

46

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA
DE MEXICO



FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES
ZARAGOZA

PREFORMULACION Y FORMULACION DE UNA
SUSPENSION ORAL ANTIVIRAL DE ACICLOVIR

290817

T E S I S

PARA OBTENER EL TITULO DE:

QUIMICO FARMACEUTICO BIOLOGO

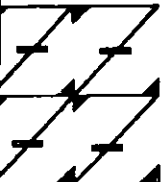
P R E S E N T A :

MENDEZ RANGEL ROSALBA

DIRECTOR: Q.F.B. MARIA ESTHER HERNANDEZ JIMENEZ
ASESOR: Q.F.B. MARIA DE LOURDES CERVANTES MARTINEZ

LUGAR DONDE SE REALIZO EL TRABAJO
GRUPO INDUSTRIAL FARMEX

UNAM
FES
ZARAGOZA



LO HUMANO EJE
NUESTRA REFLEXIÓN

MEXICO, D. F.

2001.



Universidad Nacional
Autónoma de México



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.

Stand by me
(King-Glick)

*When the night is cold
And the land is dark
And the moon is the only light we see
No, I won't be afraid
No, I won't be afraid
Just as long as you stand, stand by me
Darling, darling stand by me
Oh now, now
Stand by me, stand by me
If the sky
That we look upon
Should tumble and fall
And the mountains should crumble to the sea
I won't cry
I won't cry
No, I won't shed a tear
Just as long as you stand, stand by me
Darling, darling
Stand by me
Stand by me
Stand by me
Stand by me
Stand by me*

Díos

*Mi norte, sur, este, oeste, amor, aire, agua, luz, fuego,
tierra, tiempo, aliento, seguridad, sueños y esperanza.*

Celia

Jamas podré pagarte todo lo que me has dado.

"Eres un océano de amor."

*"Mujer es tan difícil expresarte mis emociones
encontradas en mis pensamientos después de todo yo
estoy siempre en deuda. Y mujer trataré de expresar mis
sentimientos profundos y agradecimientos. Por
mostrarme el significado del éxito. Ooh bien. Mujer
conozco lo que significa el pequeño niño dentro de un
hombre, por favor recuerda mi vida está en tus manos. Y
mujer estréchame en tú corazón. No obstante la distancia
nos aparta. Después de todo está escrito en las estrellas.
Ooh bien. Mujer por favor déjame explicarte nunca te
causaré una preocupación o dolor. Así que déjame
decírtelo una y otra vez.*

Te amo ahora y siempre"

(John Lennon).

Cecy, Mary, Ely, Beto:

*Hemos viajado en el mismo barco, mar y cielo con aciertos
y desaciertos, traumas, penas, angustias, alegrías e
inmensas diferencias, pero siempre con el valor y la
fuerza de continuar por la vida. Y muy a pesar de lo que
puedo aparentar
¡ Los amare todos los días de mi vida!*

Humberto

*Siempre hay algo bueno (aunque sea poco) entre todo lo
malo.*

Lupita, Nely, Alondra, Dany, Jafesito:

Son mi tesoro más precioso y valioso.

Yola, Daniel, Raúl

Sin su presencia mi familia no estaría completa.

Esther

La confianza, afabilidad, amistad y el apoyo que me has obsequiado, logre alcanzar uno de mis mayores sueños.

Lourdes

*Sus consejos y sugerencias han sido muy valiosos para mí,
gracias por todo.*

A mis amigas y amigos

(ustedes ya saben quiénes son)

Por la amistad que nos une y separa.

Rodantes

Por los gloriosos años fresas.

FES-ZARAGOZA

Siempre te llevo en mi corazón

UNAM

"Mi alma mater"

TABLA DE CONTENIDO

<i>Tema</i>	<i>Página</i>
I. Introducción	1
II. Fundamentación teórica	3
2.1 Antivirales	3
2.1.1 Aciclovir	5
2.2 Desarrollo farmacéutico	11
2.2.1 Revisión bibliográfica	13
2.2.2 Preformulación	15
2.2.3 Formulación	20
2.2.4 Optimización	22
2.2.5 Estabilidad	22
2.2.6 Escalamiento	27
2.2.7 Validación	28
2.3 Suspensión	29
2.3.1 Tipos de suspensiones farmacéuticas	29
2.3.2 Ventajas	31
2.3.3 Desventajas	32
2.3.4 Características de una suspensión	32
2.3.5 Principios de formulación	33

2.3.5.1 Tamaño de partícula	34
2.3.5.2 Propiedades interfaciales de la partícula	35
2.3.5.3 Floculación	38
2.3.5.4 Humectación.	39
2.3.5.5 Sedimentación	42
2.3.5.6 Viscosidad.	45
2.3.6 Excipientes empleados en las suspensiones	47
2.3.7 Preparación de suspensiones	53
2.3.8 Problemas más comunes en la formulación de suspensiones	56
III. Planteamiento del problema	59
IV. Objetivos	61
V. Hipótesis	63
VI. Metodología	64
VII. Resultados	80
VIII. Análisis de resultados	98
IX. Conclusiones	103
X. Referencias	104
XI. Anexos	107

ÍNDICE DE TABLAS

<i>Tabla</i>	<i>Página</i>
I. Fases de la replicación viral y posibles objetivos de acción de los compuestos antivirales.	5
II. Requisitos de desarrollo para obtener un medicamento con características de calidad adecuadas.	12
III. Programa estructurado que permite llevar a cabo la etapa de preformulación con eficiencia, reduciendo la cantidad de material, tiempo y costo de la investigación.	17
IV. Técnicas para evaluar las interacciones entre el fármaco-excipientes.	20
V. Condiciones de estabilidad acelerada para medicamentos con fármacos nuevos.	24
VI. Condiciones de estabilidad acelerada para medicamentos con fármacos conocidos.	25
VII. Propiedades de las partículas floculadas y defloculadas.	39
VIII. Problemas más comunes en la formulación de suspensiones.	57
IX. Resultados del análisis de Aciclovir materia prima.	80

X. Propiedades organolépticas de Aciclovir en solución al 4% p/v.	81
XI. Distribución del tamaño de la partícula de Aciclovir materia prima.	81
XII. Estabilidad y degradación de Aciclovir en frascos viales transparentes después de un mes bajo estas condiciones.	82
XIII. Interacción de Aciclovir con agentes suspensores en polvo y en solución a 65 °C por 60 días en frascos viales transparentes.	83
XIV. Interacción de Aciclovir con agentes humectantes en polvo y en solución a 65 °C por 60 días en frascos viales transparentes.	84
XV. Interacción de Aciclovir con edulcorantes en polvo y en solución a 65 °C por 60 días en frascos viales transparentes.	84
XVI. Interacción de Aciclovir con conservadores en polvo y en solución a 65 °C por 60 días en frascos viales transparentes.	85
XVII. Interacción de Aciclovir con saborizantes en polvo y en solución a 65 °C por 60 días en frascos viales transparentes.	85
XVIII. Interacción de Aciclovir con colorantes en polvo y en solución a 65 °C por 60 días en frascos viales transparentes.	86

XIX. Tiempo y grado de humectación del Aciclovir.	86
XX. Resultados de la selección de sabor y concentración con el edulcorante 1 al 0.2 %	87
XXI. Resultados de la selección de sabor y concentración con el edulcorante 2 al 0.2 %	87
XXII. Formulaciones propuestas para Aciclovir suspensión oral.	88
XXIII. Volumen de sedimentación de Aciclovir suspensión oral.	89
XXIV. Pruebas de apariencia, viscosidad, pH y CCF para las formulaciones sometidas a ciclado térmico.	89
XXV. Resultados obtenidos durante la determinación de la viscosidad de Aciclovir suspensión de la fórmula No. 6	91
XXVI. Valores obtenidos de la curva de flujo de Aciclovir suspensión oral de formula No. 6.	91
XXVII. Resultados iniciales obtenidos de los tres lotes sometidos a estabilidad acelerada.	94
XXVIII. Resultados de estabilidad acelerada para Aciclovir suspensión oral a temperatura ambiente 22 -25 °C	95
XXIX. Resultados de estabilidad acelerada para Aciclovir suspensión oral a 5 °C.	96
XXX. Resultados de estabilidad acelerada para Aciclovir suspensión oral a 30 ° C.	97

ÍNDICE DE FIGURAS

<i>Figura</i>	<i>Página</i>
1. Molécula de aciclovir	6
2. Secuencia de pasos que activan al Aciclovir en las células infectadas y que originan la inhibición de la síntesis de DNA en el herpes virus.	7
3. Etapas en el desarrollo de una formulación.	14
4. Relación entre Caking, potencial Z y volumen de sedimentación.	37
5. Características de suspensiones floculadas y defloculadas	40
6. Ángulo de contacto.	41
7. Parámetros de sedimentación de las suspensiones.	44
8. Preparación de suspensiones.	55
9. Diagrama de flujo de la metodología general.	67
10. Distribución del tamaño de partícula de Aciclovir.	82
11. Curva de flujo de Aciclovir suspensión de la fórmula No. 6	89
12. Curva de flujo de Aciclovir suspensión: velocidad de corte vs fuerza de corte	89

I. INTRODUCCIÓN

Los virus son pequeños parásitos que se encuentran en el medio ambiente de forma latente hasta que encuentran un medio adecuado para replicarse. Contienen ADN y/o ARN pero no ambos a la vez, el genoma está compuesto de una cadena única, doble lineal o circular, segmentado en piezas y codificado; tienen una cubierta proteica (cápside), en algunos virus está compuesta de lípidos, proteínas y glucoproteínas y se multiplican por replicación. Conociendo esto, muchos de los fármacos antivirales han surgido como necesidad de disponer con sustancias químicas que inhiban alguna de las fases de la infección y la replicación viral, de mayor potencia y con menor toxicidad.

La sustancia de interés para este trabajo es el Aciclovir, un agente antiviral altamente efectivo en la prevención y tratamiento de virus herpéticos, como el herpes simple (VHS) tipo I y II, varicela-zoster, el virus de Epstein Barr (VEB) y citomegalovirus (CMV). En años recientes es usado por personas con VIH, ya que muchas investigaciones han mostrado que las infecciones causadas por herpesvirus pueden ser posibles cofactores en la progresión del VIH. Este fármaco es un nucleósido sintético análogo de las purinas, es fosforilado hacia un compuesto activo trifosfato de Aciclovir que después penetra a la célula infectada; en este proceso es necesaria la

presencia de la timidinaquinasa viral, así de esta manera el trifosfato de aciclovir actúa como inhibidor y sustrato de la DNA polimerasa viral evitando la síntesis del DNA viral sin afectar los procesos celulares normales.

Por otra parte la forma farmacéutica empleada fue una suspensión, debido principalmente a que es una forma líquida de administración oral, presentan una rápida biodisponibilidad, son más aceptadas por pacientes pediátricos y geriátricos, personas con problemas de deglución y se puede enmascarar el sabor amargo que puedan presentar algunos principios activos.

En el presente trabajo se realizó el estudio de preformulación y formulación de una suspensión oral de Aciclovir con el fin de obtener una formulación de bajo costo (desde su fabricación hasta la compra del producto terminado), ya que la marca líder resulta ser poco accesible a la población de bajos recursos económicos. Se siguió una metodología que implica los estudios de preformulación: análisis y caracterización del principio activo, degradación, compatibilidad fármaco y excipiente, así como también los estudios de formulación y estabilidad acelerada en el material de envase primario seleccionado, el cual en este caso fue frasco de polietiléntereftalato con tapa metálica provista de un liner. A través de todo el proceso de desarrollo del producto se comprobó que la suspensión obtenida cumplió con los requisitos de calidad establecidos por el laboratorio.

II. FUNDAMENTACIÓN TEÓRICA

2.1 ANTIVIRALES

Los virus son microorganismos que se encuentran en el medio ambiente de forma latente hasta que encuentran un medio adecuado para replicarse, la replicación depende principalmente de DNA, RNA y procesos sintéticos de proteínas de la célula huésped. En consecuencia, muchas sustancias químicas que inhiben la replicación del virus también inhiben algunas de las funciones de las células del huésped y originan toxicidad de orden mayor. La búsqueda de sustancias químicas que inhiban las sustancias específicas del virus, constituyen una de las áreas más activas de la investigación farmacológica (1).

En muchas infecciones virales, la replicación de los virus llega a un máximo, justo en el momento en que aparecen los síntomas clínicos por primera vez o incluso en fecha más temprana. Por tanto, a fin de que los compuestos químicos que bloquean la replicación viral sean clínicamente eficaces, con frecuencia deben administrarse antes del inicio de la enfermedad. En el caso de infecciones debidas al herpesvirus, la replicación continúa por un tiempo después de que los síntomas y signos hayan aparecido por primera vez. En estas infecciones, la inhibición de una replicación posterior puede favorecer la curación. Es el caso de los inhibidores de la replicación del DNA en varias infecciones herpéticas (1,2).

Los virus están compuestos de DNA o RNA de un cordón o cordón doble dentro de una cubierta proteica llamada cápside. Algunos poseen también una cubierta de lipoproteínas que semejan a la cápside y puede contener proteínas antigénicas. Existen virus que contienen enzimas que inician la replicación de la partícula dentro de la célula del huésped. Los virus no poseen aparato metabólico propio y por ello usan el de la célula que invaden (1,3).

La replicación viral consiste en los siguientes pasos: (2)

- Adsorción y penetración en las células susceptibles.
- Síntesis de proteínas iniciales, no estructurales, por ejemplo: polimerasas de ácidos nucleicos.
- Síntesis de RNA o DNA.
- Síntesis de proteínas tardías, estructurales.
- Ensamblaje (maduración) de las partículas virales y su liberación de la célula.

En la tabla I, se señalan las etapas de la replicación viral y los posibles objetivos de acción de los compuestos. (3)

Tabla 1. Fases de la replicación viral y posibles objetivos de acción de los compuestos antivirales.

