utilizando como blanco una solución de NaOH 0.1N.

###### PREPARACIÓN DEL PLACEBO.

- Identificar y pesar todas las materias primas.
- Tamizar por malla # 40 los excipientes.
- Adicionar en un frasco los excipientes en el siguiente orden, agitando durante 2 minutos después de cada adición:
  - a) Agente suspensor.
  - b) Agente viscosante.
  - c) Electrolito 1
  - d) Electrolito 2
  - e) Edulcorante 1
  - f) Sabor
  - g) Conservador
  - h) Edulcorante 2
  - i) Agente antihumedad.

## ENSAYOS DE VALIDACIÓN.

## Linealidad del sistema.

Construir una curva de calibración (respuesta del instrumento vs cantidad adicionada de la sustancia de referencia), empleando al menos 5 diluciones para 5 concentraciones preparadas a partir de una misma solución patrón. Cada alícuota se afora a 50 ml con solución de NaOH 0.1N

NIVEL %	VOLUMEN ALÍCUOTA ml	CONCENTRACIÓN $\mu\text{g} / \text{ml}$	RÉPLICAS
40	2	10	3
60	3	15	3
80	4	20	3
100	5	25	6
120	6	30	3
140	7	35	3

## Preparación de la solución patrón.

Transferir 25 mg de la sustancia de referencia de naproxeno sódico y transferir a un matraz aforado de 100 ml, disolver con la solución 0.1 N de NaOH, agitar y aforar con el mismo disolvente.

## Precisión del sistema.

Este parámetro considera sólo la contribución del error atribuido al sistema de operación o medición. Se puede determinar tomando en consideración el análisis al 100 % realizado en la linealidad del sistema.

Procedimiento. Hacer un barrido espectrofotométrico de 310 a 250 nm y determinar las absorbancias de las muestras en el máximo de absorbancia de 262 nm tomando como blanco de ajuste el disolvente NaOH 0.1N. Registrar los resultados y calcular.

Para linealidad del sistema:  $r$ ,  $r^2$ .

— Para precisión del sistema: Tomar los resultados obtenidos con el nivel 100% y calcular los valores  $X$  y C.V., éste deberá ser menor de 1.5 %.

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

Pesar 207 mg del placebo y transferir a un matraz volumétrico de 100 ml, para cada vez adicionar la cantidad especificada de naproxeno sódico de acuerdo a la tabla siguiente, proceder como indica el método de análisis.

NIVEL %	NAPROXENO SÓDICO ADICIONADO mg	PLACEBO mg	CONCENTRACIÓN $\mu\text{g}/\text{ml}$
60	15.0	207	15
80	20.0	207	20
90	22.5	207	22.5
100	25.0	207	25
110	27.5	207	27.5
120	30.0	207	30

Realizar cada pesada y análisis por sextuplicado. Calcular los mg recuperados, mg, m, b, r y  $r^2$ .

Exactitud y repetibilidad al 100%.

Para evaluar la exactitud en todo el intervalo lineal, determinar el porcentaje recuperado y calcular el C.V.T.

Especificidad del método.

Determinar el % de respuesta del placebo sin principio activo contra la sustancia de referencia al 100%.

Reproducibilidad del método.

Realizar el análisis del placebo adicionado al 100% con 2 analistas, en dos días diferentes, por triplicado. Calcular los % recuperados. Calcular el coeficiente de variación y realizar el análisis de varianza.

Tabla de ANADEVa para la reproducibilidad del método

Fuente de variación	Grados de libertad	Suma de cuadrados	Cuadrado	F calculada	F tablas
Analista	a-1	SCa	CMa=CMa/gla	Fa= Cma/CMd	18.51
Día	(d-1) a	SCd	CMd=SCd/gld	Fd= CMd/CMe	4.46
Error	(r-1) ad	SCE	CMe=SCE/gle	-	
Total	adr-1	SCt	-	-	

Interpretación:

Si  $F_a < F(gla, gld, 0.05)$ : el método analítico es reproducible por los analistas.

Si  $F_d < F(gld, gle, 0.05)$ : el método analítico es reproducible en distintos días por un mismo analista.

La desviación estándar relativa (coeficiente de variación) de las muestras debe ser  $< 3.0\%$ .

## CRITERIOS GENERALES DE ACEPTACIÓN DEL MÉTODO

DETERMINACIÓN	CRITERIOS DE EVALUACIÓN/ ACEPTACIÓN									
LINEARIDAD DEL SISTEMA	$r > 0.99$ ; $r^2 > 0.98$ ; C.V. < 2.0 %									
PRECISIÓN DEL SISTEMA	C.V. < 2.0%									
LINEARIDAD DEL MÉTODO	b=cero I.C.b superior incluyen el 0; m=1 I.C.m superior o inferior incluyen el 1, $r > 0.99$ ; $r^2 > 0.98$ , % recuperado: debe localizarse el 100%(98.0-102.0%) Para el coeficiente de variación: C.V. Método: Espectrofotométrico 3.0%									
EXACTITUD DEL MÉTODO Y REPETIBILIDAD	% Recuperado: 99.0 al 102.0 % El C.V. < 3.0%									
PRECISIÓN (Reproducibilidad)	C.V. <sub>total</sub> < 3.0% Análisis de varianza ANADEVA: No existe efecto del analista o del día en la valoración.									
ESPECIFICIDAD	<table border="1"> <thead> <tr> <th>Producto</th> <th>Interferencia del placebo</th> <th>Interferencia de productos de degradación</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Suspensiones</td> <td>&lt; 2.0%</td> <td>&lt; 2.0%</td> </tr> <tr> <td>Sólidos</td> <td>Sin interferencia</td> <td>&lt; 2.0%</td> </tr> </tbody> </table>	Producto	Interferencia del placebo	Interferencia de productos de degradación	Suspensiones	< 2.0%	< 2.0%	Sólidos	Sin interferencia	< 2.0%
Producto	Interferencia del placebo	Interferencia de productos de degradación								
Suspensiones	< 2.0%	< 2.0%								
Sólidos	Sin interferencia	< 2.0%								

CAPÍTULO 4.  
V. MATRICES DE DISEÑO.

MATRIZ DE DISEÑO 1.

ETAPA 1. Elección de agentes suspensores y electrolitos.

MEZCLA DE AGENTES	AGENTE SUSPENSOR																		
	Concen tración	1			2			3			4			5			6		
	%	0.1	0.5	1.0	0.1	0.5	1.0	0.1	1.5	1.0	0.1	0.5	1.0	0.1	1.5	1.0	0.1	0.5	1.0
ELECTRO- LITOS 1 Y 2	0.5	A	B	C	R	S	T	J	K	L	A	B	C	R	S	T	J	K	L
	1.0	D	E	F	U	V	W	M	N	Ñ	D	E	F	U	V	W	M	N	Ñ
	2.0	G	H	I	X	Y	Z	O	P	Q	G	H	I	X	Y	Z	O	P	Q
ELECTRO- LITOS 1 Y 3	0.5	J	K	L	A	B	C	R	S	T	J	K	L	A	B	C	R	S	T
	1.0	M	N	Ñ	D	E	F	U	V	W	M	N	Ñ	D	E	F	U	V	W
	2.0	O	P	Q	G	H	I	X	Y	Z	O	P	Q	G	H	I	X	Y	Z

De las 108 combinaciones posibles únicamente se realizaron las fórmulas sombreadas. Estas combinaciones se muestran en la siguiente matriz.

MEZCLA DE AGENTES	AGENTE SUSPENSOR						
	Concentración	1	2	3	4	5	6
	%	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1
ELECTROLITOS 1 Y 2	0.5	1	2	3	4	5	6
ELECTROLITOS 1 Y 3	0.5	7	8	9	10	11	12

MATRIZ DE DISEÑO 2

ETAPA 2. Elección de agente edulcorante.

EDULCORANTE	AGENTE SUSPENSOR							
	No.	%	4		5		6	
			0.5	1.0	0.5	1.0	0.5	1.0
	3	0.2	I	II	III	IV	V	VI
0.5		VII	VIII	IX	X	XI	XII	
5	0.2	XIII	XIV	XV	XVI	XVII	XVIII	
	0.5	XIX	XX	XXI	XXII	XXIII	XXIV	

De las 23 combinaciones posibles se realizaron 6 fórmulas las cuales se numeran a continuación a efectos de orden.

EDULCORANTE	No.	AGENTE SUSPENSOR			
		%	4	5	6
			0.5	0.5	0.5
		0.5	13	14	15
0.5	16	17	18		

MATRIZ DE DISEÑO 3.

ETAPA 2. Elección del agente saborizante.

		AGENTES SUSPENSORES			
		4		6	
		0.5	1.0	0.5	1.0
		SABORIZANTE		SABORIZANTE	
		1	2	1	2
	%	0.1	1.0	0.1	1.0
EDULCORANTE 2	0.2	A	B	C	D
	0.5	E	F	G	H

De las 8 formulaciones posibles se realizaron las correspondientes a las letras A, B, C,D,E y H, las cuales por orden se numeraron como, 19, 21 22,23,20 y 24 respectivamente.

MATRIZ DE DISEÑO 4.

ETAPA 3. Mezcla de agentes suspensores.

AGENTE SUSPENSOR	CONCENTRACIÓN	AGENTE SUSPENSOR 4	
5	%	0.5	1.0
	0.5	I	J
	1.0	K	L
6	0.5	M	N
	1.0	N	O

AGENTE SUSPENSOR	CONCENTRACIÓN	AGENTE SUSPENSOR 4
	%	0.5
5	0.5	25
6	0.5	26

MATRIZ DE DISEÑO 5.