FASES DE LA REPLICACIÓN	CLASES DE INHIBIDORES SELECTIVOS	FÁRMACO
Penetración de la célula: ◊ Adherencia Penetración	Señuelos de receptores solubles (trampa); anticuerpos contra receptores.	Amantadina, Rimantadina, Gammaglobulina
Pérdida de la cubierta: ◊ Liberación del genoma viral	Bloqueadores de conductos iónicos, estabilizadores de la cápside, inhibidores de proteínas de fusión	Ribavirina
Transcripción del genoma viral: ◊ Transcripción del mRNA viral ◊ Replicación del genoma viral	Inhibidores del DNA polimerasa viral; de la RNA polimerasa, de la inversotranscriptasa, helicasa, primasa o integrasa	Aciclovir, Ganciclovir, Idoxuridina
Traducción de proteínas virales: ◊ Proteínas reguladoras (tempranas) Proteínas estructurales (tardías)	Interferones, oligonucleótidos antisentido, ribosomas. Inhibidores de las proteínas reguladoras	Interferones
Modificaciones después de la traducción: ◊ Desdoblamiento proteolítico Miristolación, glucosilación.	Inhibidores de proteasa	Metisazona
Ensamblado de componentes de virión	Interferones, inhibidores de proteínas de ensamblado	Rimfampicina
Liberación: "Eclósión", lisis celular	Anticuerpos antivirales, linfocitos citotóxicos	Floxuridina

2.1.1 ACICLOVIR

El aciclovir forma parte de los compuestos antivirales que se han estudiado en las dos últimas décadas, es un análogo de los nucleósidos de las pirimidinas, como el ácido desoxirribonucleico, constituyente esencial del DNA de los virus, tiene así mismo nucleósidos naturales que pudieran actuar en competición con los mismos para interferir así en la síntesis del ácido desoxirribonucleico viral. (1, 4)

2.1.1.1 ESTRUCTURA QUÍMICA

El aciclovir (9-[(2-hidroxietoxi)metil]-9H-guanina) o acicloguanosina es un compuesto análogo de los nucleósidos naturales pero carece del azúcar (al parecer no indispensable para la replicación viral) que ha sido reemplazado por una cadena lateral acíclica unida a la purina. Está constituido por la base guanina unida a una estructura semejante al nucleósido natural desoxiguanosina (2, 5, 6).

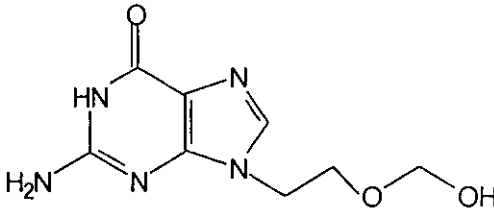


Figura 1. Molécula de Aciclovir.

2.1.1.2. FARMACODINAMIA.

El aciclovir bloquea la síntesis de DNA viral, su selectividad de acción depende de su interacción con dos proteínas vírales diferentes. La captación celular y la fosforilación inicial son facilitados por la timidinacinasasa del virus del herpes simple; en otras palabras la enzima timidinacinasasa (TK) de las células normales no infectadas, no utilizan el Aciclovir efectivamente como

sustrato, por lo cual la toxicidad en las células huéspedes de los mamíferos es baja, sin embargo, la TK codificada por el virus del herpes simple, convierten al Aciclovir en Aciclovir monofosfato, un análogo nucleósido, el cual posteriormente es convertido a difosfato por la guanilatoquinasa celular y finalmente a trifosfato por las enzimas celulares. El trifosfato de Aciclovir interfiere con la ADN polimerasa e inhibe la replicación del ADN viral, con lo que resulta en la terminación de la cadena, siguiendo su incorporación en el ADN viral. (4,7,9)

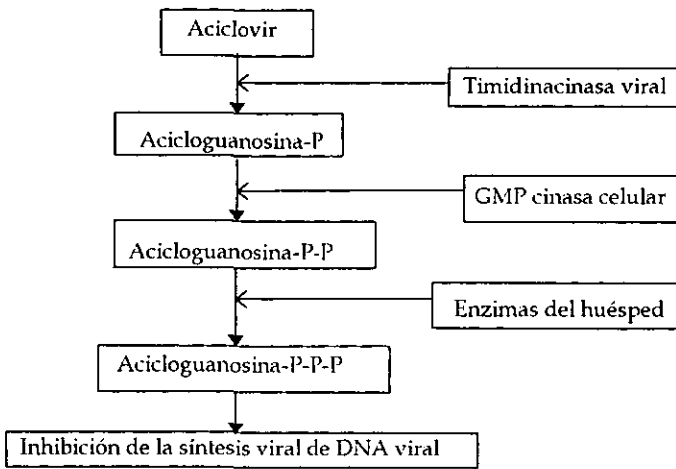


Figura 2. Secuencia de pasos que activan al Aciclovir en las células infectadas y que originan la inhibición de la síntesis de DNA en el herpes virus. Las células huésped no infectadas fosforilan el Aciclovir mucho más lentamente debido a la falta de timidinacina viral (P= grupos fosfatos; enzimas del huésped =GMP cinasa celular y fosfotransferasas) (1).

2.1.1.3 FARMACOCINÉTICA.

La biodisponibilidad del Aciclovir oral varía de 10 a 30% y disminuye conforme se aumenta la dosis. Después de consumir dosis de 200 mg (administrada oralmente), las concentraciones plasmáticas máximas son de 0.4 a 0.8 µg/mL en promedio; después de la ingestión de dosis de 800 mg son de 1.6 µg/mL. En pacientes con edad avanzada, la depuración corporal total disminuye conforme aumenta la edad paralelamente con la disminución de la depuración de creatinina. (3, 4,8).

El aciclovir se distribuye ampliamente en los líquidos corporales que incluyen las vesículas, humor acuoso y líquido cefalorraquídeo. Las concentraciones en saliva son pequeñas y las que se encuentran en las secreciones vaginales varían ampliamente. El aciclovir se concentra en la leche materna, líquido amniótico y placenta, y los valores plasmáticos en neonatos son semejantes a los de la madre. Es baja la absorción del fármaco por vía percutánea después de la aplicación local (1, 3, 4).

La vida media en el plasma ($t_{1/2}$) de Aciclovir es de 2 a 2.5 horas con límites de 1.5 a 6 horas en adultos con función renal normal. La vida media plasmática del aciclovir es de unas cuatro horas en neonatos y aumenta a 20 horas en sujetos anúricos. El mecanismo principal de eliminación es la excreción de Aciclovir no metabolizado por filtración glomerular. Menos de 15% se excreta en al forma de 9-carboximetoximetilguanina o metabolitos menores (3, 4).

2.1.1.4 TOXICIDAD

El primer fármaco contra el virus herpético aprobado fue la vidarabina, sin embargo su toxicidad circunscribió su empleo a infecciones por el virus de herpes simple (HSV) y de varicela-zoster (VZV) que podrían ser letales. El descubrimiento y obtención de Aciclovir, sentó las bases para el primer tratamiento eficaz contra infecciones menos graves por HSV y VZV en enfermos ambulatorios. Investigaciones subsecuentes identificaron que el Aciclovir era mejor que la vidarabina en eficacia, toxicidad o en ambos parámetros en la encefalitis por HSV y en infecciones por VZV en pacientes inmunodeficientes. (4,6)

En término generales, el aciclovir es tolerado, su ingestión se ha acompañado de pocas ocasiones de náusea, diarrea, erupciones o cefalea y es poco frecuente que provoque insuficiencia renal o neurotoxicidad. (4)

2.1.1.5. APLICACIONES TERAPÉUTICAS

El aciclovir generalmente es empleado en pacientes inmunocompetentes, donde los mayores beneficios se observan en las primeras infecciones por el virus de herpes simple (HSV) que en las repetitivas. El fármaco es útil para individuos inmunodeficientes, ya que en ellos se presentan las infecciones con mayor frecuencia e intensas por el virus

de herpes simple y de varicela-zoster. Dado que este último virus es menos sensible que el primero al aciclovir, se emplean dosis mayores para tratar casos de varicela-zoster que para combatir infecciones por el virus de herpes simple. El Aciclovir es muy eficaz en la profilaxis del citomegalovirus (CMV), en pacientes que han recibido algún trasplante; pero es ineficaz en sujetos con infecciones establecidas por este virus (CMV). En la mononucleosis infecciosa, el aciclovir ocasiona efectos antivirales temporales. La leucoplasia vellosa de la boca originada con virus de Epstein-Barr (EBV) puede mejorar con aciclovir (3, 4,10).

2.2 DESARROLLO FARMACÉUTICO

El desarrollo farmacéutico es un conjunto de actividades que se realizan dentro del conocimiento de la ciencia, la tecnología, el arte y la ética farmacéutica, destinado a obtener el máximo aprovechamiento de un medicamento (11).

En el desarrollo de cualquier medicamento se necesita de estudios que involucren el diseño de una forma farmacéutica definida, donde se requiere del conocimiento técnico, la experiencia acumulada, y herramientas como estadística y administración que apoyen cada decisión tomada; además de la colaboración organizada entre profesionales y de una secuencia lógica de trabajo; por consiguiente, se requiere hacer todo lo necesario para diseñar y perfeccionar un producto farmacéutico que brinde una utilidad farmacológica (11, 12).

Ahora bien, para que el desarrollo de un medicamento tenga una excelente calidad, se deben de controlar todos los factores que contribuyen de forma directa o indirecta a su eficacia, seguridad, aceptación y estabilidad; es decir la calidad un medicamento está relacionada e influenciada por su propio diseño.

En la obtención de un medicamento óptimo se necesita de un trabajo de desarrollo farmacéutico que consiga básicamente los atributos de calidad funcionales, éstos se pueden ver en la tabla II (11).

Tabla II. Requisitos de desarrollo para obtener un medicamento con características de calidad adecuadas.

CARACTERÍSTICAS DE CALIDAD FUNCIONAL	REQUISITO DE DESARROLLO
Eficacia terapéutica y seguridad	Desarrollo de un sistema de administración y liberación: homogéneo, confiable, predecible y conveniente, específico para cada fármaco y su objetivo terapéutico.
Estabilidad	Desarrollo de un sistema químico-físico-biológico con una vida útil que dure el máximo tiempo posible.
Aceptación (elegancia y conveniencia)	Desarrollo de un sistema de administración conveniente, sencillo y acorde con el padecimiento, edad y gustos del paciente.
Calidad	Desarrollo de un sistema que permita asegurar las características mencionadas en todas y cada una de las presentaciones individuales del producto.
Economía	Desarrollo de un producto a partir de materiales económicos y una tecnología: simple, reproducible, que de rendimientos máximos y emplee la capacidad existente.

Por otra parte, el desarrollo farmacéutico se vuelve cada vez más complejo ya que no sólo se conocen las propiedades esperadas que deben construirse en el producto, el proceso y metodología de evaluación sino también se tiene que reconocer el carácter científico que está adquiriendo la farmacia y el avance tecnológico que se está obteniendo en todas las ramas que soportan y rodean a dicha disciplina. En la figura 3 se muestran las etapas en el desarrollo de una formulación. (11)

En resumen, las etapas en el desarrollo de una formulación son (11, 13):

- ↳ Revisión bibliográfica
- ↳ Preformulación
- ↳ Formulación
- ↳ Optimización
- ↳ Estabilidad
- ↳ Escalamiento
- ↳ Validación

2.2.1 REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA

La revisión bibliográfica consiste en la recopilación de datos que son necesarios para el desarrollo de la formulación, es decir todo lo referente al principio activo, al posible producto y proceso, métodos de evaluación, propiedades farmacológicas y mercado a conseguir. En esta recopilación se incluyen las fuentes oficiales: Code Federal Register (CFR), farmacopeas, Ley General de Salud, Federal Register, Diario Oficial de la Federación, guías de FDA, Approved Drug Products; y fuentes no oficiales como: revistas, patentes, información técnica, libros generales de tecnología, así como sistemas de información en red: Scientific and Technological Network (STN de Chemical Abstracts Service), Dialog, etc. (11, 13).

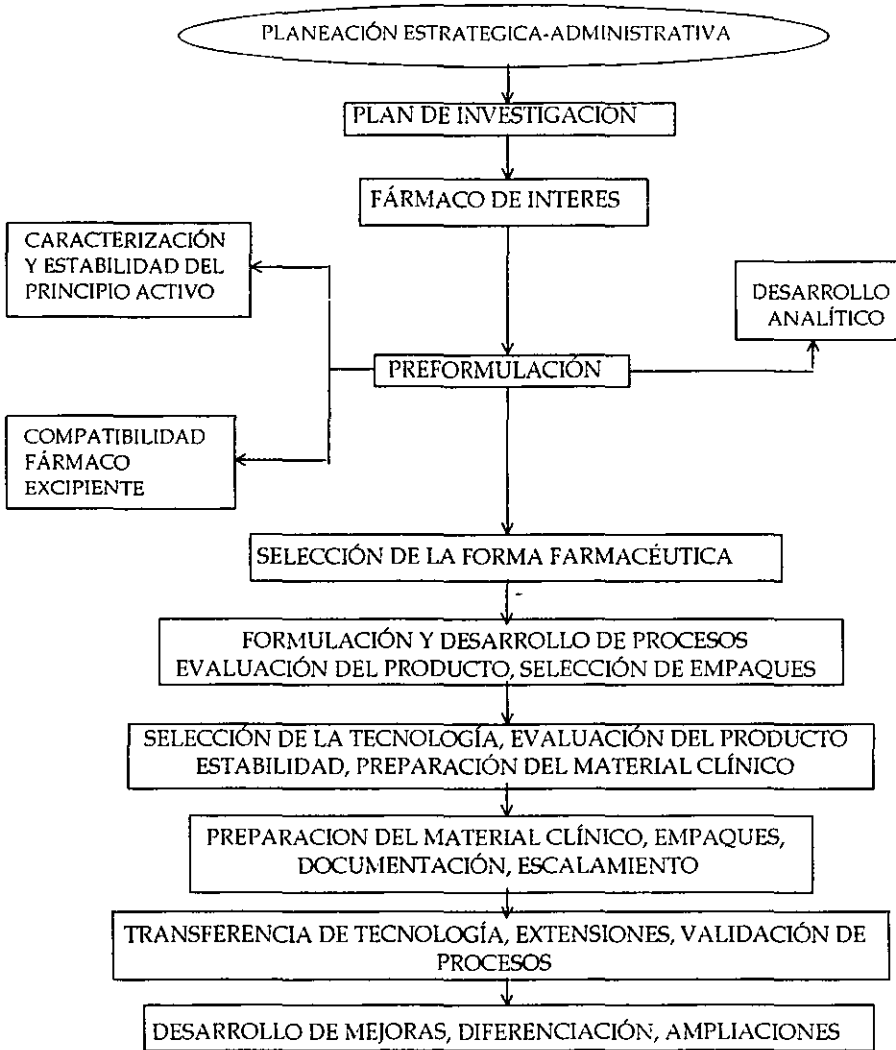


Figura 3. Etapas en el desarrollo de una formulación.(14)

2.2.2 PREFORMULACIÓN

La preformulación comprende el estudio de todas las características del fármaco (caracterización física y química) que van a permitir desarrollar una formulación adecuada, que sea estable física y químicamente, segura y biodisponible. Los estudios de preformulación son esenciales para el entendimiento de las propiedades fisicoquímicas, farmacocinéticas y farmacodinámicas de la sustancia activa, ya que proporcionan información en la determinación de posibles derivados o forma del fármaco y/o forma farmacéutica, los excipientes más adecuados, así como el proceso de manufactura adecuado para obtener una formulación, con lo cual se pueda empezar con los estudios de formulación. Las características del fármaco a considerar se muestran en la tabla III. (11, 12, 14, 15)

2.2.2.1 PRUEBAS FUNDAMENTALES

La descripción completa de un fármaco incluye generalmente su nombre, fórmula y peso molecular, apariencia (color y olor) y propiedades físicas (espectroscopia infrarroja, de resonancia magnética nuclear, de masas, ultravioleta, fluorescencia, rotación óptica, calorimetría diferencial, pKa, solubilidad, propiedades cristalinas). El uso de técnicas analíticas es fundamental para asegurar la identidad, la pureza y la calidad del fármaco que se pretende emplear. Son pruebas típicas para su identificación el punto

de fusión, la espectroscopia UV e IR, la cromatografía y las reacciones de coloración para grupos funcionales específicos. Los ensayos de pureza fijan un límite de impurezas aceptables, y pueden ser sencillos, como determinar la pérdida de peso por desecación, o más complejos, como el uso combinado de cromatografía de gases o líquidos y espectrometría de masas. La elección del método de análisis depende del propósito de la valoración, según sea cualitativa, cuantitativa o semicuantitativa, y de la complejidad de la muestra. La cantidad y la pureza de ésta, junto con las disponibilidades económicas y de técnicas instrumentales, son los parámetros más determinantes. El mejor método de análisis será el más sencillo de los que posean la sensibilidad que se precise. (16)

2.2.2.2 PRUEBAS FUNCIONALES

➤ Propiedades organolépticas

La apariencia, color y sabor del fármaco es muy importante sobre todo para las formas farmacéuticas líquidas orales, donde si el sabor es muy amargo se puede enmascarar con algún saborizante (de origen natural o artificial), y si esto no es posible, hay que considerar el empleo de algún derivado del fármaco que sea aún menos soluble y así evitar el mal sabor, sin afectar su biodisponibilidad. (14)

Tabla III. Programa estructurado que permite llevar a cabo la etapa de preformulación con eficiencia, reduciendo la cantidad de material, tiempo y costo de la investigación. (11, 13)

PRUEBAS/MÉTODOS	OBJETIVO
<p>I. FUNDAMENTALES</p> <p>1. ANÁLISIS (U.V., I.R., etc.).</p> <p>2. SOLUBILIDAD</p> <p>a) pKa</p> <p>b) SALES</p> <p>c) DISOLVENTES</p> <p>3. PUNTO DE FUSIÓN</p> <p>4. ESTABILIDAD EN ESTADO SÓLIDO (Métodos analíticos específicos)</p>	<p>Identidad, pureza, potencia y calidad.</p> <p>Pureza, método, formulación. Control de la solubilidad, formación de sales. Solubilidad, higroscopicidad, estabilidad. Métodos-separación, vehículos potenciales.</p> <p>Polimorfismo, hidratos solvatos</p> <p>Hidrólisis, pH, oxidación, fotólisis, ion metálico. Identificación y aislamiento de los productos degradados</p>
<p>II. FUNCIONALES</p> <p>1. PROPIEDADES ORGANOLEPTICAS</p> <p>2. MICROSCOPÍA</p> <p>3. DISTRIBUCIÓN DEL TAMAÑO DE PARTÍCULA</p> <p>4. GRADO DE HUMECTACIÓN</p> <p>5. COMPATIBILIDAD CON EXCIPIENTES</p>	<p>Formulación</p> <p>Tamaño de partícula, morfología.</p> <p>Homogeneidad, selección de proceso, liberación controlada de fármacos insolubles</p> <p>Selección de excipientes en suspensiones</p> <p>Selección de excipientes</p>

➤ *Tamaño de la partícula.*

El tamaño de partícula y el área superficial de un fármaco son parámetros muy importantes en la formulación, ya que de ellos dependen varias de las características del medicamento resultante, es decir puede verse afectada la biodisponibilidad del fármaco, la homogeneidad de algunas mezclas, la apariencia y la textura (en casos de semisólidos) y la apariencia. Así mismo, hay que controlar el tamaño de partícula de los excipientes utilizados al formular, ya que puede modificar algunas propiedades de la forma farmacéutica que se está diseñando. (14, 16)

➤ *Compatibilidad con excipientes.*

El éxito de una formulación estable depende de la cuidadosa selección de los excipientes empleados para facilitar la administración, liberación y biodisponibilidad del fármaco; y protegerlo de una posible degradación (15).

En los estudios de compatibilidad no sólo hay que considerar la estructura de la sustancia activa, sino también la forma farmacéutica deseada ya que a partir de ella se efectúa la elección de los excipientes. La predicción de posibles interacciones potenciales entre principio activo-excipiente se basan en el conocimiento del tipo de compuestos químicos involucrados con los que se puedan establecer los posibles factores que alteren la estabilidad de la forma farmacéutica. En algunos casos las incompatibilidades del fármaco y los excipientes puede conocerse a partir del uso de información contenida en libros, patentes, revistas, reportes, etc. (15, 17, 18).

Hay cuatro características en un estudio de compatibilidad de fármaco-excipientes, estas son:

1. Preparación de la muestra. La técnica más empleada es la mezcla íntima del fármaco y el excipiente en seco y en solución (empleando como disolvente el agua a algún alcohol), las proporciones pueden variar. Generalmente estas dependen de la dosis y la concentración final del fármaco en el producto, algunos autores recomiendan proporciones de principio activo-excipiente en partes iguales, en relaciones de 1:10, 5:1 o 50:1, por supuesto que la concentración del fármaco es fundamental para esta decisión. Otra forma de realizar este tipo de estudios es preparando microformulaciones en la forma farmacéutica deseada; con esta sofisticada técnica se toma en cuenta la disponibilidad del equipo, operaciones (mezclado, compactación, etc.) y examinar una serie de variables que no son consideradas en el método clásico (15, 17, 18).
2. Diseño estadístico. Es empleado para reducir el número de muestras que son probadas, pudiéndose emplear por ejemplo un diseño factorial para identificar los excipientes óptimos y la proporción adecuada. (18)
3. Condiciones de almacenamiento. Generalmente las mezclas son sometidas a condiciones drásticas de temperatura, estas condiciones pueden variar de acuerdo a los requerimientos establecidos por el laboratorio o formulador (costo, tiempo, disponibilidad de: material, equipo, áreas, personal, etc.) (15, 18).

4. Métodos de análisis. Algunas técnicas para evaluar las interacciones entre fármaco-excipiente se observan en la tabla IV (13, 15, 18).

Tabla IV. Técnicas para evaluar las interacciones entre fármaco-excipiente.

TÉCNICAS	VENTAJAS	DESVENTAJAS
VISUAL	Rápido, fácil, cambio físico.	Incompleto, inespecífico, no cambios químicos.
CROMATOGRAFÍA DE CAPA FINA	Rápido, fácil, cambios químicos.	Cualitativo.
CROMATOGRAFÍA DE LÍQUIDOS DE ALTA RESOLUCION	Cuantitativa.	Laborioso.
CALORIMETRÍA DIFERENCIAL DE BARRIDO	Rápido, fácil.	Inespecífico, la interpretación requiere de experiencia.

2.2.3 FORMULACIÓN

Los estudios de formulación son aquellos que involucran el diseño de una forma farmacéutica, empleando todas las herramientas disponibles para llegar al desarrollo de la misma. (13)

En lo que se refiere específicamente a la selección de la forma farmacéutica y presentación definitiva del producto que se desea, se basa en los resultados de preformulación preliminares, tomando en cuenta la capacidad tecnológica de la empresa y en la definición terapéutica y mercadotecnia del medicamento (11).

Los ensayos que se realicen durante esta etapa siempre deben estar fundamentados y apoyados en conceptos básicos generales de la forma farmacéutica que se va diseñar, así como también de los resultados obtenidos durante la etapa de preformulación.

En general la formulación consiste en (13):

1. Elección de excipientes.
2. Formulación tentativa.
3. Evaluación de control del proceso.
5. Obtención de la fórmula con características deseadas.
6. Definición de especificaciones.
7. Repetibilidad del proceso.

Finalmente, en este estudio de formulación, el resultado que se debe de obtener es (13):

- * Fórmula cuantitativa y cualitativa.
- * Procedimiento de manufactura.
- * Especificaciones preliminares del producto a granel y terminado.
- * Controles en proceso y producto terminado, así como el soporte analítico.
- * Fórmula con posibilidades de optimización.

2.2.4 OPTIMIZACIÓN

La optimización es la etapa en la que se mejoran las características de la forma farmacéutica desarrollada y/o proceso de manufactura, empleando como herramienta el diseño experimental, con la finalidad de conocer mejor los factores que afectan su calidad.

Dentro de las mejoras que se pueden hacer es la apariencia de forma farmacéutica, color, sabor, consistencia, concentración de agentes estabilizantes, amortiguadores de pH, antioxidantes, condiciones de manufactura, modificaciones de equipo, variables de operación, por mencionar algunas (11, 13).

2.2.5 ESTABILIDAD

Otra de las funciones de un formulador es predecir la estabilidad física y química del fármaco en estudio, para poder recomendar la fórmula, junto con los demás estudios, la forma farmacéutica apropiada para el fármaco, el empaque adecuado y las condiciones adecuadas de fabricación y almacenaje, con el fin de que éste sea estable, biodisponible y seguro (14).

La estabilidad es una propiedad de una forma farmacéutica y/o principio activo contenido en un material de empaque determinado, para mantenerse inalterado química, física, microbiológica y terapéuticamente, desde su fabricación hasta su almacenamiento. (20)

El criterio de estabilidad es de gran importancia durante el estudio de preformulación y formulación. La presencia de impurezas puede conducir a conclusiones erróneas en tal evaluación. Los tipos de estabilidad durante el diseño son (12):

- Estabilidad en estado sólido.
- Estabilidad en la fase de solución.
- Estudios de compatibilidad y estabilidad en presencia de excipiente.
- Estabilidad de la fórmula en lotes piloto.

Los estudios de estabilidad pueden ser a largo plazo y acelerados siendo éste último el que más se emplea, ya que está diseñado para incrementar la velocidad de degradación química o biológica o el cambio físico de un medicamento, por medio del empleo de condiciones drásticas de almacenamiento. Se utiliza más de un lote piloto para comparar las pérdidas del fármaco u otros componentes importantes; los análisis se realizan después de la manufactura y durante el almacenamiento, las condiciones a las que son sometidos los medicamentos se puede ver en las tablas V y VI (19, 20, 21)

Las alteraciones que puede sufrir una forma farmacéutica pueden agruparse en tres categorías (14, 20):

- ⇒ Alteraciones químicas. Involucran tanto al fármaco como el excipiente, a pesar de que los estudios de estabilidad se dirijan exclusivamente al contenido del principio activo. Las alteraciones químicas son provocadas por hidrólisis, oxidación, reducción, descarboxilación, polimerización, despolimerización, etc.

- ⇒ Alteraciones físicas. Éstas pueden ser detección de polimorfismo, cambios de solubilidad, cambios del estado de agregación, cambios en la distribución del tamaño de la partícula, alteraciones en la homogeneidad debido a la sedimentación, alteraciones coloidales, cambios de coloración, etc.

- ⇒ Alteraciones microbiológicas. Se refiere a las contaminaciones microbianas del principio activo y excipientes.

Tabla V. Condiciones de estabilidad acelerada para medicamentos con fármacos nuevos.

CONDICIONES DE ALMACENAMIENTO	ANÁLISIS
40 °C +/- 2 °C con 75% de humedad relativa +/- 5 % para formas farmacéuticas sólidas.	30, 60, 90 y 180 días.
40 °C +/- 2 °C con humedad ambiente para formas farmacéuticas líquidas y semisólidas.	30, 60, 90 y 180 días.
30 °C +/- 2 °C con humedad ambiente para todas las formas farmacéuticas.	30, 60, 90 y 180 días.

CONDICIONES DE ALMACENAMIENTO	ANÁLISIS
40 °C +/- 2 °C con 75% de humedad relativa +/- 5 % para formas farmacéuticas sólidas.	30, 60 y 90 días.
40 °C +/- 2 °C con humedad ambiente para formas farmacéuticas líquidas y semisólidas.	30, 60 y 90 días.
30 °C +/- 2 °C con humedad ambiente para todas las formas farmacéuticas.	30, 60 y 90 días.