ETAPA 4. Mezcla de agentes suspensores y electrolitos.

AGENTES	Concentración	AGENTES SUSPENSORES 4 Y 6		
ELECTROLITOS 1 Y 2	%	0.1	0.5	1.0
	0.5	A	B	C
	1.0	D	F	G
	2.0	H	I	J

De las 9 combinaciones posibles se realizó la correspondiente a la letra B, la cual se numera como fórmula 27.

MATRIZ DE DISEÑO 6.

ETAPA 5. Adición de un agente anticompactación.

AGENTE	Concentración	AGENTES SUSPENSORES 4 Y 6		
ANTICOMPACTACIÓN 2	%	0.1	0.5	1.0
	0.2	J	K	L
	0.5	M	N	Ñ

De las 6 formulaciones posibles se realizó la correspondiente a la letra K, la cual se numeró como 28.

## CAPÍTULO 5.

## VI. RESULTADOS

## A) CARACTERIZACIÓN DEL PRINCIPIO ACTIVO.

## RESULTADOS DEL ANÁLISIS DE LA MATERIA PRIMA.

## NAPROXENO SÓDICO

REFERENCIA. FEUM 6ª EDICIÓN.

DETERMINACIÓN	ESPECIFICACIÓN	RESULTADO
Descripción	Polvo cristalino blanco	Cumple
Solubilidad	Soluble en agua y en metanol, poco soluble en alcohol, muy ligeramente soluble en acetona, insoluble en tolueno y cloroformo	Cumple
Pérdida por secado	No más de 1.0%	0.33% Cumple
Punto de fusión	Cerca de 255°C	255-258°C Cumple
Valoración	Contiene no menos del 98.0% y no más de 102.0%	99.7% Cumple
Espectro de absorción U.V	Las absorvidades calculadas en base seca, utilizando una solución 1:40000 de metanol a la longitud de onda de máxima absorbancia de 272 nm, no difieren en más del 3 por ciento.	1.7 % Cumple
Rotación óptica	Entre -15.3° y -17.0°	-15.3° Cumple
Metales Pesados	No más de 20 ppm	Cumple
Pureza cromatográfica	Rf de la mancha principal, corresponde con la de la solución de referencia	Mancha Principal Rf 0.613 Mancha Referencia Rf= 0.613 Cumple
Naproxeno libre	No más de 2.2 ml son consumidos (1.0%)	0.55ml (0.25%) Cumple.

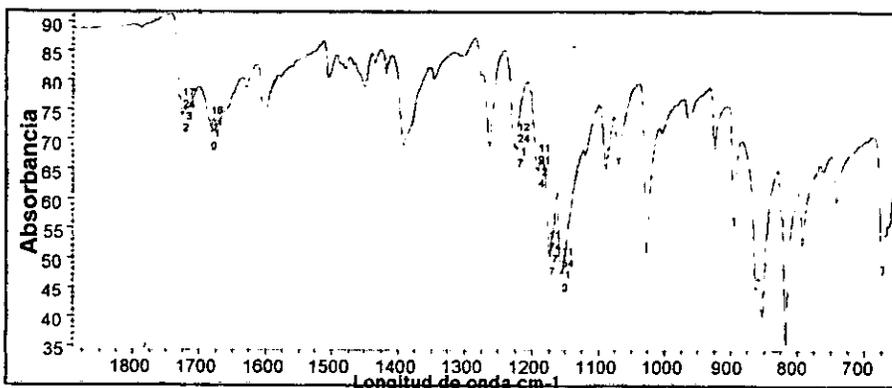
**B) ENSAYOS DE IDENTIDAD.**

**ESPECTROSCOPIA INFRARROJA**

El espectro de infrarrojo del principio activo en pastilla de bromuro de potasio presenta picos en las siguientes longitudes de onda características:

ASIGNACIÓN	LONGITUD DE ONDA $\text{cm}^{-1}$
Sustitución para	1155, 1174
Eter metálico aromático	1223, 1190, 1260,
Dobles ligaduras aromáticas	1600-1625
Grupo carbonilo (carboxilato)	1724, 1681

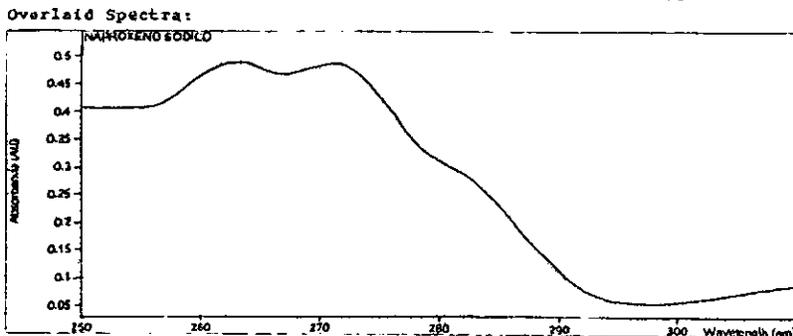
**ESPECTRO 1** Espectro de infrarrojo del Naproxeno Sódico determinado de manera directa en forma de pastilla.



**ESPECTROSCOPIA ULTRAVIOLETA.**

El espectro de absorción ultravioleta muestra dos máximos de absorción  $\lambda_{\text{max}}=262\text{nm}$  y  $\lambda_{\text{max}}= 272 \text{ nm}$ . La lectura se realizó a la primera longitud de onda con las concentraciones propuestas.

**ESPECTRO DE ABSORCIÓN DEL PRINCIPIO ACTIVO EN UNA SOLUCIÓN DE MeOH**

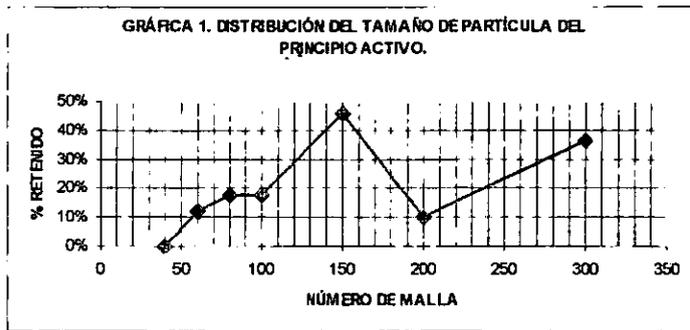


NOMBRE NAPROXENO SÓDICO

Abs<262nm> 0.49194

DETERMINACIÓN DE LAS CARACTERÍSTICAS REOLÓGICAS.

DETERMINACIÓN	RESULTADO			
	1	2	3	PROMEDIO
DENSIDAD APARENTE	0.661 g/ml	0.658 g/ml	0.628 g/ml	0.649 g/ml
DENSIDAD COMPACTADA	0.767 g/ml	0.722 g/ml	0.709 g/ml	0.732 g/ml
% DE COMPRESIBILIDAD	13.82%	8.86%	11.42%	11.36%
VELOCIDAD DE FLUJO	7.14 g/seg.	7.14 g/seg	8 g/seg	7.43 g/seg
ÁNGULO DE REPOSO	39.5°	38.8°	36.3°	38.2°



C) ESTUDIOS DE PREFORMULACIÓN.

ESTABILIDAD EN ESTADO SÓLIDO.

Sistema acetato de etilo:cloroformo:ácido acético 50:2:0.5.

En los casos en que se informa estabilidad química (-), aparecen además de la mancha principal, otras manchas en la zona de corrimiento del problema.

TIEMPO EN DÍAS	CONDICIÓN						
	Rf	Luz solar		Rf	65 °C		Estándar Rf
		Estabilidad			Estabilidad		
		Física	Química		Física	Química	
3	0.83	+	+	0.83	+	+	0.81
6	0.80	-	+	0.80	+	+	0.79
9	0.80	-	+	0.80	+	+	0.80
12	0.83	-	+	0.83	+	+	0.82
15	0.83	-	+	0.83	+	+	0.82
18	0.82	-	+	0.82	+	+	0.80
21	0.80	-	+	0.80	+	+	0.81
24	0.85	-	+	0.85	+	+	0.82
27	0.85	-	-	0.85	+	+	0.82
30	0.80	-	-	0.80	+	+	0.81
33	0.82	-	-	0.82	+	+	0.82
36	0.81	-	-	0.81	+	+	0.82

# RESULTADOS

# CAPÍTULO 5

## ESTABILIDAD DEL PRINCIPIO ACTIVO

Sistema acetato de etilo: cloroformo: ácido acético 50:2:0.5.

TIEMPO EN DÍAS	CON DICIÓ N																	
	NaOH 6N			HCL 6N			H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> 35%											
	Rf	F	Q	Rf	F	Q	Mancha 1			Mancha 2			Mancha 3			Mancha 4		
							Rf	F	Q	Rf	F	Q	Rf	F	Q	Rf	F	Q
3	0.83	-	+	0.83	-	+	0.89	-	-	0.87	-	-	0.82	-	-	S	-	-
6	0.80	-	+	0.81	-	+	0.90	-	-	0.89	-	-	0.80	-	-	S	-	-
9	0.83	-	+	0.84	-	+	0.87	-	-	0.88	-	-	0.84	-	-	0.05	-	-
12	0.82	-	+	0.82	-	+	0.86	-	-	0.87	-	-	0.82	-	-	0.06	-	-
15	0.82	-	+	0.82	-	+	0.90	-	-	0.88	-	-	0.82	-	-	0.06	-	-
18	0.82	-	+	0.82	-	+	0.88	-	-	0.87	-	-	0.82	-	-	0.06	-	-
21	0.80	-	+	0.80	-	+	0.88	-	-	0.87	-	-	0.80	-	-	0.06	-	-
24	0.80	-	+	0.80	-	+	0.89	-	-	0.87	-	-	0.80	-	-	0.06	-	-
27	0.84	-	+	0.84	-	+	0.90	-	-	0.86	-	-	0.84	-	-	0.06	-	-
30	0.80	-	+	0.80	-	+	0.87	-	-	0.87	-	-	0.80	-	-	0.06	-	-
33	0.81	-	+	0.81	-	+	0.90	-	-	0.87	-	-	0.81	-	-	0.06	-	-
36	0.82	-	+	0.82	-	+	0.89	-	-	0.86	-	-	0.82	-	-	0.06	-	-

Interpretación de estabilidad :

F=Física Q=Química

COMPATIBILIDAD CON EXCIPIENTES.

Sistema acetato de etilo: cloroformo: ácido acético 50:2:0.5.

TIEMPO EN DÍAS	AGENTE SUSPENSOR												Estándar Rf
	AGENTE 1			AGENTE 2			AGENTE 3			AGENTE 4			
	ESTABILIDAD			ESTABILIDAD			ESTABILIDAD			ESTABILIDAD			
	Rf	F	Q	Rf	F	Q	Rf	F	Q	Rf	F	Q	
2	0.83	+	+	0.82	-	+	0.83	+	+	0.83	+	+	0.83
4	0.83	+	+	0.82	-	+	0.83	+	+	0.85	+	+	0.85
6	0.85	+	+	0.85	-	+	0.85	+	+	0.83	+	+	0.83
8	0.81	+	+	0.85	-	+	0.84	+	+	0.81	+	+	0.81
10	0.81	+	+	0.84	-	+	0.81	+	+	0.83	+	+	0.83
12	0.83	+	+	0.81	-	+	0.86	+	+	0.83	+	+	0.83
14	0.80	+	+	0.86	-	+	0.80	+	+	0.80	+	+	0.83
16	0.80	+	+	0.84	-	+	0.84	+	+	0.80	+	+	0.80
18	0.84	+	+	0.83	-	+	0.83	+	+	0.84	+	+	0.84
20	0.83	+	+	0.83	-	+	0.85	+	+	0.83	+	+	0.83

INTERPRETACIÓN :

COMPATIBILIDAD

F= FÍSICA Q=QUÍMICA

COMPATIBILIDAD CON EXCIPIENTES (CONTINUACIÓN)

Sistema acetato de etilo: cloroformo: ácido acético 50:2:0.5.

TIEMPO EN DÍAS	AGENTE SUSPENSOR						AGENTE ANTICOMPACTACIÓN						Estándar Rf
	AGENTE 5			AGENTE 6			AGENTE 1			AGENTE 2			
	ESTABILIDAD			ESTABILIDAD			ESTABILIDAD			ESTABILIDAD			
	Rf	F	Q	Rf	F	Q	Rf	F	Q	Rf	F	Q	
2	0.83	+	+	0.83	+	+	0.83	+	+	0.83	-	+	0.83
4	0.85	+	+	0.85	+	+	0.85	+	+	0.85	-	+	0.85
6	0.83	+	+	0.83	+	+	0.83	+	+	0.83	-	+	0.83
8	0.81	+	+	0.81	+	+	0.81	+	+	0.81	-	+	0.81
10	0.86	+	+	0.86	+	+	0.86	+	+	0.86	-	+	0.86
12	0.83	-	+	0.83	+	+	0.83	+	+	0.83	-	+	0.83
14	0.80	-	+	0.80	+	+	0.80	+	+	0.80	-	+	0.80
16	0.84	-	+	0.84	+	+	0.84	+	+	0.84	-	+	0.84
18	0.83	-	+	0.83	+	+	0.83	+	+	0.83	-	+	0.83
20	0.83	-	+	0.83	+	+	0.83	+	+	0.83	-	+	0.83

INTERPRETACIÓN :

COMPATIBILIDAD

F= FÍSICA Q=QUÍMICA

COMPATIBILIDAD CON EXCIPIENTES (CONTINUACIÓN)

TIEMPO EN DÍAS	AGENTES ELECTROLÍTICOS									Estándar
	1			2			3			
	Rf	F	Q	Rf	F	Q	Rf	F	Q	
2	0.82	+	+	0.83	+	+	0.82	+	+	0.83
4	0.86	+	+	0.85	+	+	0.85	+	+	0.85
6	0.82	+	+	0.84	+	+	0.83	+	+	0.84
8	0.81	+	+	0.81	+	+	0.81	+	+	0.81
10	0.86	+	+	0.86	+	+	0.86	+	+	0.81
12	0.83	+	+	0.83	+	+	0.83	+	+	0.83
14	0.80	+	+	0.80	+	+	0.80	+	+	0.80
16	0.84	+	+	0.84	+	+	0.84	+	+	0.84
18	0.82	+	+	0.83	+	+	0.83	+	+	0.83
20	0.82	+	+	0.83	+	+	0.83	+	+	0.83

INTERPRETACIÓN :  
 COMPATIBILIDAD  
 F= FÍSICA Q=QUÍMICA

COMPATIBILIDAD CON EXCIPIENTES (CONTINUACIÓN)

TIEMPO EN DÍAS	AGENTE CONSERVADOR									Estándar
	1			2			3			
	Rf	F	Q	Rf	F	Q	Rf	F	Q	
2	0.83	+	+	0.83	-	+	0.82	+	+	0.83
4	0.84	+	+	0.87	-	+	0.86	+	+	0.85
6	0.81	+	+	0.85	-	+	0.82	+	+	0.84
8	0.81	+	+	0.81	-	+	0.81	+	+	0.81
10	0.85	+	+	0.86	-	+	0.86	+	+	0.81
12	0.82	+	+	0.80	-	+	0.80	+	+	0.83
14	0.80	+	+	0.80	-	+	0.80	+	+	0.80
16	0.84	+	+	0.84	-	+	0.84	+	+	0.84
18	0.83	+	+	0.83	-	+	0.83	+	+	0.83
20	0.83	+	+	0.83	-	+	0.83	+	+	0.83

TIEMPO EN DÍAS	AGENTES EDULCORANTES												Estándar
	AGENTE 1			AGENTE 2			AGENTE 3			AGENTE 4			
	Rf	F	Q	Rf	F	Q	Rf	F	Q	Rf	F	Q	
2	0.83	+	+	0.82	+	+	0.83	+	+	0.83	+	+	0.83
4	0.85	+	+	0.85	+	+	0.82	+	+	0.82	+	+	0.85
6	0.85	+	+	0.81	+	+	0.85	+	+	0.85	+	+	0.84
8	0.82	+	+	0.80	+	+	0.83	+	+	0.83	+	+	0.81
10	0.82	+	+	0.84	+	+	0.82	+	+	0.82	+	+	0.81
12	0.84	+	+	0.82	-	+	0.84	+	+	0.84	+	+	0.83
14	0.81	+	+	0.82	-	+	0.81	+	+	0.81	+	+	0.80
16	0.80	+	+	0.80	-	+	0.80	+	+	0.80	+	+	0.83
18	0.83	+	+	0.82	-	+	0.83	+	+	0.83	+	+	0.83

COMPATIBILIDAD CON EXCIPIENTES (CONTINUACIÓN)

TIEMPO EN DÍAS	AGENTES SABORIZANTES												
	AGENTE 1			AGENTE 2			AGENTE 3			AGENTE 4			Estándar
	Rf	F	Q	Rf	F	Q	Rf	F	Q	Rf	F	Q	Rf
2	0.83	+	+	0.83	+	+	0.83	+	+	0.83	-	+	0.83
4	0.85	+	+	0.85	+	+	0.82	-	+	0.82	-	+	0.85
6	0.85	+	+	0.81	+	+	0.85	-	+	0.85	-	+	0.84
8	0.82	+	+	0.80	+	+	0.83	-	+	0.83	-	+	0.81
10	0.82	+	+	0.84	+	+	0.82	-	+	0.82	-	+	0.81
12	0.84	+	+	0.82	+	+	0.84	-	+	0.84	-	+	0.83
14	0.81	+	+	0.82	+	+	0.81	-	+	0.81	-	+	0.80
16	0.80	+	+	0.80	+	+	0.80	-	+	0.80	-	+	0.83
18	0.83	+	+	0.82	+	+	0.83	-	+	0.83	-	+	0.83
20	0.83	+	+	0.83	+	+	0.83	-	+	0.83	-	+	0.83

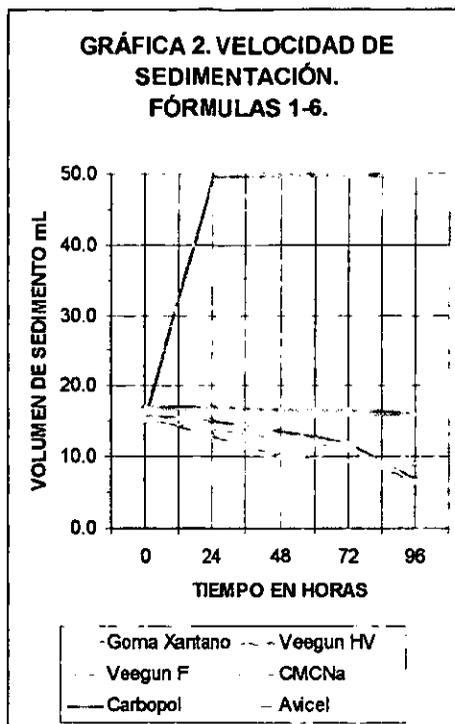
INTERPRETACIÓN:  
 COMPATIBILIDAD  
 F= FÍSICA Q=QUÍMICA

D) ESTUDIOS DE FORMULACIÓN, EVALUACIONES FÍSICOQUÍMICAS Y EVALUACIONES ORGANOLÉPTICAS.