La estabilidad de un fármaco en suspensión ésta controlada por el hecho de que la velocidad de degradación se relaciona con la concentración del fármaco en solución, mas que la concentración total del fármaco en el producto. Un fármaco suspendido se descompone sólo en solución conforme la fase sólida se disuelve gradualmente así, siempre se mantiene una concentración constante igual a la solubilidad del fármaco; en la fase continua. Normalmente la degradación en una suspensión sigue una cinética de orden cero, con una constante de velocidad igual a la solubilidad del fármaco; en otras palabras, al disminuir la solubilidad del fármaco en el vehículo disminuye también la degradación de éste en suspensión. La mejora en la estabilidad se puede obtener con un intervalo de valores de pH donde el fármaco sea menos soluble o reemplazando el fármaco por una sal o derivado más insoluble (18, 20, 22).

La predicción de la estabilidad física de suspensiones se basa en la determinación de las relaciones hidrostáticas simples utilizadas para definir la velocidad de sedimentación (Ley de Stokes), la cual supone que las partículas son esféricas, defloculadas y de caída libre, lo cual toma en cuenta las interacciones partícula-partícula o partícula-vehículo. Las suspensiones que exhiben flujo no newtoniano también son difíciles de definir en términos de las expresiones básicas. Además, las suspensiones descritas en términos de una sola partícula representativa no reflejan la influencia de la distribución completa de tamaño de partícula (22, 23).

Ahora bien, la estabilidad de las suspensiones frecuentemente está influenciada por la presencia de cargas electroestáticas en las partículas sólidas. La magnitud de estas cargas superficiales es afectada por el pH, y su determinación a veces se complica, ya que pueden existir diferencias en el valor de pH entre la suspensión y el líquido sobrenadante, por lo que se obtienen variantes en la determinación. Cuando las suspensiones son sometidas a temperaturas elevadas se observa un efecto adverso pronunciado sobre la viscosidad de la suspensión, solubilidad de las partículas y distribución de tamaño de partícula (20, 21, 24).

2.2.6 ESCALAMIENTO

El escalamiento puede definirse como el proceso de incrementar el tamaño de lote, es decir, es el desarrollo de una metodología para la producción de un medicamento a escala industrial, basado en la producción realizada a nivel piloto. (13, 14)

Una vez optimizadas las concentraciones de los ingredientes esenciales de la fórmula, se procede a elaborar lotes piloto con el objeto de (11):

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

Se recomienda realizar el escalamiento en una proporción mínima del 10% con relación al tamaño de lote de producción (el cual está determinado por tipo y la capacidad de equipo, así como necesidades de la empresa).

2.2.7 VALIDACIÓN

La validación dentro del desarrollo farmacéutico contribuye a establecer evidencia documentada, con alto grado de seguridad, de que un proceso específico constantemente producirá un producto que cumpla las especificaciones y atributos de calidad diseñados. La validación es importante ya que se reducen costos, existe una mayor eficiencia, garantiza la calidad del producto; para ello debe contarse con los protocolos correspondientes (métodos analíticos y de proceso), así como la calificación de los equipos empleados (11, 25).

2.3 SUSPENSIÓN

Las suspensiones farmacéuticas consisten de una fase interna de partículas sólidas de un intervalo de tamaño específico, las cuales están dispersadas en una segunda fase externa o continua (por medio de un agente o una combinación particular de agentes suspensores), que por lo general es un líquido o un semisólido. Cuando los sólidos de la fase interna tiene un tamaño menor de $1\ \mu\text{m}$ el sistema se conoce como una suspensión coloidal y más de $1\ \mu\text{m}$ el sistema se denomina suspensión ordinaria. El límite superior de tamaño para las partículas sólidas suspendibles es de aproximadamente de 50-75 μm . (22, 23,26)

2.3.1 TIPOS DE SUSPENSIONES FARMACÉUTICAS

Las suspensiones suelen dividirse en tres tipos (25, 26):

- ⇒ Orales
- ⇒ De aplicación externa
- ~ Inyectables

2.3.1.1 SUSPENSIONES ORALES

Las suspensiones orales constituyen la fracción más grande de las suspensiones farmacéuticas. Aquí, el o los principio activos están finamente divididos y dispersados a través de un medio líquido; las partículas sólidas se encuentran entre el 0.5 % y el 40 % de la fórmula total. Esta clase es muy efectiva como consecuencia del tamaño de partícula empleado, que le proveen una mayor disponibilidad. (24, 27).

2.3.1.2 SUSPENSIONES DE APLICACIÓN EXTERNA

A esta clase de suspensiones también se les conoce como lociones tópicas. Son preparaciones líquidas que contienen partículas sólidas dispersadas en un vehículo líquido destinadas para aplicarlas sobre la piel. Proporcionan seguridad debido a su poca toxicidad sobre la piel. La acción protectora y las propiedades cosméticas de las lociones tópicas usualmente requieren de altas concentraciones de la fase dispersa, aproximadamente del 20% de exceso (24,26).

2.3.1.3 SUSPENSIONES INYECTABLES

Estas suspensiones son diseñadas para administrarse por vía intramuscular, intradérmica, intrarticular o subcutánea, por lo que deben ser estériles. Los sólidos contenidos usualmente son de 0.5 % a 5.0% y el tamaño de partícula es menor de 5 μm , la viscosidad es suficientemente baja para facilitar su inyección. Los vehículos más comunes son soluciones de cloruro de sodio ó aceites vegetales (en el caso de oftálmicos son preparados de forma estéril y los vehículos empleados son isotónicos y de composición acuosa) (24).

2.3.2 VENTAJAS

Las suspensiones ofrecen una variedad de ventajas en comparación a otras formas farmacéuticas, algunas de ellas se mencionan a continuación.

(23, 24, 28, 29)

- * Suelen ser más aceptadas en pacientes pediátricos y geriátricos.
- * Son generalmente administradas a personas con problemas de deglución.
- * En numerosas ocasiones el uso de suspensiones enmascara el sabor desagradable de ciertos fármacos.
- * Las suspensiones acuosas son útiles como forma farmacéutica para administrar principios activos insolubles o pocos solubles.

2.3.3 DESVENTAJAS

Entre las desventajas que presentan las *suspensiones orales* se encuentran las siguientes: (23, 28)

- * Generalmente son administradas más de una ocasión durante el día.
- * No se pueden administrar a pacientes inconscientes.
- * En ocasiones son difíciles de redispersar.

2.3.4 CARACTERÍSTICAS DE UNA SUSPENSIÓN

Las suspensiones farmacéuticas generalmente cuentan con las siguientes características (23, 28, 29):

- ✓ El fármaco suspendido no debe sedimentarse rápidamente, y tiene que contar con una de las siguientes formas:
 - a) El material insoluble sedimenta pero es fácil resuspenderlo, es decir, existe separación de las fases pero sin formarse una pasta dura de las partículas sólidas.
 - b) El material insoluble es mantenido en suspensión con muy poca o escasa separación de las fases.

- ✓ Las partículas del fármaco sedimentan, pero es fácilmente redispersarlo mediante agitación.
- ✓ La suspensión no debe ser muy viscosa para que pueda fluir libremente en el envase.
- ✓ La suspensión debe ser física y químicamente estable en la vida media del producto.
- ✓ Debe ser de sabor, color y olor agradable.
- ✓ Tiene que ser resistente al ataque microbiano.

2.3.5. PRINCIPIOS DE FORMULACIÓN

Con el fin de obtener una suspensión satisfactoria, hay que conocer el comportamiento de las partículas sólidas en el vehículo, ya que una suspensión estable depende de la dispersión apropiada del principio activo. Por lo que se tiene que examinar y evaluar las propiedades y comportamiento de la sustancia activa.

2.3.5.1 TAMAÑO DE PARTÍCULA

Una de las consideraciones más importante en la formulación es el tamaño de la partícula, ya que es una propiedad que tiene influencia sobre la estabilidad física, apariencia, velocidad de sedimentación, solubilidad del fármaco, resuspendibilidad y biodisponibilidad. (23,24)

Cuando se reduce el tamaño de un sólido, los poros entre las partículas se vuelven más pequeños y por tanto el área superficial se hace más accesible a la penetración de líquido; produciendo velocidades de sedimentación lentas y uniformes. Para la disminución del tamaño se emplean métodos como la micropulverización o molido por energía fluida. (22, 24)

Ahora bien, las pequeñas desviaciones de la forma de la partícula y la uniformidad de tamaño tienen solo efectos menores sobre la densidad de empacamiento (que es la razón entre la masa y el volumen del sedimento) de las suspensiones. Y el crecimiento de las partículas en suspensión puede darse por un cambio polimorfo o cuando las formas amorfas de un fármaco tienen una mayor solubilidad que a la forma cristalina; también hay crecimiento cristalino debido a las fluctuaciones de temperatura durante el almacenamiento o cuando son sometidas a ciclado térmico. (22, 30)

2.3.5.2 PROPIEDADES INTERFACIALES DE LA PARTÍCULA

Las interacciones entre las partículas deben considerarse para la estabilización termodinámica de las partículas suspendidas, estas son la energía libre de la superficie y la presencia de una carga eléctrica sobre la superficie de las partículas. Cuando a un sólido se le disminuye su tamaño, el área superficial del material subdividido se incrementa; como el área superficial incrementa, la energía es positiva. Esto significa que las moléculas en la superficie tienen un estado energético mayor que debajo de su superficie. En el intento de las partículas de alcanzar un estado energético más estable, las partículas tienden a aglomerarse o adherirse entre sí, con lo cual se reduce el área superficial y disminuye la energía libre positiva hacia cero. (24, 30).

Las fuerzas de atracción y repulsión entre las partículas, afectan el grado de floculación y aglomeración de una suspensión. Estas fuerzas de atracción entre las partículas hidrófobas originan un nivel molecular predominante y son del tipo de Van Der Waals; estas fuerzas dependen del área aproximada de contacto entre dos partículas, cuanto más grande sea esta área, tanto mayor será la fuerza de atracción. Las fuerzas de repulsión están dadas por una carga eléctrica de cada partícula; las cargas del mismo signo producen fuerzas de repulsión electrostáticas, las cargas son originadas por diversas fuentes, por ejemplo, el material puede tener composición iónica, como las sales insolubles o electrólitos.

(24)

La carga de la partícula resulta de un potencial de superficie de las partículas. Cuando se suspenden partículas hidrofóbicas finas en solución acuosa, ocurre una adsorción de los iones existentes en la solución que imparte una carga fija superficial a éstas. Puesto que la mayoría de las partículas de fármaco en suspensión es negativa, la partícula atraerá a una capa de iones de carga opuesta, iones positivos que se mantienen en una capa, los contraiones restantes que estén alejados pero aún en la proximidad inmediata de la partícula, forman lo que se conoce la doble capa eléctrica. (22, 30)

El potencial zeta representa la carga total efectiva sobre la superficie de la partícula o el potencial a través de la capa difusa de contraiones que rodea la partícula. Puede calcularse por mediciones microelectroforéticas de movilidad de las partículas cargadas en un campo eléctrico. Cuando es relativamente alto (25 mv o más) las fuerzas de repulsión entre dos partículas son mayores que las fuerzas de atracción de London. Por lo tanto, las partículas se dispersan y se dice que están defloculadas. (30)

La adición de un ion adsorbido cuya carga es de signo contrario a la carga de la partícula reduce progresivamente el potencial Z (figura 4). Aumentando la concentración del ion añadido, las fuerzas eléctricas de repulsión disminuyen lo suficiente para que predominen las fuerzas de atracción. En estas condiciones las partículas pueden acercarse más y formar agregados no compactos llamados flóculos o copos. Se dice que este sistema está floculado. (29, 30)

La determinación del potencial zeta de las partículas en una suspensión suministra información útil concerniente al signo y magnitud de la carga y su efecto en la estabilidad física del sistema con respecto a al tiempo. (22)

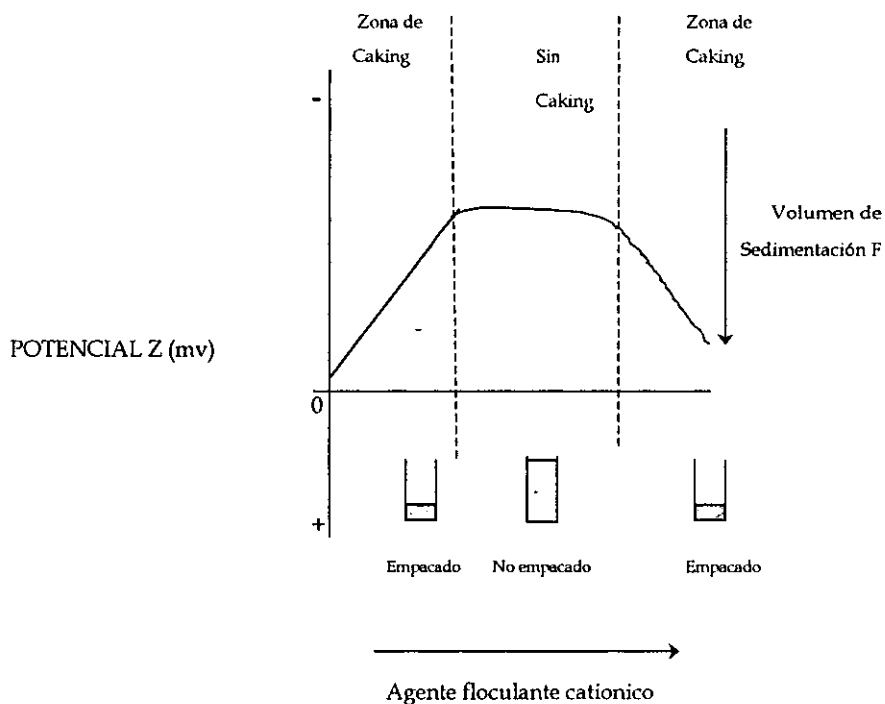


Figura 4. Relación entre *caking*, potencial Z y volumen de sedimentación cuando un agente floculante se agrega a una suspensión de partículas cargadas negativamente (se conoce como un *caking* al fenómeno de agregación de las partículas que se depositan en el fondo).

2.3.4.3 FLOCULACIÓN

Las suspensiones pueden formarse por sistemas floculados, donde se forman agregados no compactos llamados flóculos o copos, esta agregación se debe a puentes químicos. Estos flóculos se sedimentan y el sedimento producido es poco denso, por lo que es fácil de redispersar. En la tabla VII se muestran las propiedades floculadas y no floculadas. Para obtener una floculación apropiada generalmente se hace uso de agentes suspensores, coloides protectores, agente humectantes y electrolitos. (24,29)

Las principales ventajas de obtener un flóculo estable son las siguientes (23, 24):

- ✓ Los agregados tienden a romperse fácilmente bajo la aplicación de pequeñas cantidades de esfuerzo de corte, tales como la agitación suave de una botella o frasco vial, o por el flujo a través de un pequeño orificio, y reformar una extensa red de partículas después de que se remueve la fuerza. Por lo tanto, la floculación imparte una estructura a la suspensión virtualmente sin incremento en la viscosidad.

- ✓ En un sistema floculado, el flóculo sedimentará rápidamente, con un volumen de sedimentación alto y puede suspenderse fácilmente incluso después de almacenarse por largos períodos (ver figura 5).

Tabla VII. Propiedades de las partículas floculadas y defloculadas	
DEFLOCULADAS	FLOCULADAS
<ul style="list-style-type: none">❖ Las partículas existen en suspensión como entidades separadas.❖ La velocidad de sedimentación es baja porque cada partícula sedimenta individualmente y su tamaño es mínimo.❖ La sedimentación es lenta.❖ El sedimento se hace muy compacto debido al peso de las capas superiores de material sedimentado. Las fuerzas de repulsión entre las partículas son vencidas y se forma una pasta dura difícil o imposible de volver a dispersar.❖ Las suspensiones tienen buena apariencia por que el material se encuentra suspendido por un período de tiempo relativo. El sobrenadante también sigue turbio incluso cuando hay sedimento visible.	<ul style="list-style-type: none">❖ Las partículas forman agregados.❖ La velocidad de sedimentación es alta, porque las partículas sedimentan como flocúlos.❖ El sedimento se forma rápidamente.❖ El sedimento es poco compacto y tiene estructura de andamio o tabicada. Las partículas no se unen firmemente ni se forma una torta o pasta dura y densa. El sedimento es fácil de redispersar volviendo a formar la suspensión original.❖ La suspensión tiene un aspecto desagradable debido a la rápida sedimentación y a la presencia de una región sobrenadante clara.

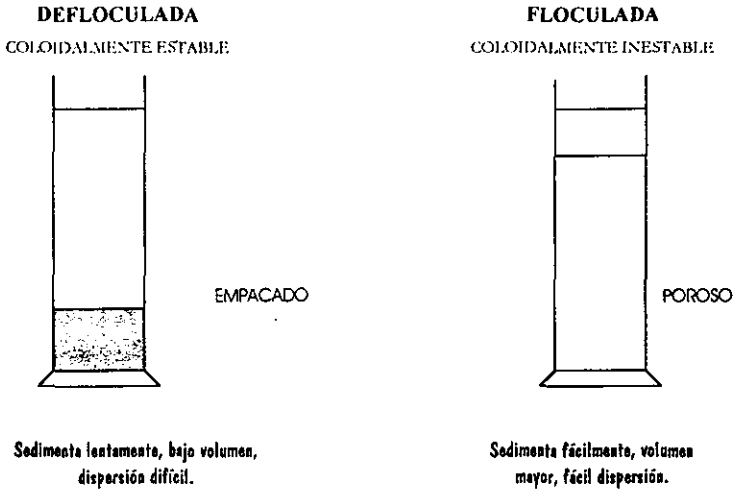


Figura 5. Características de suspensiones flocculadas y deflocculadas.

2.3.5.4 HUMECTACIÓN

Un paso importante en la preparación de suspensiones es la dispersión inicial del fármaco en el vehículo. Algunos sólidos son humectados fácilmente por los líquidos, mientras que otros no. El grado de humectación depende de la afinidad de los fármacos por el agua, y de ahí que existan sólidos hidrofílicos e hidrofóbicos. La mayoría de los fármacos pertenecen a esta última categoría y por tanto son difíciles de suspender y frecuentemente flotan en la superficie del agua y de líquidos polares debido al aire atrapado y a la pobre humectación. Las sustancias hidrofílicas son fácilmente humectadas por el agua o por un medio acuoso; las sustancias hidrofóbicas son humectadas con líquidos orgánicos o polares. (23, 22,30)

Cuando se prepara una suspensión el activo debe ser primeramente suspendido separadamente en partículas finamente divididas, el líquido empleado como humectante debe desplazar el aire de la superficie del sólido, adhiriéndose hacia este. (22)

La humectación de un sólido puede observarse por el ángulo de contacto del sólido con la superficie del líquido. Esto se puede ver en la figura 6, cuando el ángulo de contacto entre el líquido y el sólido es de 0° , significa que hay una humectación completa; si se aproxima a 180° la humectación es incompleta con el líquido de prueba. (22,30)

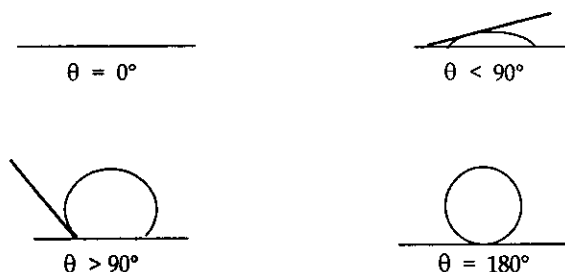


Figura 6. Ángulo de contacto.

La velocidad de humectación puede determinarse colocando una cantidad determinada del fármaco sobre la superficie del agente humectante a varias concentraciones y midiendo el tiempo requerido para completar la humectación y sumergir el polvo; básicamente consiste en la cantidad necesaria para humedecer todo el polvo (es un proceso similar a la granulación humedad de un sólido). (24)

2.3.5.5 SEDIMENTACIÓN

Con el fin de proveer una adecuada y uniforme dosis de fármaco, es necesario el control de la sedimentación de las partículas. La velocidad a la cual sedimentan las partículas en una suspensión tiene relación con su tamaño, densidad de la partícula y del medio, y con la viscosidad del medio de dispersión. (24, 29)

Cuando un fármaco sedimenta como consecuencia de una distribución no uniforme del tamaño de partícula, por la diferencia de densidades de la fase dispersa, el medio y de la viscosidad del medio dispersante; la relación que describe este comportamiento, es la velocidad de sedimentación de las partículas, la cual esta dada por la Ley de Stokes. (24)

$$V = [d^2 (\delta_1 - \delta_2) g] / 18 \eta \quad (\text{ec. 1})$$

Donde:

V= velocidad de sedimentación de las partículas (cm/seg)

d = diámetro de la partícula (cm)

δ_1 = densidad de la partícula (g/mL)

δ_2 = densidad del medio de dispersión (g/mL)

g = aceleración de la gravedad (980.7 cm seg⁻²)

η = viscosidad del medio de dispersión (poise: cps)

La ecuación (1) muestra que la velocidad de sedimentación es directamente proporcional al diámetro de la partícula. Si las partículas son menores de 3 μm , y su densidad no difiere por más del 20 % de la densidad del vehículo, entonces las partículas pueden ser mantenidas en suspensión por medio de un movimiento Browniano. En la práctica esto resulta difícil, ya que el reducir el tamaño de la partícula implica un aumento en el tiempo y el equipo empleado; además de que el movimiento Browniano produce agregación seguida de sedimentación de agregados y frecuentemente un "caking" (se conoce como un *caking* al fenómeno de agregación de las partículas que se depositan en el fondo) originando una redispersión difícil y en algunas ocasiones imposibles. (24)

El volumen de sedimentación, F , es la relación que existe entre volumen sedimentado V_u y el volumen total de la suspensión, V_o .

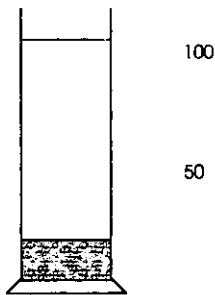
$$F = V_u / V_o$$

(ec. 2)

Cuando aumenta el volumen de suspensión que aparece ocupado por el sedimento, también aumenta el valor de F , que normalmente es de casi 0 a 1. En el sistema donde F es igual a 0.75, el 75 % del volumen total en el recipiente está aparentemente ocupado por los flóculos porosos que forman el sedimento. Esto se observa en el figura 7. En una suspensión

determinada es posible hacer que F se acerque más a la unidad el producto se hace más aceptable porque el volumen de sobrenadante (considerado antiestético) se reduce progresivamente. Cuando F es igual a 1 no hay sedimento visible aunque el sistema está defloculado. Esta es la suspensión ideal porque en estas condiciones no hay sedimento ni "caking" y la suspensión tiene un aspecto estético, por que no presenta un sobrenadante visible. (29, 30)

DEFLOCULADA



FLOCULADA

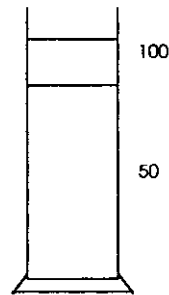


Figura 7. Parámetros de sedimentación de las suspensiones.

2.3.5.6 VISCOSIDAD

La viscosidad en una suspensión esta afectada por la estabilidad de las partículas dispersadas, el cambio de las propiedades de flujo de la suspensión cuando es agitada. La Ley de Stokes muestra que la viscosidad del medio de dispersión es inversamente proporcional a velocidad de sedimentación de las partículas. Un incremento en la viscosidad produce una sedimentación lenta y un aumento en la estabilidad física. Para incrementar la viscosidad se adiciona un agente suspensor. (24, 30)

Las suspensiones responden de diferente forma cuando se aplica una fuerza, comportándose como fluidos no newtonianos. Cuando en una suspensión se les aplica una fuerza tienden a aglomerarse o unirse, son tan concentradas que puentes continuos de partículas se extienden por toda la suspensión formando redes tridimensionales. Este comportamiento plástico o de Bingham es una característica importante ya que se requiere un esfuerzo de corte mínimo para que fluya libremente y el arreglo es mínimo en el sistema. Esta fuerza necesaria es referida como valor de rendimiento. (24, 29)

El flujo pseudoplástico es muy común en las suspensiones. En este caso, el valor de rendimiento puede no existir, pero hay una aparente disminución en la viscosidad cuando la velocidad de corte aumenta. Esto se observa en dispersiones con polímeros de alto peso molecular, como los hidrocoloides. (24)

El flujo dilatante es poco común y puede ser ocasionalmente observado en dispersiones defloculadas con alta concentración de sólido. Aquí la viscosidad aparente es directamente proporcional a la velocidad de corte. Esto es cuando las partículas no tienden a agregarse o unirse, siempre que la cantidad de líquido presente no sea mucho mayor que la necesaria para llenar los espacios vacíos entre las partículas; si se agita lentamente hay el líquido suficiente para permitir el deslizamiento de las partículas y por tanto la viscosidad es baja; cuando se agita con rapidez las partículas chocan, se bloquean y se agrupan en vez de deslizarse, los sólidos suspendidos parecen estar expandidos o dilatados. (24, 29)

Otro sistema reológico es el fluido tixotrópico que es una transición gel-sol isotérmica, reversible y dependiente del tiempo; estos sistemas exhiben un flujo rápido a velocidades de corte relativamente altas, pero cuando el esfuerzo de corte desaparece el sistema se reforma lentamente para convertirse en un vehículo estructurado. Esta propiedad resulta de la ruptura y reconstitución de flóculos bajo tensión. Después de la agitación existe una pequeña sedimentación de la partícula hasta que el sistema desarrolla un suficiente valor de rendimiento. La principal ventaja de tixotropía es la facilidad de administrar después de agitar y una alta viscosidad durante el reposo que impide la sedimentación; siendo así el comportamiento reológico ideal en una suspensión oral. (24)

2.3.6 EXCIPIENTES EMPLEADOS EN LAS SUSPENSIONES

Durante la preparación de una suspensión se requiere cierto número de componentes, unos para mantener las partículas en suspensión, mientras otros son solamente parte del vehículo. Estos componentes pueden clasificarse como sigue: (23, 24, 28)

1. Principio activo
2. Componentes del sistema suspensor
 - > Humectante
 - > Agentes suspensores
 - > Agente floculante
3. Componente del vehículo o fase externa
 - > Agentes conservadores
 - > Edulcorante
 - > Sistema amortiguador
 - > Sabor
 - > Color
 - > Vehículo

2.3.6.1 PRINCIPIO ACTIVO

El diámetro de las partículas sólidas deberá estar comprendido en un intervalo entre 50 a 75 μm . Los métodos más comunes empleados para la reducción de las partículas son por medio de la micropulverización, uso de molinos como el de rodillo, de bolas, universal y de martillos; o el molino de energía fluida. (23)

2.3.6.2 AGENTE HUMECTANTE

Los agentes humectantes son sustancias que modifican las características hidrófobas de las partículas de manera que disminuye la tensión interfacial y el ángulo de contacto del sólido en el vehículo, favoreciendo la dispersión del mismo. El uso de agentes humectantes puede retardar el crecimiento de cristales; sin embargo hay que tener cuidado con las concentraciones adicionadas, ya que con concentraciones menores de 0.05% puede no lograrse una completa humectación, mientras que con concentraciones mayores de 5% se pueden solubilizar las partículas ultrafinas y conducir eventualmente a cambios en la distribución de tamaño de partícula y crecimiento de cristales. El mejor intervalo de HLB es de 6 a 9, algunos humectantes puede ser la glicerina, propilenglicol, polisorbato, tween 60 y 80. (23, 24)