ETAPA 1. RESULTADOS DE LAS CARACTERÍSTICAS FÍSICAS DEL POLVO RECONSTITUIDO.

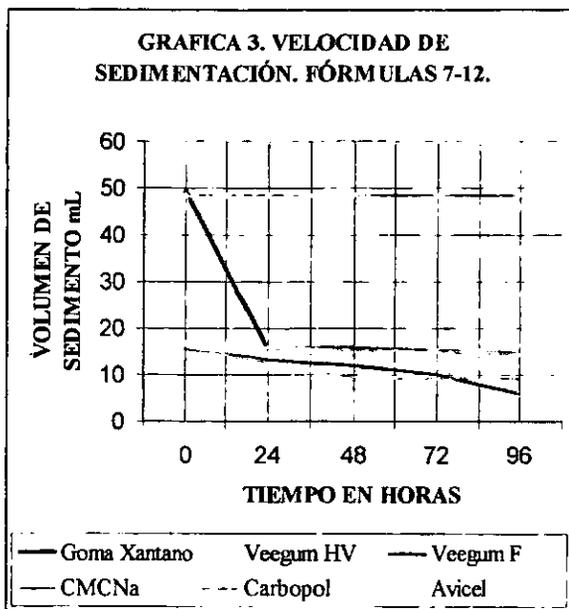
CON FORMULACIÓN A LA MÍNIMA CONCENTRACIÓN DE AGENTE SUSPENSOR Y DE LA MEZCLA DE AGENTES ELECTROLITOS 1-2 y 1-3. (FIGURAS 2 Y 3).

FÓRMULA No.	AGENTE SUSPENSOR	TIEMPO DE ESTUDIO									
		0 HORAS		24 HORAS		48 HORAS		72 HORAS		98 HORAS	
		Vol. Final	Vol. Sed.	Vol. Final	Vol. Sed.	Vol. Final	Vol. Sed.	Vol. Final	Vol. Sed.	Vol. Final	Vol. Sed.
1	1	17.0	0.33	17.0	0.33	16.5	0.32	16.5	0.32	16.0	0.32
2	2	16.0	0.32	15.0	0.30	13.5	0.27	12.0	0.24	7.0	0.14
3	3	15.0	0.50	14.0	0.28	12.5	0.25	11.0	0.22	6.5	0.13
4	4	16.0	0.34	13.0	0.26	10.0	0.20	9.5	0.19	9.0	0.18
5	5	15.0	0.99	49.5	0.99	49.5	0.99	49.5	0.99	49.5	0.99
6	6	17.0	0.33	16.5	0.33	16.0	0.32	16.0	0.32	16.0	0.32
7	1	49.5	0.30	15.5	0.30	15.5	0.30	15.0	0.30	14.5	0.29
8	2	16.5	0.30	14.0	0.28	12.5	0.25	11.5	0.23	5.5	0.11
9	3	15.5	0.29	13.0	0.26	12.0	0.24	10.0	0.20	6.0	0.12
10	4	16.0	0.32	12.5	0.25	9.5	0.19	9.0	0.18	9.0	0.18
11	5	48.5	0.97	48.5	0.97	48.5	0.97	48.5	0.97	48.5	0.97
12	6	16.0	0.32	16.0	0.32	15.0	0.30	15.0	0.30	14.5	0.29



RESULTADOS DE LAS CARACTERÍSTICAS FÍSICOQUÍMICAS INICIALES.

FÓRMULA	VISCOSIDAD	REDISPERSABILIDAD	ASPECTO	ENMASCARAMIENTO
1	Buena	Buena	7	XX
2	Regular	Regular	7	X
3	Regular	Regular	6	X
4	Buena	Buena	8	XX
5	Buena	Buena	8	X
6	Buena	Buena	9	XX
7	Buena	Buena	6	XX
8	Regular	Buena	6	X
9	Regular	Regular	5	X
10	Regular	Regular	7	XX
11	Buena	Buena	7	X
12	Buena	Buena	7	XX



**ETAPA 2. ELECCIÓN DE UN AGENTE SABORIZANTE Y EDULCORANTE**

EDULCORANTE	AGENTE SUSPENSOR					
	4		5		6	
FÓRMULA	13		14		15	
CARACTERÍSTICA	SABOR	ENMASC.	SABOR	ENMASC.	SABOR	ENMASC.
1	+++	XX	+++	X	+++	XX
FÓRMULA	16		17		18	
CARACTERÍSTICA	SABOR	ENMASC.	SABOR	ENMASC.	SABOR	ENMASC.
2	++	XX	++	X	++	XX
SABORIZANTE	4		5		6	
FÓRMULA	19		20		21	
CARACTERÍSTICA	SABOR	ENMASC.	SABOR	ENMASC.	SABOR	ENMASC.
1	+++	XX	+++	X	+++	XX
FÓRMULA	22		23		24	
CARACTERÍSTICA	SABOR	ENMASC.	SABOR	ENMASC.	SABOR	ENMASC.
2	+++	XX	+++	X	+++	XX

**ETAPA 3. MEZCLA DE AGENTES SUSPENSORES 4 Y 5.**

**FÓRMULA 25. A LA CONCENTRACIÓN MEDIA DE SUSPENSORES. MÍNIMA DE MEZCLA DE AGENTES ELECTROLÍTICOS 1 Y 2. MÁXIMA DE EDULCORANTE 1, EDULCORANTE 3 Y DE SABORIZANTE 2.**

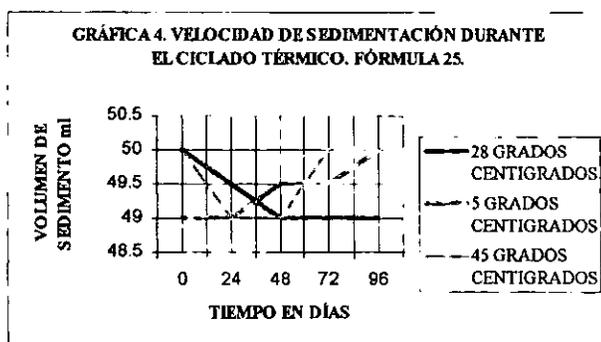
**CICLADO EN POLVO.**

Cumple con aspecto, color, y olor a lo largo del ciclo. El sabor es agradable durante los primeros 3 días, posteriormente es desagradable.

**CICLADO EN SUSPENSIÓN.**

La viscosidad fue buena en todo el ciclo, el color es blanco igual que al inicio y el olor agradable en todo el periodo. En aspecto no cumple.

Condición °C	Volumen Final mL	Factor	Redispersabilidad	pH	Sabor y Enmascaramiento
Ambiente	50	1.00	No necesaria	5.50	+++ XXX
45	50	1.00	No necesaria	5.53	+++ XXX
5	49	0.98	Fácil	5.52	+++ XXX
Ambiente	49.5	0.99	Fácil	5.50	+++ X
45	49	0.98	Fácil	5.49	+++ XX
5	49	0.98	Fácil	5.49	+++ XXX
Ambiente	49	0.98	Fácil	5.47	+++ XX
45	49	0.98	Fácil	5.48	+++ XX
5	49.5	0.99	Fácil	5.47	+++ XX
Ambiente	49	0.98	Fácil	5.47	+++ X
45	50	1.00	No necesaria	5.48	+++ X
5	49.5	0.99	Fácil	5.49	+++ XX
Ambiente	49	0.98	Fácil	5.47	+++ X
45	50	1.00	No necesaria	5.47	+++ XX
5	50	1.00	No necesaria	5.47	+++ X



FÓRMULA 26. CONCENTRACIÓN MEDIA DE AGENTE SUSPENSORES. MÍNIMA DE MEZCLA DE AGENTES ELECTROLÍTICOS 1 Y 2 . MÁXIMA DE EDULCORANTE 1, EDULCORANTE 3 Y DE SABORIZANTE 2.

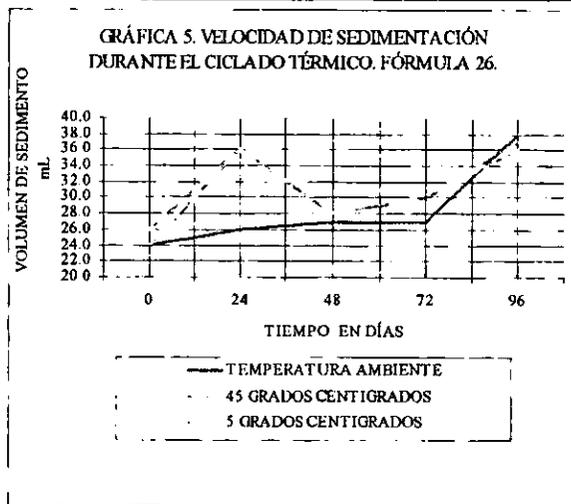
CICLADO EN POLVO.

Las características de aspecto y color se cumplen con lo propuesto. El sabor es agradable y el olor también. Éstas se mantienen durante los 15 días de estudio.

CICLADO EN SUSPENSIÓN.

La viscosidad fue regular en todo el ciclo, la Redispersabilidad fue fácil, el color es blanco igual que al inicio y el olor agradable en todo el periodo. El aspecto cumple con las características planteadas.

Condición °C	Volumen Final mL	Factor	pH	Sabor y Enmascaramiento
28	24	0.48	5.50	+++ XX
45	24	0.48	5.52	+++ XX
5	26	0.52	5.49	+++ XXX
29	26	0.52	5.49	+++ XX
45	36	0.72	5.50	+++ XX
5	36	0.72	5.49	+++ XXX
27	27	0.54	5.53	+++ XX
45	28	0.56	5.48	+++ XX
5	28	0.56	5.49	+++ XXX
27	27	0.54	5.51	+++ XX
45	30	0.61	5.52	+++ XX
5	30	0.61	5.50	+++ XXX
28	38	0.76	5.49	+++ XX
45	36	0.72	5.48	+++ XX
5	37	0.74	5.49	+++ XXX



RESULTADOS DE EL PANEL DE MUESTREO A LAS FORMULACIONES 25 y 26.

ASPECTO													
Integrante	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	TOTAL	PROMEDIO	
Fórmula	RESULTADO												
25	5	6	4	5	7	4	8	8	5	6	58	5.8	
26	9	10	8	8	7	8	8	8	9	9	84	8.4	
SABOR													
Integrante	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	TOTAL	PROMEDIO	
Fórmula	RESULTADO												
25	6	7	7	6	6	5	6	8	7	7	65	6.5	
26	7	7	9	8	8	9	7	8	8	9	81	8.1	

**CLAVE ASPECTO**

- 10- Excelente
- 9-8-Buena
- 7-6-Regular
- 5-4-Malo

**CLAVE SABOR**

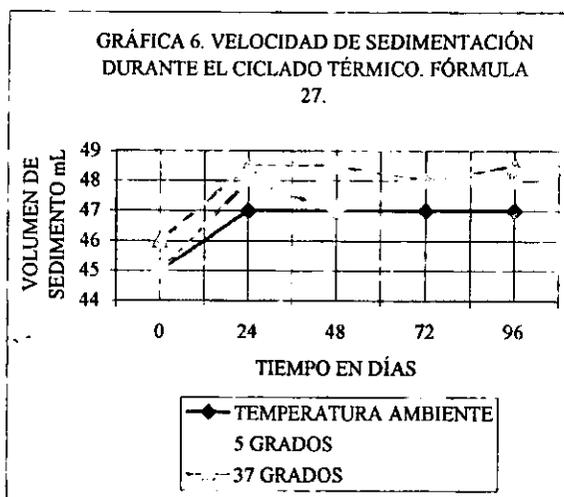
- 10-Esquisito
- 9-8- Agradable
- 7-6-Desagradable
- 5-4-Muy desagradable

**ETAPA 4. MEZCLA DE AGENTES SUSPENSORES Y ELECTROLITOS.**

FÓRMULAS A LA CONCENTRACIÓN MEDIA DE AGENTES SUSPENSORES Y EDULCORANTE 3 Y CONCENTRACIÓN ALTA DE EDULCORANTE 1, SABOR 2 Y ELECTROLITOS.

FÓRMULA 27. CICLADO EN POLVO. Se conservan las características de sabor, olor, color, redispersabilidad y viscosidad, al adicionar el agente, y permanece durante los 15 días del ciclado.

Condición °C	Volumen Final mL	Factor	pH	Sabor y Enmascaramiento
5	46	0.92	3.22	+++ XXX
45	45	0.90	3.20	+++ XXX
Ambiente	45	0.90	3.21	+++ XXX
5	48.5	0.97	3.23	+++ XXX
45	48	0.96	3.20	+++ XXX
Ambiente	47	0.94	3.20	+++ XXX
5	48.5	0.97	3.21	+++ XXX
45	47	0.94	3.22	+++ XXX
Ambiente	47	0.94	3.23	+++ XXX
5	48	0.96	3.21	+++ XXX
45	48	0.96	3.22	+++ XXX
Ambiente	47	0.94	3.23	+++ XXX
5	48.5	0.97	3.20	+++ XXX
45	48	0.96	3.20	+++ XXX
Ambiente	47	0.94	3.22	+++ XXX



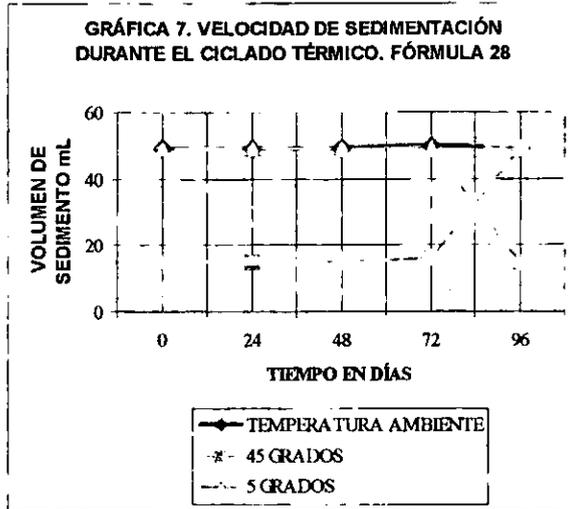
**ETAPA 5. ADICIÓN DE UN AGENTE ANTICOMPACTACIÓN. FÓRMULA 28.**

**CICLADO EN POLVO.** Se conservan las características de sabor, olor, color. El tamaño de partícula crece ligeramente a la temperatura de 45 °C.

**CICLADO EN SUSPENSIÓN.**

La redispersabilidad y la viscosidad se mantienen durante los 15 días de ciclado. En aspecto cumple con lo especificado.

Condición °C	Volumen Final mL	Factor	pH	Sabor y Enmascaramiento
5	49	0.98	3.21	+++ XXX
45	15	0.40	3.20	+++ XXX
Ambiente	49	0.98	3.21	+++ XXX
5	49	0.98	3.18	+++ XXX
45	15	0.30	3.17	+++ XXX
Ambiente	49	0.98	3.17	+++ XXX
5	49	0.98	3.18	+++ XXX
45	15	0.30	3.20	+++ XXX
Ambiente	49	0.98	3.19	+++ XXX
5	49	0.98	3.21	+++ XXX
45	16	0.32	3.22	+++ XXX
Ambiente	50	1.00	3.18	+++ XXX
5	15	0.30	3.17	+++ XXX



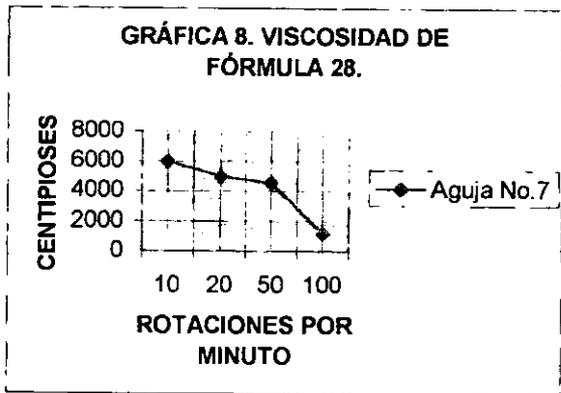
**ESTUDIOS FISICOQUÍMICOS.**

RESULTADOS DE PRUEBAS A LA FÓRMULA FINAL 28.  
DENSIDAD RELATIVA. Temperatura 25°C.

PESO DEL PICNÓMETRO VACÍO	PESO DEL PICNÓMETRO CON AGUA	PESO DEL PICNÓMETRO CON POLVO RECONSTITUIDO
35.3696 g	60.0684 g	61.9409
35.3694 g	60.0681 g	61.9406
35.3645 g	60.0683g	61.9409
$\bar{X}=35.3695$	$\bar{X}=60.0682$	$\bar{X}=61.9408$
Peso muestra=26.5712 Densidad relativa = 1.0758 Peso del agua=24.6987		

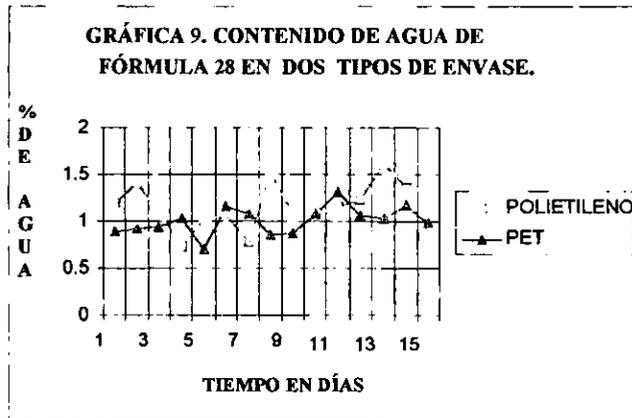
PRUEBA DE VISCOSIDAD (Viscosímetro Brookfield, Modelo RV, Aguja No.7)

RPM	Factor	Determinación	Lectura	Centipoises	PROMEDIO
10	4000	1	1.5	6000	6000
		2	1.5	6000	
		3	1.5	6000	
20	2000	1	2.5	5000	5000
		2	2.5	5000	
		3	2.5	5000	
50	800	1	4.5	3600	4533
		2	6.5	5200	
		3	6.0	4800	
100	400	1	3.0	1200	1200
		2	2.5	1000	
		3	3.5	1400	



DETERMINACIÓN DEL CONTENIDO DE AGUA EN DOS TIPOS DE ENVASE.