2.3.6.3 AGENTES SUSPENSORES

Son excipientes que retardan la sedimentación de las partículas suspendidas y que proveen viscosidad de tal manera que los flóculos y las partículas se mantengan en suspensión con las características de que se puedan agitar fácilmente. La elección del agente depende de su habilidad como suspensor en el sistema, compatibilidad química con todos los componentes, el efecto del intervalo de pH sobre el fármaco, tiempo de hidratación, apariencia, reproducibilidad de lote a lote y costo. Algunos de ellos son los derivados de celulosa, gomas naturales y gelatinas. (23, 24)

2.3.6.4 AGENTE FLOCULANTE

Estos agentes son adicionados para formar agregados o flóculos con las partículas, estos sedimentan rápidamente pero son fácilmente redispersables. Pueden ser divididos en tensoactivos, polímeros hidrofílicos y electrolitos (monovalentes, divalentes o trivalentes); algunos de ellos son: lauril sulfato de sodio, polisorbato 80, goma de xantano, cloruro de sodio y cloruro de aluminio, también puede usarse tensoactivos iónicos y no iónicos como agentes floculantes en concentraciones de 0.001 a 1.0 %. (23, 24)

2.3.6.5 AGENTES CONSERVADORES

Son sustancias que evitan que la suspensión sufra un ataque microbiológico. Esto con la finalidad que durante todo el tiempo de vida útil del producto no presente una contaminación ya sea por hongos, bacterias y/o levaduras, manteniendo así la integridad física de la suspensión. Ya que el agente suspensor y edulcorantes son un adecuado medio de crecimiento para los microorganismos y algunas gomas naturales son fuentes de contaminación. Los conservadores más comunes son los derivados de parabenos, benzoatos, etc. (23, 24)

2.2.6.6 EDULCORANTE

En las suspensiones orales se utiliza un agente edulcorante para darle un sabor dulce. Un edulcorante viscoso como el sorbitol puede ser usado para impartir viscosidad o retardar la sedimentación. Estos agentes incluyen el manitol, fructosa, aspartame, sacarina sódica, azúcar. (23, 24)

2.3.6.7 SISTEMA AMORTIGUADOR

Una suspensión farmacéutica formulada debe exhibir una estabilidad física sobre un amplio intervalo de pH; si se requiere de un valor específico para suministrar una estabilidad óptima y/o minimizar la solubilidad en el vehículo, el sistema puede mantenerse a este valor deseado de pH por el uso de un amortiguador adecuado. Sin embargo, debe evitarse el uso indiscriminado de sales y amortiguadores ya que pequeños cambios en la concentración de electrolitos pueden alterar drásticamente la carga superficial de las partículas suspendidas, afectando a su vez la naturaleza y estabilidad de la suspensión. (23, 24)

2.3.6.8 SABOR

Con frecuencia se tienen fármacos con desagradable sabor, y para disminuir o enmascarar el sabor se emplean sustancias saborizantes que mesuran el sabor desagradable, dándole de esta forma a la suspensión una mayor aceptación por los pacientes pediátricos. Existe una amplia gama de saborizantes, estos pueden ser el sabor cereza, naranja, piña, plátano, limón, menta, mango, etc. (23, 24)

2.3.6.9 COLOR

En la mayoría de los casos el color se usa para conferirle una mejor apariencia estética y elegancia, provocando que sea de mejor aceptación visual por el paciente. En algunas ocasiones los colorantes son empleados para distinguir durante la fabricación de las suspensiones y en escasas veces para proteger el principio activo. Esos pueden ser: rojo AFC No. 3 y 40, amarillo No. 5, Azul AFC No. 2, etc. (23, 24)

2.3.6.10 VEHÍCULO

El vehículo es el agua o puede consistir de un jarabe simple, solución de sorbitol o dispersiones de goma de alta viscosidad con endulzantes artificiales, puesto que la sensación en la cavidad bucal junto con la seguridad de los ingredientes, son criterios de formulación. (23, 24)

2.3.7 PREPARACIÓN DE SUSPENSIONES

La preparación en pequeña escala de suspensiones puede ser abordada sin dificultades por el farmacéutico con un mínimo de equipo. Y es probable que pueda ser tan buena como la dispersión inicial de las partículas. Este paso preliminar debe hacerse de preferencia por trituración en un mortero añadiendo incrementos del agente humectante al polvo. Una vez que las partículas están humectadas, el siguiente paso es decidir cómo habrán de suspenderse. (29)

Existen tres métodos generales para la preparación de suspensiones, los cuales tienen en común el dispersar las partículas humectadas en el medio para lograr una dispersión uniforme de partículas defloculadas. Esto se muestra en la figura 8. (24,29)

El procedimiento general para elaborar una suspensión se describe a continuación: (24)

1. Realizar el procedimiento de fabricación de acuerdo a las buenas prácticas de manufactura.
2. El fármaco se dispersa, adicionándolo lentamente al agua o sistema que contiene el agente humectante.
3. Mezclar los excipientes que requieren estar en forma de solución. Procurando que la solución no esté muy concentrada, de no ser así puede presentarse precipitación sobre la superficie del vehículo suspensor.

4. Adicionar suficiente agua para facilitar la dispersión e hidratación de los agentes suspensores y coloide protector.
5. Los saborizantes (que se encuentren en aceites) pueden ser incorporados al vehículo de la suspensión si el lote final es procesado por un molino coloidal.
6. Procesar el lote a través de un agitador adecuado.
7. Tomar en cuenta el tipo de conservador, en caso de que requiera un valor de pH determinado, de ser así se debe de ajustar el pH con una solución amortiguadora.
8. Aforar con agua o vehículo que sé este empleando hasta el volumen requerido, mezclando hasta homogeneizar.

Las suspensiones son evaluadas después de su fabricación, como producto terminado y durante su almacenaje (estudio de estabilidad), las pruebas que se realizan son: (19,24)

- Apariencia, color, sabor, olor
- pH
- Velocidad de sedimentación
- Redispersabilidad
- Viscosidad
- Cuenta microbiana
- Compatibilidad con el envase primario
- Valoración

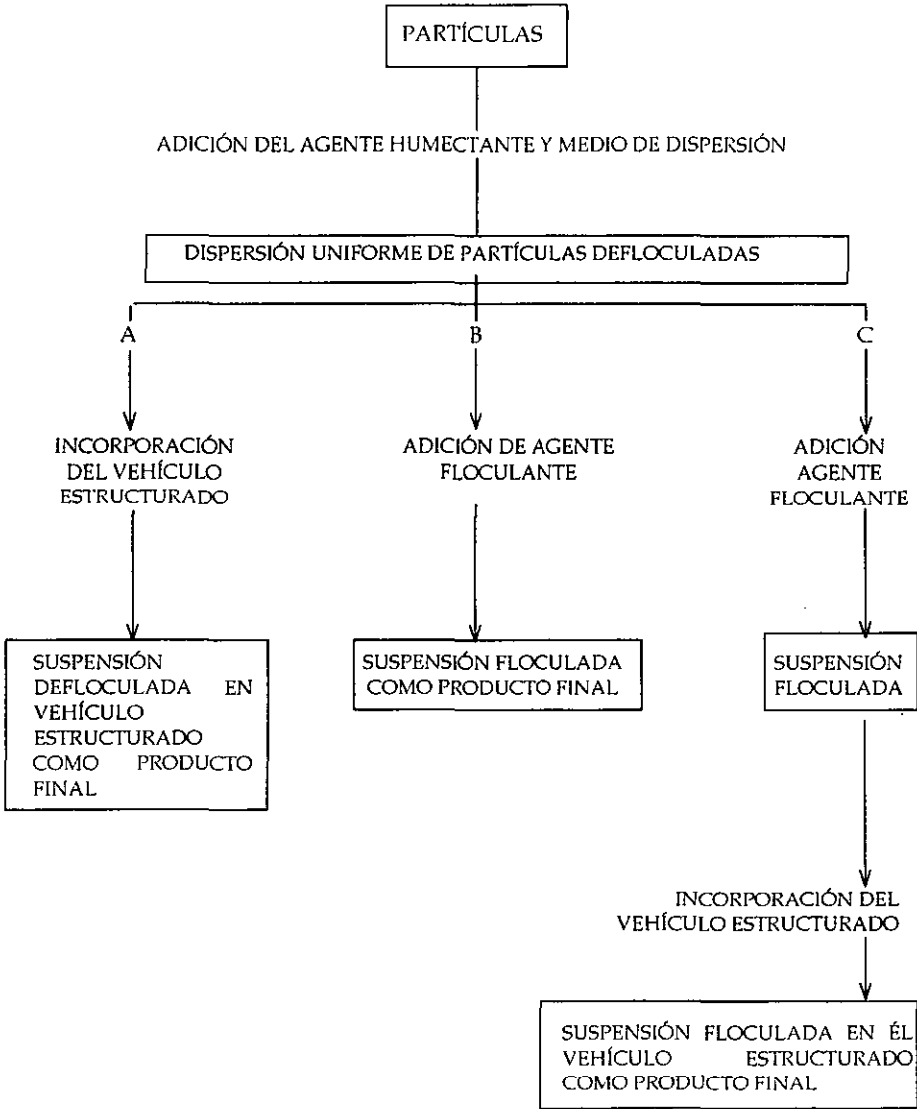


Figura 8. Preparación de suspensiones (23, 29).

2.3.8 PROBLEMAS MÁS COMUNES EN LA FORMULACIÓN DE SUSPENSIONES

Siempre que se elabora una suspensión ocurren una serie de contrariedades que pueden ser originadas por diversos factores; por lo tanto es imprescindible conocer el origen del problema y la solución de este. Los problemas más comunes se mencionan en la tabla VIII.

Tabla VIII. Problemas más comunes en la formulación de suspensiones		
PROBLEMA	CAUSA	SOLUCIÓN
Agregación o apelmazamiento.	Crecimiento de cristales (aumento de tamaño), formación de agregados.	Modificar las características granulométricas del principio activo. Aumentar la densidad de la suspensión oral. Aumentar la viscosidad del vehículo de la suspensión. Determinar el potencial zeta.
Crecimiento de cristales.	Polimorfismo. Combinación de cristales del principio activo y entidades amorfas. Diferencia en el tamaño de cristales. Cantidades excesivas de tensoactivo, provocando la solubilización y precipitación del principio activo.	Decrecimiento de la tensión interfacial, para reducir la energía superficial libre de partículas. Evitar el uso de entidades cristalinas diferentes, así como modificar el procedimiento de precipitación del principio activo. Modificar el tamaño de partícula, o bien homogeneizar el tamaño. Verificar la concentración del agente tensoactivo y cambiar el contenido del vehículo de la suspensión.
Poca dispersabilidad	Defloculación.	Formular un sistema floculado.
Variación del pH.	Degradación del principio activo, contaminación microbiana.	Modificar el sistema buffer. Verificar la estabilidad del principio activo y posibles productos de degradación.

Tabla VIII. Problemas más comunes en la formulación de suspensiones (continuación).		
PROBLEMA	CAUSA	SOLUCIÓN
Defloculación	Alta concentración de electrolitos. Modificación del potencia Z. Crecimiento de cristales.	Verificar las propiedades del fármaco. Determinar la concentración óptima del agente tensoactivo, polímeros y electrolitos empleados en la formulación. Determinar la carga iónica del fármaco, agente de floculación y agente de suspensión. Pruebas de floculación controlada.
Flotación.	Principio activo con características hidrofóbicas, no esta suficiente humectado por el humectante (hay presencia de aire adherido a las partículas).	Emplear un agente humectante con características hidrofílicas. Emplear un agente tensoactivo no iónico para reducir el ángulo de contacto interfacial.
Sedimentación.	Cantidad insuficiente del agente suspensor. Efecto electrolito.	Verificar la concentración del agente suspensor. Aumentar las características tixotrópicas del sistema. Verificar la cantidad de electrólitos y cargas iónicas.
Cambio de color	Reacción del principio activo con los excipientes. Oxidación. El agente suspensor es floculado.	Verificar las propiedades físicas y químicas del principio activo y excipientes. Verificar la estabilidad del colorante y reacciones posibles en el pH empleado. Uso de agente antioxidante Verificar el contenido de electrolitos.

III. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

El desarrollo de medicamentos antivirales se ha incrementado considerablemente en los últimos años, debido quizás principalmente al virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) y sus secuelas. Estos compuestos se han diseñado de tal forma que puedan tener la capacidad de ser específicos al inhibir alguna fase de la infección y replicación viral.

El Aciclovir es el prototipo de compuestos antivirales fosforilados por una cinasa viral para volverse inhibidores de la síntesis de DNA del virus y es empleado para la aliviar el dolor y las molestias causadas por el virus de herpes simple tipo 1 y 2, herpes zoster, varicela-zoster, virus Epstein Barr y citomegalovirus, y en forma conjunta en el tratamiento de SIDA en pacientes que aun no presentan resistencia a este fármaco (1,3,4).

El tratamiento con este medicamento suele ser muy costoso y por ende poco accesible a pacientes de bajos recursos económicos, además que cualquier persona es vulnerable a una infección viral sin importar edad, raza, sexo o estatus social. Debido a esto, se ha tenido la inquietud de obtener una formulación de aciclovir en suspensión oral estable física, química y microbiológicamente, con la finalidad de proveer un producto de bajo costo

con la más alta calidad, facilitar su administración y una mayor biodisponibilidad, y al mismo tiempo proporcionar seguridad terapéutica en la profilaxis de dichas enfermedades cuando sea administrada al paciente.

IV. OBJETIVOS

OBJETIVO GENERAL

Obtener una suspensión oral de aciclovir que sea química y físicamente estable a través de estudios de preformulación, formulación y estabilidad acelerada.

OBJETIVOS PARTICULARES

1. Determinar a través de un estudio de preformulación:
 - A. La caracterización del principio activo.
 - B. Estabilidad a luz solar y a temperatura de 65 °C.
 - C. Degradación ácida, alcalina y oxidación.
 - D. Compatibilidad de aciclovir-excipientes en polvo y en presencia de agua desmineralizada.