TIPO DE ENVASE POLIETILENO	CONTENIDO DE AGUA (%)	TIPO DE ENVASE POLIETILEN-TEREFTALATO (PET)	CONTENIDO DE AGUA (%)
DIA		DIA	
1	1.1864	1	0.8859
2	1.4046	2	0.9217
3	1.1105	3	0.9351
4	0.7321	4	1.0336
5	1.0176	5	0.7050
6	1.0846	6	1.1589
7	0.7796	7	1.0820
8	1.5327	8	0.8525
9	1.0834	9	0.8781
10	1.0937	10	1.0762
11	1.1529	11	1.3086
12	1.2312	12	1.0594
13	1.6115	13	1.0370
14	1.3540	14	1.1652
15	1.3328	15	0.9785



En gráfica. PET= Polietilen-Tereftelato

RESULTADOS DEL PANEL DE DEGUSTACIÓN DE LA FÓRMULA FINAL.

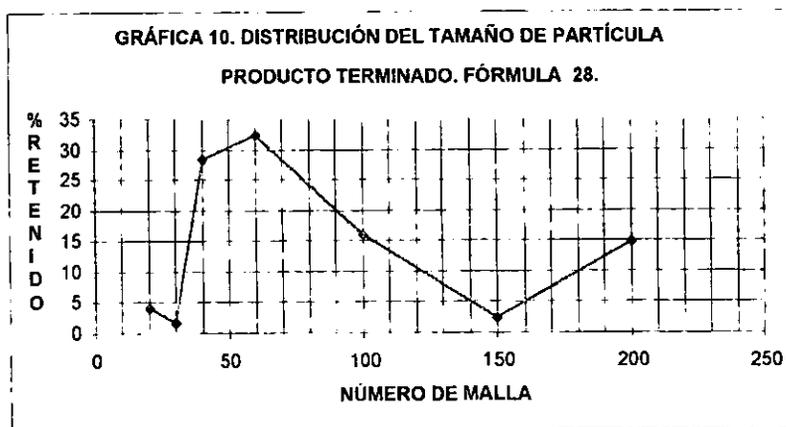
ASPECTO												TOTAL	PROMEDIO
Integrante	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10			
Fórmula	RESULTADO												
27	7	9	7	8	8	9	8	8	8	8	80	8.0	
28	8	8	5	7	9	9	9	9	9	9	82	8.2	
SABOR												TOTAL	PROMEDIO
Integrante	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10			
Fórmula	RESULTADO												
27	8	8	7	7	8	9	9	8	9	8	81	8.1	
28	8	8	5	7	9	9	8	8	9	9	80	8.0	

ESTUDIO DE REOLOGÍA DEL PRODUCTO FINAL.

DETERMINACIÓN	RESULTADO
Densidad aparente	0.813 g/ml
Densidad compactada	0.955 g/ml
% de compresibilidad	10.52 %
Velocidad de flujo	61.10 g/scg
Angulo de reposo	34.41°

DISTRIBUCIÓN DE TAMAÑO DE PARTÍCULA.

NÚMERO DE MALLA	% RETENIDO
20	4.25
30	1.75
40	28.50
60	32.25
100	16.00
150	2.50
Base	14.75



## VALOR DE pH DEL PRODUCTO FINAL.

DETERMINACIÓN	pH
1	3.68
2	3.68
3	3.67

## E) VALIDACIÓN DEL MÉTODO DE ANÁLISIS.

## 1.- LINEARIDAD DEL SISTEMA.

Nivel %	Concentración µg / ml	Réplica No.	Respuesta ABS	PROMEDIO	Desv STD	C.V.%
60	15	1	0.305	0.305	0.000	0.147
		2	0.305			
		3	0.304			
80	20	1	0.402	0.400	0.002	0.660
		2	0.397			
		3	0.400			
100	25.1	1	0.498	0.501	0.003	0.795
		2	0.500			
		3	0.500			
		4	0.497			
		5	0.508			
120	30	1	0.595	0.597	0.002	0.407
		2	0.598			
		3	0.599			
140	35	1	0.697	0.702	0.005	0.741
		2	0.702			
		3	0.707			
$r = 0.999$ $r^2 = 0.999$						

2.- LINEARIDAD DEL MÉTODO.

Nivel %	Absorbancia	Cantidad adicionada de naproxeno mg	Cantidad recuperada	% Recuperado
0%	$7.6 \times 10^{-3}$	0	-	-
	$6.5 \times 10^{-3}$	0	-	-
	$4.1 \times 10^{-3}$	0	-	-
	$5.4 \times 10^{-3}$	0	-	-
	$3.2 \times 10^{-4}$	0	-	-
	$4.2 \times 10^{-3}$	0	-	-
60%	0.3176	15.66	15.62	99.74
	0.3139	15.00	15.43	102.86
	0.3050	14.90	15.00	100.67
	0.2911	15.10	14.68	97.21
	0.2955	14.90	14.90	100.00
	0.3362	15.20	16.50	108.55
				Xr = 101.50
80%	0.3955	20.10	19.94	99.20
	0.4041	19.90	20.38	102.41
	0.4186	20.00	20.20	101.00
	0.4097	20.00	19.77	98.85
	0.4197	19.90	20.60	101.98
	0.4239	20.20	20.81	103.01
				Xr = 101.07
90%	0.4523	22.50	22.24	98.84
	0.4579	22.50	22.52	100.08
	0.4482	22.60	22.60	100.00
	0.4455	22.70	22.46	98.94
	0.4415	22.60	22.26	98.49
	0.4545	22.60	22.32	98.76
				Xr = 99.18
100 %	0.5071	25.00	24.94	99.76
	0.5082	25.00	25.00	100.00
	0.4946	25.10	24.94	99.36
	0.4958	25.00	25.00	100.00
	0.5138	25.10	24.80	99.80
	0.5179	25.00	25.00	100.00
				Xr = 99.82
110%	0.5560	27.60	27.35	99.09
	0.5863	27.60	28.30	102.53
	0.5635	27.40	27.20	99.27
	0.5526	27.50	27.13	98.65
	0.5581	27.60	27.40	99.27
	0.5681	27.70	27.89	100.68
				Xr = 99.91
120%	0.6076	30.20	29.88	99.34
	0.6044	30.20	29.18	96.62
	0.6223	29.90	30.07	100.56
	0.6060	30.00	29.25	97.50
	0.6158	30.10	30.23	100.43
	0.6226	30.20	30.57	101.22
				Xr = 99.28

INTEGRACIÓN DE DATOS.

Nivel %	Cantidad adicionada mg	Cantidad recuperada mg	% Recuperado
0	0	0	-
60	15.13	15.35	101.50
80	20.02	20.28	101.07
90	22.60	22.40	99.18
100	25.03	24.95	99.82
110	27.60	27.55	99.91
120	30.10	29.87	99.27
$m = 0.9697$ $b = 0.6969$ $r = 0.9997$ $r^2 = 0.9993$			

ESPECIFICIDAD DEL MÉTODO.

NIVEL %	CANTIDAD RECUPERADA
0%	$7.5989 \times 10^{-3}$
	$6.5002 \times 10^{-3}$
	$4.1809 \times 10^{-3}$
	$5.4626 \times 10^{-3}$
	$3.1847 \times 10^{-4}$
	$4.2267 \times 10^{-3}$
$\bar{X} = 0.0047$ D.S. = 0.002%	

ANÁLISIS DE REPRODUCIBILIDAD DEL MÉTODO

		ANALISTA	
		1	2
DIA Dj(i)	1	M1 101.6000	M1 102.0200
		M2 101.7200	M2 104.1100
		M3 102.6200	M3 97.8180
	2	M1 103.2400	M1 98.7180
		M2 94.9680	M2 103.6200
		M3 101.1000	M3 102.4000

Tabla de ANADEVa para la reproducibilidad del método.

Fuente de variación	Grados de libertad	Suma de cuadrados	Cuadrado	F calculada	F tablas
Analista	1	0.2046	0.2046	0.74862	18.51
Día	2	0.5466	0.2733	0.05503	4.46
Error	8	39.7299	4.9662375		
Total	11	40.4811	-----	-----	-----

Interpretación:

Si  $F_a < F(g_{la}, g_{ld}, 0.05)$  : el método analítico es reproducible por los analistas.

Si  $F_d < F(g_{ld}, g_{le}, 0.05)$ : el método analítico es reproducible en distintos días por un mismo analista.

La desviación estándar relativa ( coeficiente de variación) de las muestras debe ser  $< 3.0\%$ .

$F_{cal} < F_{tablas}$ , el método analítico es reproducible en distintos días por un solo analista, con un coeficiente de variación del 1.89 %.

**CAPITULO 6.****VII. ANÁLISIS DE RESULTADOS****1. Preformulación.**

Caracterización de la materia prima: ésta cumplió con las especificaciones farmacopéicas para todas las determinaciones, quedando los resultados entre los límites establecidos.

En los ensayos de identidad se observó que el espectro de absorción ultravioleta del principio activo utilizando como disolvente metanol presentó máximos a 262 y 272 nm, los mismos reportados en la bibliografía. La cuantificación se realizó en la longitud de onda  $\lambda_{max} = 262$  nm. Con las concentraciones propuestas para dicha cuantificación, se obtuvo un dato confiable de absorbancia para un método espectrofotométrico. Los mismos resultados se obtuvieron con el método de análisis propuesto, utilizando solución de NaOH 0.1N como disolvente.

El espectro de la zona de infrarrojo presentó como se observa, los picos de absorción representativos reportados en la bibliografía correspondiente a un éter aromático para sustituido, de manera que se tienen un propionato en la posición 2 y un grupo metoxi en la posición 6. Aunque este espectro no especifica posiciones, se puede comprobar que los grupos mencionados se localizan en el espectro probado.

Por lo anterior, se consideró aprobado el principio activo para realizar la formulación.

Estudios de preformulación: en lo que corresponde a la reología del principio activo, se observó que al compactar el contenido de polvo en la probeta, los espacios vacíos se ocuparon de manera que el volumen de polvo obtenido disminuyó con respecto al volumen inicial del contenido del polvo, lo cual explica que la densidad compactada sea mayor que la aparente. El volumen en espacios vacíos fue de aproximadamente 2 ml, esto indica que durante el proceso de manufactura se debe aplicar un cierto proceso de compactación (acomodo) ya sea por agitación durante el mezclado o por tamizado o por sacudimiento, de manera que las demás materias primas se incorporen perfectamente, por lo que ocuparán dicho volumen en función del peso inicial adicionado.

El porcentaje de compresibilidad obtenido, indicó que la materia prima tiene un flujo excelente, comparado con criterios experimentales. En cuanto al ángulo de reposo obtenido con base en los criterios experimentales, se determinó que tiene un flujo o movimiento regular. Así mismo, la velocidad de flujo indica que el polvo no ofreció gran resistencia por lo que como tal, el principio activo debió vaciarse rápidamente de su contenedor.

En el caso de la distribución del tamaño de partícula, como se observa en la gráfica 1, la materia prima tuvo una distribución regular, de manera que el mayor porcentaje retenido corresponde a la malla #150. En la malla #40, no se retuvo nada del principio activo.

En los estudios de estabilidad del principio activo en estado sólido y degradación del principio activo, se utilizó el sistema de elución encontrado por ensayo cromatográfico, con el que se obtuvo un error de frente de  $\pm 0.05$  ya sea comparando por día con respecto al estándar correspondiente o todos los días con respecto a todos los estándares del principio activo. Al revelar el sistema con lámpara de U.V., se observó estabilidad química del principio activo en medio alcalino, ácido y neutro, lo que no sucedió en condiciones de oxidación caso en el cual se observan 3 manchas de degradación. Físicamente se observaron cambios de color, aspecto y textura en los cristales del fármaco en todas las condiciones, por lo que es aconsejable que se eviten éstas. Por lo anterior, no se pudieron establecer las condiciones de pH óptimo para el principio activo. La luz del sol provocó cambios químicos, en los últimos días del ciclo y un cambio físico durante todo el ciclo, así mismo, la temperatura de 45°C provocó cambios a nivel físico, por lo que no deberá almacenarse o manipularse en dicha temperatura.

De los estudios de compatibilidad con excipientes se observó que las materias primas no recomendables de utilizar debido a su inestabilidad física fueron: Nipasol, Carbopol, Veegum F y Dióxido de Titanio. Sin embargo, se propuso utilizar el Veegum F y el Carbopol en dichos estudios, ya que al estar en concentraciones más bajas que el edulcorantes se pensó era posible enmascarar los cambios físicos. Como se puede observar, todos los excipientes utilizados fueron químicamente estables con el principio activo por lo que se consideraron en la formulación.

Para este estudio también se utilizó el mismo sistema de elución encontrado durante el ensayo cromatográfico con el que la relación al frente tuvo un error del  $\pm 0.05$ .

Se observó que el sistema de elución utilizado Acetato de etilo: Cloroformo: Ácido acético 50:2:0.5, es adecuado para posteriores estudios de estabilidad, ya que es reproducible.

## 2.- Formulación.

En la etapa 1 se observó que la velocidad de sedimentación más rápida en función del electrolito adicionado la tuvieron en orden decreciente: Veegum F, Veegum HV, Carboximetilcelulosa sódica, Avicel RC 591, Goma Xantano y Carbopol (gráficas 1-6). Comparando este orden de velocidad de sedimentación con el de las formulaciones 7-12, se observó que es el mismo, mientras que la tendencia no es la misma. Aparentemente el tipo de electrolito no afectó a los Veegunes, ni a la goma Xantano aunque sí se observaron leves cambios de volúmenes de sedimentación, mientras que sí se afectan los volúmenes de sedimentación con la Carboximetilcelulosa, el Carbopol y el Avicel, ésto es debido a que en los últimos nos estamos refiriendo a hidrocoloides o polímeros, cuyas cadenas resisten aún más la floculación, a comparación de los primeros que son menos resistentes debido a su tipo de enlaces sencillos.

Además se observó que con el electrolito 3 o la mezcla 1 y 3, el pH de la mezcla reconstituida estaba cerca de 6.5, lo cual no era conveniente para nuestro objetivo de realizar una forma farmacéutica cuyo principio activo se absorbiera completamente en el estómago el cual tiene un pH ácido (pH de 3-4). A  $pK_a < 4.2$  el naproxeno sódico está no disociado y se absorberá más rápido. Además, si se ingiere la forma farmacéutica con un pH de aproximadamente 6.5 su acción será inhibida por el jugo gástrico cuando pase alimento por el estómago.

En esta misma etapa se observó que los agentes suspensores con mejor viscosidad tienden a ser el 1, 4, 5 y 6 y que la redispersabilidad favoreció a los tres últimos agentes suspensores y en ocasiones al primero; por lo observado sería recomendable utilizar a la Goma Xantano más como agente viscosante que como suspensor en otras formulaciones, lo mismo se puede decir para los diferentes tipos de Veegum. En cuanto al enmascaramiento en esta primer etapa, se observó que es leve cuando se utilizan los agentes suspensores Goma Xantano, Avicel y Carboximetil celulosa y que cuando se utilizan los otros, casi es nulo el enmascaramiento comparado con el blanco y con las características organolépticas iniciales del principio activo.

Por lo anterior, en la etapa 2 se utilizaron los tres últimos agentes suspensores para iniciar el estudio, a pesar de que con el agente suspensor 5 no se enmascaraba de inicio el sabor del principio activo, se pensaba que al introducir edulcorantes y al optimizar la formulación, dicho sabor se enmascararía. Además se siguió considerando debido a que es el que presentó mejor factor de sedimentación. Por consiguiente atendiendo dicho factor se observa que en orden decreciente los agentes suspensores de la primera etapa son: Carbopol, Avicel, Carboximetilcelulosa, Goma Xantano, Veegum HV y Veegum F. Por ello se utilizaron los tres primeros.

En esta etapa, se observó que el agente suspensor 5 no es favorable para el enmascaramiento.

El agente 5 no se encontró como tal en México (se encuentra como un producto comercial que lo contiene) y se tiene que exportar de E.U., por lo que se eligió el edulcorante 3.

El edulcorante 2 otorga sabor amargo a las formulaciones, utilizado en concentración baja.

En la misma etapa, se determinó que se puede utilizar cualquier saborizante, sin embargo a medida que se aumentaba la concentración en el saborizante 1, el sabor se tornaba amargo, por lo que se utilizaron las concentraciones bajas de éstos inicialmente. En la tabla correspondiente a esta etapa, se observó que las propiedades de sabor y enmascaramiento se conservaron igual que en la etapas anteriores, manejando el saborizante 1 y 2.

La mezcla de agentes suspensores con mejores características de floculación y por lo tanto menor velocidad de sedimentación, fueron la mezcla 4 y 5, sin embargo, no favorecieron las características organolépticas, lo que no sucedió con la mezcla 4 y 6 que presentó baja velocidad de sedimentación y buenas características organolépticas.

#### CICLADO.

En la etapa 3 se observó que el factor de sedimentación se mantuvo constante durante todo el ciclo térmico, lo que indica que existe equilibrio de floculación en formulación 25, sin embargo, ésta no posee características apropiadas debido al aspecto que inicialmente no es aceptable y a las características organolépticas. El pH podría disminuirse y la viscosidad a simple vista es adecuada. En ésta se observó el efecto del coloide protector, ya que al aumentar su concentración de éste, las propiedades del enmascaramiento mejoran pero sólo los primeros días, y a temperaturas bajas.

Las formulación 26 nos reafirmó lo anterior respecto a las propiedades del coloide protector. A simple vista la formulación opondría cierta resistencia al vaciado, aunque las demás características eran aceptables. El enmascaramiento se incrementó al aumentar la concentración de agente suspensor, mejoró a temperaturas bajas y disminuye a altas temperaturas. El factor de sedimentación está ente 0.4 y 0.7, no habiendo un buen equilibrio de floculación.

Se realizó el panel de muestreo de las fórmulas realizadas de en la etapa anterior, de las cuales por estadística se eligió la última para optimizar. Para esta etapa (etapa 4), se consideraron los parámetros ya descritos de volumen de sedimentación, velocidad de sedimentación, viscosidad, redispersabilidad, sabor y aspecto. Al aumentar la concentración de los agentes electrolíticos disminuyó el pH y se mejoró el volumen de sedimentación pero aún no se logró que permaneciera constante.

Al aumentar las concentraciones de electrolitos, se mejoró más el pH, el cual entró en lo inicialmente especificado y finalmente los volúmenes de sedimentación y permanecieron constantes, el equilibrio de floculación se dió, el enmascaramiento también se mejoró, disminuyendo conforme pasaba el tiempo a temperatura alta.