2. Realizar ensayos de formulaciones tentativas con base en los resultados obtenidos en el estudio de preformulación.

3. Seleccionar la fórmula más estable sometiendo las formulaciones tentativas a condiciones de ciclaje térmico por 30 días.

4. Someter la fórmula seleccionada a un estudio de estabilidad acelerada en frascos de polietilén tereftalato y tapa metálica como material de envase primario.

V. HIPÓTESIS

A través de los estudios de preformulación, formulación y estabilidad acelerada se obtendrá una formulación estable de una suspensión oral de aciclovir que cumpla con las especificaciones correspondientes del fabricante y oficiales para una suspensión.

VI. METODOLOGÍA

6.1 MATERIAL

6.1.1 Equipo

Balanza analítica Mettler H31

Balanza granataría Ohaus 3305

Balanza semianalítica Mettler BB240

Fisher-Johns, Fisher Scientific Company FC3381/06

Estufas Bluem 981, 2000

Estufa Thelco 10-W-12

Cronómetro Hanhart No. 810022/9809085-03

Cámara climática Hotpack

Refrigerador Kelvinator Mod. 400A

Ro-Tap , Erweka

Pontenciómetro Corning

Parrilla de calentamiento Thermolyne A70

Viscosímetro Brookfield RVT

6.1.2 Instrumentos

Espectrofotómetro UV/VIS de arreglo de diodos Hewlett Packard Modelo 8452A.

Karl Fisher Mettler DL18.

6.1.3 Material

Frascos viales transparentes	10 mL
Microjeringa Hamilton	10 mcL
Matraces volumétricos Pyrex	100, 50, 10 mL
Pipetas graduadas Pyrex	10, 5, 1 mL
Pipetas volumétricas Pyrex	10, 5, 2, 1 mL
Probeta Pyrex	100 mL
Vasos de precipitado Pyrex	50, 100, 500, 1000 mL
Tamices FIICSA	No. 200, 150, 100, 80, 60
Cámara de elución (25mm X 22mm)	
Embudo metálico	
Placas de sílica gel 60 F254, Merck	
Placas de celulosa F, Merck	
Soporte universal	
Vernnier Mitutoyo	
Papel milimétrico	
Papel filtro Whatman No. 5	

6.1.4 Materias primas y reactivos

Aciclovir materia prima, Retecma, S.A. DE C.V.
Aciclovir estándar, Retecma, S.A. DE C.V.
Acido clorhídrico, J. T. Baker Inc.
Acido sulfúrico, J. T. Baker Inc.
Agua desmineralizada.
Alcohol etílico, Merck.
Amoníaco, J. T. Baker Inc.
Dimetil sulfóxido, J. T. Baker Inc.
Cloroformo, Merck.
Guanina, Aldrich Chemical Company Inc.
Hidróxido de sodio, J. T. Baker Inc.
Hidróxido de amonio, J. T. Baker Inc.
Metanol, Merck.
Peróxido de hidrógeno, J. T. Baker Inc.
Propanol, Merck.
Sulfato de amonio, J. T. Baker Inc.

6.2 PROCEDIMIENTO

La metodología general que se siguió durante el desarrollo de este trabajo se muestra en la figura 9, pagina 67.

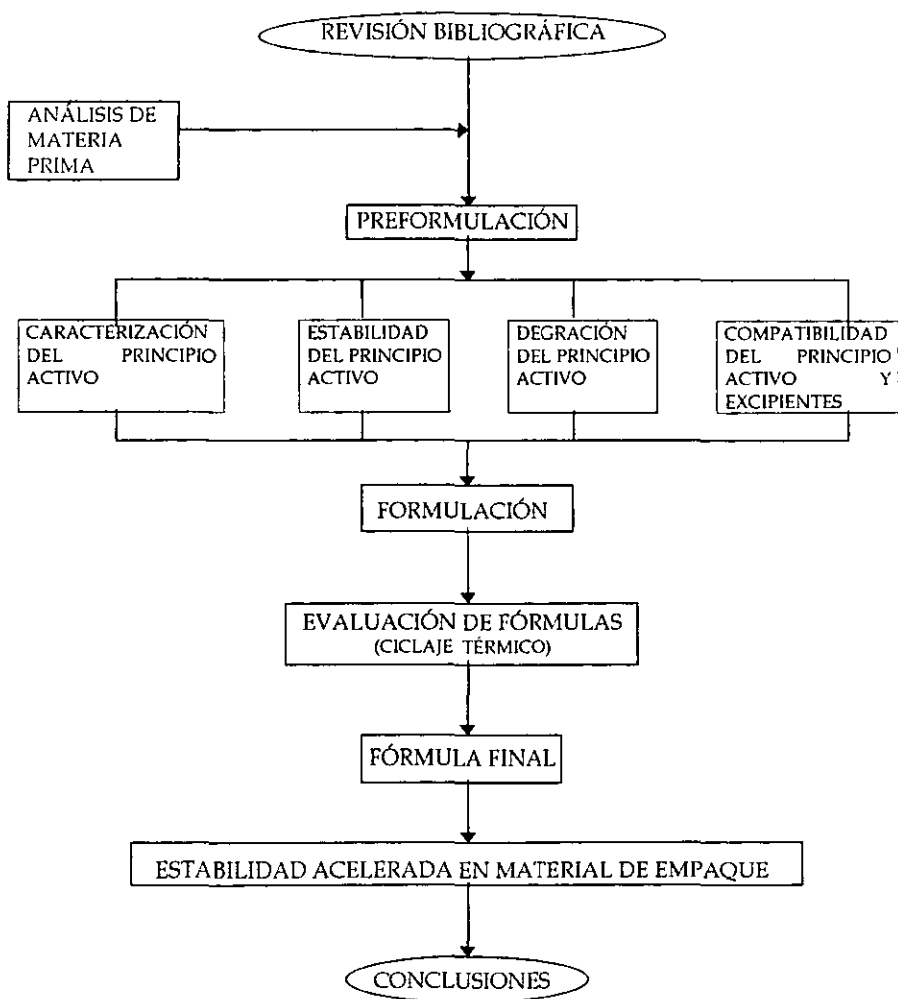


Figura 9. Diagrama de flujo de la metodología general.

6.2.1. ANÁLISIS DE MATERIA PRIMA

6.2.1.1 Descripción

Se realizó una prueba organoléptica de la sustancia reportando su aspecto, color, olor y sabor.

6.2.1.2 Solubilidad

Se colocaron aproximadamente 100 mg de la muestra en tubos de ensaye de 15 ml, adicionando poco a poco y con agitación continua, porciones de 0.5 ml de los siguientes disolventes:

- Agua
- Cloroformo
- Hexano
- Tetracloruro de carbono
- Etanol
- Metanol
- Dimetil sulfóxido
- Hidróxido de sodio 0.01 N
- Ácido clorhídrico 0.01N
- Ácido sulfúrico

6.2.1.3 Punto de fusión

Una pequeña cantidad de aciclovir materia prima fue colocada sobre un cubre objetos, cubriéndola con otro y ajustándola al equipo de Fisher-Johns, se comenzó a incrementar la temperatura a una velocidad lenta. Se registró el intervalo al que funde el aciclovir. Se repitió esta operación tres veces.

6.2.1.4 Identificación

6.2.1.4.1 Espectroscopía por IR

Separadamente se colocó una pequeña cantidad (aproximadamente 10 mg) de aciclovir de referencia y muestra en un mortero de ágata, se adicionó una cantidad igual de KBr, se trituro y se mezcló. La muestra fue transferida a la porta celda del instrumento, efectuando el barrido IR de ésta, empleando como blanco KBr.

6.2.1.4.2 Espectroscopía por UV

Se pesaron aproximadamente 20 mg de aciclovir de referencia y de muestra, preparando separadamente de la siguiente forma: se colocó la sustancia en un matraz volumétrico de 100 ml, se adicionaron 20 ml de

hidróxido de sodio 0.1 N y se disolvió, después se aforo con el mismo disolvente agitándolo bien. De esta solución se tomaron 2 ml y se transfirieron a un matraz volumétrico de 50 ml y se aforo con hidróxido de sodio 0.1 N. Se colocó la muestra en una celda de cuarzo de 1 cm de ancho y realizando un barrido espectrofotométrico de 230 nm a 320 nm, empleando NaOH 0.1 N como blanco.

6.2.1.4.3 Guanina

Utilizando como fase estacionaria placas de celulosa (200 mm X 150 mm) y como fase móvil una mezcla de sulfato de amonio 5 %-amoníaco 13.5 M-propanol-1-ol (60:30:10 vol.). Se aplicó separadamente en la placa 10 mL de cada una de las siguientes soluciones:

1. Aciclovir materia prima al 1% p/v en amoníaco 13.5 M
2. Aciclovir materia prima al 0.1% p/v en amoníaco 13.5 M
3. Aciclovir sustancia de referencia al 0.1% p/v en amoníaco 13.5 M
4. Guanina sustancia de referencia al 0.007 % p/v en hidróxido de sodio 0.1 M

Se dejó correr la placa hasta que los disolventes ascendieron a 12 cm arriba de la línea de aplicación; después se secó bajo una corriente de aire caliente y se examinó bajo luz ultravioleta a 254 nm.

6.2.1.5 Sustancias relacionadas

Se empleó el método de cromatografía en capa fina utilizando sílica gel como fase estacionaria y una mezcla de cloroformo-metanol-amoníaco 13.5 M (80:20:2 vol.) como fase móvil. Se aplicó separadamente 2 μ L de cada una de las soluciones recientemente preparadas en Dimetil sulfóxido conteniendo:

1. 2.5 % p/v de aciclovir materia prima.
2. 0.0125 % p/v de aciclovir sustancia de referencia.

Se dejó correr la placa, se retiró y se dejó secar bajo una corriente de aire; se reveló bajo luz ultravioleta a 254 nm. El frente del disolvente se dejó ascender 10 cm arriba de la línea de aplicación.

Alguna mancha secundaria obtenida en el cromatograma con la solución 1, con un valor de R_f mayor que la mancha principal no es más intensa que la mancha obtenida en el cromatograma con la solución 2. (26,31).

6.2.1.6 Cenizas Sulfatadas

Se colocaron 1 g de aciclovir materia prima en un crisol de porcelana (previamente llevado a peso constante en la mufla) se adicionaron 2mL de ácido sulfúrico. Se calentó a la flama suavemente hasta lograr el desprendimiento de vapores blancos y luego con mayor intensidad,

procurando que no existieran proyecciones del material. Se trasladó el crisol a la mufla e incinerar a 600 °C por 4 horas. Se dejó enfriar, y posteriormente se agregaron evaporando unas gotas de H₂SO₄, se calcinó nuevamente. Después se adicionaron unas gotas de la solución de carbonato de amonio al 15.8 % p/v, hasta sequedad, se dejó enfriar y se peso. Se repitió el mismo procedimiento hasta peso constante.

6.2.1.7 Contenido de agua

Se agregaron 10 mL de metanol anhidro al vaso de titulación, se titulo con el reactivo de Karl Fisher, se adicionaron 0.1 g de aciclovir seguido de la cantidad suficiente de reactivo de Karl Fisher exactamente medida, más un exceso de 1 mL. Se tituló el exceso de reactivo con metanol anhidro el cual puede ser agregado en cantidades medidas exactamente de agua, se calculó el contenido de agua presente en la muestra.

6.2.1.8 Valoración

Se pesaron alrededor de 20 mg de aciclovir materia prima, se transfirieron a un matraz volumétrico de 50 mL y se aforó con NaOH 0.1 N; se tomó una alícuota de 2 mL y transfirió a un matraz volumétrico de 50 mL y se aforó con el mismo disolvente. Se leyó la absorbancia de la última solución a una longitud de onda de 264 nm, utilizando como blanco hidróxido de sodio 0.1 N.

Se calculo el contenido de aciclovir, comparándolo con aciclovir SRef. preparado de igual manera que la muestra.

6.2.2 PREFORMULACIÓN

6.2.2.1 Propiedades organolépticas

Se preparó una solución de Aciclovir al 4% p/v, empleando como disolvente agua desmineralizada, reportando su apariencia, color, olor y sabor (para esta última determinación se ingirieron 5 mL de esta solución).

6.2.2.2 Distribución del tamaño de partícula

Empleando el método de tamices y el equipo RoTap, se pesaron por separado cada tamiz y el plato, registrando los pesos iniciales (P_1). Se colocaron las mallas en el siguiente orden: plato, 200, 150, 100, 80. 60 y tapa. Después se colocaron 20 g (m, equivale al 100% de la masa) de la muestra de aciclovir sobre la malla No. 60 y tapándola y asegurándola con los tornillos correspondientes, se accionó el equipo por 15 minutos. Una vez transcurrido el tiempo, se pesaron individualmente los tamices (P_i), finalmente se realizaron los cálculos de % retenido de acuerdo a la siguiente ecuación:

$$\% \text{ RETENIDO} = [(P_f - P_i) / m] \cdot 100$$

(cc. 3)

6.2.2.3 ESTABILIDAD DEL PRINCIPIO ACTIVO

En frascos viales transparentes de 10 mL se colocaron 100 mg de aciclovir y se sometieron a temperatura ambiente/luz , temperatura ambiente/ 5 mL de agua desmineralizada/luz y temperatura de 65 °C durante un mes. Se evaluó la degradación por observación visual y por cromatografía de capa fina (CCF), cada tres días, comparando la muestra con un estándar de aciclovir preparado en el momento de la prueba, utilizando sílica gel como fase estacionaria y etanol-hidróxido de amonio (70:30) como fase móvil.