Al adicionar al agente antiapelmazamiento se observó un ligero cambio en los factores de sedimentación, los cuales en cierta forma disminuyeron en algunas condiciones, permaneciendo constantes. Finalmente se logró que las partículas se mantuvieran floculadas.

En cuanto a las pruebas finales, la determinación de la densidad relativa nos fue útil para otras determinaciones como el análisis de la fórmula reconstituida, entre otras.

En la determinación de la viscosidad, se observó que a mayor rotación por minuto, la viscosidad disminuye, lo que puede ser en parte indicativo del efecto tixotrópico de la formulación.

En el estudio de contenido de agua se comprobó que cuando el producto final se mantiene en envases de PET, absorben menos humedad, por lo que se propuso presentarlos con este tipo de envase primario.

Por el panel de muestreo, la fórmula finalmente designada se consideró buena en aspecto y sabor. En cuanto a la reología de la formulación final, la velocidad de flujo aumentó con respecto a la del

principio activo como materia prima, el volumen inicial disminuyó al compactar el polvo contenido en la probeta, por lo que aumentó la densidad compactada en comparación de la aparente; así mismo, la movilidad representada por el ángulo de reposo es regular igual que inicialmente. El flujo y compresibilidad siguieron siendo excelentes.

En la distribución del tamaño de partícula se observó que tiene finalmente una buena distribución, reteniéndose mayor porcentaje de polvo en la malla 60, siguiéndole la 40 y finalmente se retiene menos en la malla 30.

El pH se encuentra dentro de las especificaciones planteadas inicialmente.

### 3. Método de análisis y de validación.

Con base en los resultados de validación del método de análisis y tomando en cuenta los criterios establecidos, se pudo determinar que el sistema es repetible, que tanto el sistema como el método, son lineales, que el método es específico, exacto y preciso.

En cuanto a la reproducibilidad del mismo se obtuvo que el factor calculado para comparar analistas en la tabla de análisis de varianza fue menor al especificado en tablas estadísticas  $F_{a < F}(\text{gla}, \text{gld}, 0.05)$  por lo tanto, el método es reproducible por los analistas. Lo mismo sucede con el factor determinado para los distintos días por un mismo analista:  $F_{d < F}(\text{gld}, \text{gle}, 0.05)$  por lo se determinó que el método es reproducible para éstos.

Finalmente el factor general calculado para los distintos días por un solo analista fue menor que el especificado en las tablas estadísticas:  $F_{\text{cal}} < F_{\text{tab}}$  por lo tanto el método analítico es reproducible, con un coeficiente de variación del 1.88%.

## VIII. CONCLUSIONES.

1.- Se diseñó y elaboró una formulación de naproxeno sódico en la dosis establecida 2.5g/100ml en la forma farmacéutica polvo para suspensión, la cual se desarrolló en base a la investigación bibliográfica y al ensayo experimental.

2.- El análisis de la materia prima, estableció que la misma es adecuada para llevar a cabo el diseño y elaboración de la formulación.

3.-Por los estudios de preformulación se establece que:

a) El principio activo es físicamente inestable en solución acuosa, por lo que la formulación se realizó en la forma farmacéutica polvo para reconstituir.

b) Debe evitarse la exposición del principio activo en condiciones de oxidación, ya que en éstas, se produce degradación físico-química.

c) Tanto el principio activo como los excipientes utilizados en la formulación generan estabilidad del medicamento ya que son compatibles física y químicamente, sus concentraciones en la formulación son seguras y por lo tanto el producto es eficaz y de calidad.

4.-El proponer matrices de diseño nos permitió seleccionar las concentraciones adecuadas de excipientes en base a especificaciones bibliográficas.

5. Se propusieron 5 matrices de diseño de las que se ensayaron 28 formulaciones, la última de las cuales se obtuvo por optimización de la fórmula reconstituida más estable.

6.- Se desarrolló una metodología simple tanto para la elaboración de la forma farmacéutica como para el análisis.

7.- A partir de las pruebas de ciclado se establece que de las formulaciones ensayadas:

a) El carbopol es buen agente suspensor, sin embargo, no favorece a las características organolépticas del principio activo debido seguramente a que se trata de un polímero aniónico que contiene cadenas largas de grupos metilenos, incompatibles con el principio activo

b) El avicel es un buen agente suspensor, más en combinación con hidrocoloideos, lo que mejora sus características de floculación cuando se le adicionan electrolitos, es decir, el coloide protector aumenta la resistencia a la floculación. Se trata de un polímero hidrofílico químicamente inerte.

c) Los electrolitos o amortiguadores intervienen en el enmascaramiento del principio activo. ya que floculan más rápidamente al avicel que es absorbido por las partículas del mismo, produciendo películas de superficie, que forman esos enlaces ( flóculos), lo que impide que se libere rápidamente.

d) El vehículo estructurado ideal para un polvo reconstituido es aquel que contiene cualidades tixotrópicas (baja viscosidad y altos valores de corte) o partículas floculadas, la formulación propuesta presentó la primera y la última características.

e) El agente anticompactación interfiere en la disminución del volumen de sedimentación y por lo tanto en la floculación, probablemente está defloculando a la formulación a 45°C, sin embargo la suspensión es buena.

f) El producto reconstituido mantiene buenas características de resuspendibilidad, lo que asegura su dosificación eficazmente, al tratarse de un producto homogéneo.

g) La fórmula reconstituida es estable tanto física como químicamente en todas las condiciones.

h) La fórmula final reconstituida en agua es estable durante 15 días, tanto física como químicamente a temperaturas menores de 37°C.

En cuanto al método analítico para valoración propuesto, se puede concluir que: es confiable para los fines que fue diseñado.

## CAPÍTULO 7

### IX. BIBLIOGRAFÍA.

- <sup>1</sup> William Rojas M. Corporación para Investigaciones Biológicas. 5ª Edición. Addison-Westey. Medellin Colombia. 1983. pp.55-74
- <sup>2</sup> Litter Manuel. Compendio de Farmacología. 4ª Edición. El Ateneo. EUA 1988. pp.127-137
- <sup>3</sup> Torres Luis Miguel. Medicina del Dolor. Masson S.A. España. 1997. pp.3-5,7-8,53-55.
- <sup>4</sup> C. Guyton Arthur. Fisiología y Fisiopatología. 5ª Edición. Mc Graw-Hill S.A. Interamericana. EUA.1996 pp.272-277.
- <sup>5</sup> Contreras Santos Freddy O. y Blanco García Mario R. Fisiopatología. Mc Graw-Hill Interamericana S.A. España. 1997. Pp.13-33
- <sup>6</sup> Litter Manuel. Farmacología. 4ª Edición. El Ateneo. EUA. 1984. pp.840-844.
- <sup>7</sup> Lüllmann Heinz y Albrecht Ziegler Klaus Mohr. Atlas de Farmacología. Ediciones científicas y técnicas S.A. Barcelona España. 1992. pp.180-187
- <sup>8</sup> Campo Hernández Héctor Luis A. Uso Racional de los Antiinflamatorios no Esteroides. Disinlimed C.A. Caracas Venezuela 1991.pp.18-27.
- <sup>9</sup> M. Smith Cedric y M. Reynard Alan. Farmacología. Médica Panamericana.EUA.1983. pp.393-411.
- <sup>10</sup> K. Mcevoy Geral. American Hospital Formulary Service. Drug Information. American Hospital Society of Hospital Pharmacistcs. USA. 1992.pp1010-1114.
- <sup>11</sup> United States Pharmacopea. USP 23 EUA. 1995.pp.1982-1984.
- <sup>12</sup> Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos. 6ª Edición. 1994. pp.18, 68, 101, 112, 120, 187, 143, 209, 322, 269, 276.
- <sup>13</sup> Joseph Remington y otros. Farmacía de Remington. 17ª Edición. Médica Panamericana S.A. Buenos Aires Argentina 1992.pp.2145-2177.
- <sup>14</sup> Darr Alfred. E.I.F. Tecnología Farmacéutica. Acribia. Zaragoza España. 1988.pp.21
- <sup>15</sup> W. Poole John. Mc Neil. Consumer Products. (Preformulación).Publicación F.M.C.1992  
J. Idson. Bernard. J.Scheer Alma (Suspensiones).Publicación F.M.C 1992.
- <sup>16</sup> Lachman Leon. The Theory and Practjcs of Industrial Pharmacy. 2ª edition. Philadelphia USA. 1982. pp.1-31.
- <sup>17</sup> Fayed M. y L. Ottenen. Handbook of Powder Science and Tecnology. Vand Nostrand Reinhold Company. New York. USA. 1984.pp.365-466.

- 
- <sup>18</sup> Nat Habil Rudolf Voigt. Tratado de Tecnología Farmacéutica. Acribia. Zaragoza España. 1979. pp 15-51.
- <sup>19</sup> CIPAM. Comité de elaboración de guías oficiales de Validación. Validación de métodos analíticos.
- <sup>20</sup> Hokanson G.C. A Life Cycle Approach To the Validation of Analytical Tecnology. 1994. LX:118-30.
- <sup>21</sup> Hokanson G.C. A Life Cycle Approach To the Validation of Analytical Tecnology. 1994. LX:92-100.
- <sup>22</sup> Clarke's. Isolation and Identification of Drugs in Pharmaceutical Body Fluids, And Post morterm Material. 2ª edition. The pharmaceutical. London England. 1986. pp. 799, 800.