6.2.2.4. DEGRADACIÓN DEL PRINCIPIO ACTIVO.

Se colocaron en frascos viales transparentes de 10 mL, 100 mg de aciclovir, se adicionaron a cada frasco 5 mL de hidróxido de sodio 2 N, ácido clorhídrico 2 N, agua desmineralizada y peróxido de hidrógeno al 35 %. Se colocaron los cuatro primeros viales a 65 +/- 5 °C y el último a 30 +/- 5 °C, sometiéndolos a estas condiciones durante 30 días, se evaluó por observación visual y por CCF, cada tres días, comparando la muestra con una sustancia de referencia de aciclovir recientemente preparado. Se empleó sílica gel como fase estacionaria y etanol-hidróxido de amonio (70:30) como fase móvil.

6.2.2.5 COMPATIBILIDAD CON EXCIPIENTES

En frascos viales transparentes de 10 mL, se colocó el aciclovir con el excipiente a utilizar en una proporción de 1:0.5, por duplicado; se homogeneizó cada mezcla en seco y en solución (adición de 5 mL de agua desmineralizada). Se sometieron todos los frascos a 65 +/- 5 °C por 60 días.

Los excipientes utilizados fueron:

➤ Suspensores

- ◇ Almidón de maíz pregelatinizado
- ◇ Celulosa microcristalina
- ◇ Carbómero 910, 934
- ◇ Carboximetilcelulosa
- ◇ Goma de xantana
- ◇ Span 60
- ◇ Silicato de magnesio aluminio

➤ Conservadores

- ◇ Acido benzoico
- ◇ Acido cítrico
- ◇ Citrato de sodio
- ◇ Metilparabeno
- ◇ Propilparabeno

➤ Humectantes

- ◇ Glicerina
- ◇ Propilenglicol
- ◇ Polisorbato 80

➤ Edulcorantes

- ◇ Azúcar
- ◇ Sacarina sódica
- ◇ Sorbitol
- ◇ Aspartame

➤ Saborizantes

- ◇ Cereza
- ◇ Frambuesa
- ◇ Frutas
- ◇ Lima-limón
- ◇ Naranja
- ◇ Natural

➤ Colorantes

- ◇ Amarillo No. 5
- ◇ Amarillo No. 6
- ◇ Amarillo No. 10
- ◇ Naranja
- ◇ Rojo No. 40

Se evaluó cada mezcla por:

- a) CCF empleando sílica gel GF 254 y etanol-hidróxido de amonio (70:30 vol.) de fase móvil; al inicio, cada tres días por 30 días, y continuado el seguimiento cada 10 días por 30 días.
- b) Evaluación física a través de la observación visual al inicio de la prueba, cada tercer día por 30 días, posteriormente cada 10 días por 30 días.
- c) Se reportó cualquier cambio físico y químico aparecido en las muestras.

6.2.3 FORMULACIÓN

De acuerdo con los resultados que se obtuvieron durante la preformulación, se procedió a seleccionar el agente humectante, agente suspensor, edulcorante y saborizante, por medio de matrices en donde se combinaron diferentes concentraciones de estos con el Aciclovir; una vez que se eligieron los excipientes apropiados para la fórmula. Se realizaron varios ensayos de formulaciones a una concentración de 4 g de aciclovir por cada 100mL, hasta obtener 6 posibles fórmulas, las cuales fueron sometidas a un estudio de ciclado térmico de 24 por 24 horas a 5°C - 37°C por un período de 30 días. Se evaluó diariamente por observación visual y por CCF (de la misma forma que en la preformulación), y algunas otras pruebas como volumen de sedimentación a las 24 hrs, 48 hrs, 5, 8, 15 y 30 días, pH y viscosidad de cada una de ellas, se seleccionó así la fórmula más estable para la fabricación de tres lotes pilotos para realizar el estudio de estabilidad acelerada.

El método de fabricación general empleado para la suspensión se describe a continuación:

1. Se dispersaron los agentes suspensores (100% de la cantidad empleada para la suspensión) en agua desmineralizada (aproximadamente el 35 % de la cantidad total necesaria) a una temperatura no mayor de 60 °C.
2. Se disolvieron los conservadores, saborizante y agente edulcorante (100% de la cantidad total necesaria) en agua desmineralizada (25 % de la cantidad total necesaria) a una temperatura no mayor de 65°C.
3. Humectación del principio activo.
4. Se adicionó la mezcla obtenida en el paso 2 a la mezcla del paso 1, en agitación constante.
5. A la mezcla obtenida en el paso 4 se adicionó la mezcla resultante en el paso 3, suspendiendo el calentamiento y en continua agitación.
6. Se aforó a volumen con agua desmineralizada y se mezcló con agitación vigorosa hasta homogeneizar la suspensión.

La suspensión obtenida se acondicionó en frascos de polietiléntereftalato y tapa metálica provista de un liner.

6.2.4 ESTABILIDAD ACELERADA

Se efectuó (conforme a la Norma oficial mexicana NOM 073-SSA1-1993, Estabilidad de medicamentos) de la siguiente manera:

1. Fabricación de tres lotes de la formulación obtenida.
2. Acondicionamiento la suspensión en el material de envase primario.
3. Sometimiento de los tres lotes por tres meses bajo las siguientes condiciones:
 - A. Temperatura ambiente.
 - B. 5 °C con humedad ambiente
 - C. 30 °C con humedad ambiente.
4. Muestreo de cada mes y efectuando las siguientes pruebas:
 - A. Apariencia.
 - B. Redispersabilidad
 - C. pH
 - D. Viscosidad.
 - E. Valoración.
 - F. Límites microbianos

VII. RESULTADOS

7.1 ANÁLISIS DE MATERIA PRIMA

En la siguiente tabla se muestra en forma resumida los resultados del análisis efectuado al aciclovir materia prima.

Tabla IX. Resultados del análisis de Aciclovir materia prima.		
DETERMINACIÓN	ESPECIFICACIÓN	RESULTADO
DESCRIPCIÓN	Polvo cristalino blanco, de olor y sabor característico, libre de partículas extrañas.	Cumple
SOLUBILIDAD	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Casi insoluble en disolventes orgánicos ➤ Ligeramente soluble en agua ➤ Muy ligeramente soluble en alcoholes ➤ Muy soluble en Dimetil sulfóxido ➤ Se disuelve en soluciones diluidas de ácido e hidróxido alcalinos 	Cumple
IDENTIFICACIÓN	A. IR. El espectro de absorción de la muestra corresponde a la de sustancia de referencia.	Cumple
	B. UV El espectro de absorción de la muestra corresponde a la de sustancia de referencia.	Cumple
	C. GUANINA. La mancha obtenida en el cromatograma de la solución 1 no es más intensa que la mancha obtenida de la solución 4.	Cumple
PUNTO DE FUSIÓN	256- 257 °C	257 °C
SUSTANCIAS RELACIONADAS	Alguna sustancia secundaria obtenida en el cromatograma con la solución 1 con un valor de Rf mayor que la mancha principal no es más intensa que la mancha obtenida en el cromatograma con la solución 2.	Cumple
CENIZAS SULFATADAS	El contenido de cenizas sulfatadas no es más del 0.1 %	0.6 %
CONTENIDO DE AGUA	No debe ser más del 6%	4.87 %
VALORACIÓN	98.0 - 101.0% (como base seca)	100.538 %

7.2 PREFORMULACIÓN

7.2.1 Propiedades organolépticas

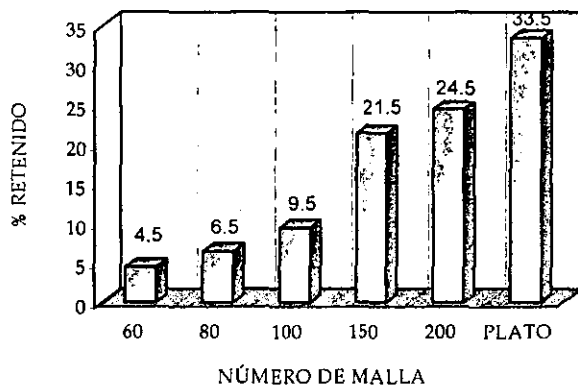
Los resultados obtenidos de una solución de Aciclovir al 4% (p/v) se observan en la tabla X.

PRUEBA	RESULTADO
Apariencia	Una porción pequeña del principio activo permanece sobre la superficie y la mayor parte se sedimenta en el fondo.
Color	Solución blanca opaca
Olor	Ligeramente dulce
Sabor	Un poco amargo

7.2.2 Distribución del tamaño de partícula

No. MALLA	APERTURA DE LA MALLA μm	GRAMOS DE ACICLOVIR RETENIDOS	% RETENIDO
60	250	0.9	4.5
80	180	1.3	6.5
100	150	1.9	9.5
150	106	4.3	21.5
200	75	4.9	24.5
Plato		6.7	33.5

FIGURA 10. DISTRIBUCIÓN DEL TAMAÑO DE PARTÍCULA DE ACICLOVIR



7.2.3 Estabilidad y degradación del principio activo.

Tabla XII. Estabilidad y degradación de aciclovir en frascos viales transparentes después de un mes bajo estas condiciones (-: sin cambio, $Rf_{STD} = 0.61$)

CONDICIÓN	EVALUACIÓN		
	FÍSICA	QUÍMICA	Rf
Luz a temperatura ambiente	Sin cambio	-	0.60
Luz / H ₂ O/ temperatura ambiente	Sin cambio	-	0.60
65 °C (POLVO)	Sin cambio	-	0.63
65 °C /H ₂ O	Sin cambio	-	0.61
NaOH 2N A 65 °C	Cambio de coloración de una solución transparente (inicio) a una solución amarilla tenue (al termino del estudio)	-	0.60
HCl 2N A 65 °C	Cambio de coloración de una solución transparente (inicio) a un sólido amarillento y duro (al termino del estudio)	-	0.62
H ₂ O ₂ / 30 °C	Sin cambio	-	0.60

7.2.4 Compatibilidad aciclovir-excipiente

A continuación se presentan las interacciones sufridas en las mezclas de aciclovir-excipiente (ver tabla XIII, XIV, XV, XVI, XVII y XVIII).

◇ Compatibilidad con agentes suspensores.

La apariencia inicial de las mezclas en el comienzo del estudio de compatibilidad eran homogéneas de color blanco a excepción de veegum F que presentaba una coloración café claro.

Tabla XIII. Interacción de Aciclovir con suspensores en polvo y solución a 65 °C por 60 días en frascos viales transparentes.

MEZCLA ACICLOVIR-EXCIPIENTE	DEGRADACIÓN			
	POLVO		SOLUCIÓN	
	VISUAL	CCF	VISUAL	CCF
SUSPENSOR 1	-	-	-	-
SUSPENSOR 2	-	-	-	-
SUSPENSOR 3	-	-	-	-
SUSPENSOR 4	+ ₁	+	+ _{1/2} *	+ ₁
SUSPENSOR 5	+ ₁	-	+ ₁	+
SUSPENSOR 6	+ ₂	-	+ ₃	-
SUSPENSOR 7	-	-	-	-
SUSPENSOR 8	+ ₂	-	+ ₃	-
SUSPENSOR 9	-	-	-	-

-: sin cambio, +: con cambio, 1: café oscuro; 2: amarillo claro, 3: amarillo oscuro,

*: presencia de cristales

❖ *Compatibilidad con agentes humectantes.*

Tabla XIV. Interacción de Aciclovir con humectantes en polvo y solución a 65 °C por 60 días en frascos viales transparentes.

MEZCLA ACICLOVIR-EXCIPIENTE	EVALUACIÓN			
	POLVO		SOLUCIÓN	
	VISUAL	CCF	VISUAL	CCF
HUMECTANTE 1	-	-	-	-
HUMECTANTE 2	-	-	+/*	-
HUMECTANTE 3	-	-	3	-

-: sin cambio, +: con cambio, 1: café oscuro; 2: amarillo claro, 3: amarillo oscuro,

*: presencia de cristales

❖ *Compatibilidad con agentes edulcorantes.*

Tabla XV. Interacción de Aciclovir con edulcorantes en polvo y solución a 65 °C por 60 días en frascos viales transparentes.

MEZCLA ACICLOVIR-EXCIPIENTE	EVALUACIÓN			
	POLVO		SOLUCIÓN	
	VISUAL	CCF	VISUAL	CCF
EDULCORANTE 1	-	-	-	-
EDULCORANTE 2	-	-	-	-
EDULCORANTE 3	-	-	+	-

-: sin cambio, +: con cambio, 1: café

❖ *Compatibilidad con agentes conservadores.*

Tabla XVI. Interacción de Aciclovir con conservadores en polvo y solución a 65 °C por 60 días en frascos viales transparentes.

MEZCLA ACICLOVIR-EXCIPIENTE	EVALUACIÓN			
	POLVO		SOLUCIÓN	
	VISUAL	CCF	VISUAL	CCF
CONSERVADOR 1	-	-	-	-
CONSERVADOR 2	-	-	-	-
CONSERVADOR 3	-	-	+ ₁	-
CONSERVADOR 4	-	-	+ ₂	-
CONSERVADOR 5	-	-	-	-

-: sin cambio, +: con cambio, 1: crema, 2: amarillo claro

❖ *Compatibilidad con saborizantes.*

Tabla XVII. Interacción de Aciclovir con Saborizantes en polvo y solución a 65 °C por 60 días en frascos viales transparentes.

MEZCLA ACICLOVIR-EXCIPIENTE	EVALUACIÓN			
	POLVO		SOLUCIÓN	
	VISUAL	CCF	VISUAL	CCF
SABOR 1	+ ₅	+	+ ₁	+
SABOR 2	+ ₃	+	+ ₃	+
SABOR 3	-	-	-	-
SABOR 4	-	-	-	-
SABOR 5	+ ₆	-	+ ₂	-
SABOR 6	-	-	-	-
SABOR 7	-	-	-	-

-: sin cambio, +: con cambio, 1: café oscuro; 2: amarillo claro, 3: amarillo oscuro,

*: presencia de cristales

❖ *Compatibilidad con colorantes*

Tabla XVIII. Interacción de Aciclovir con colorantes en polvo y solución a 65 °C por 60 días en frascos viales transparentes.

MEZCLA ACICLOVIR-EXCIPIENTE	EVALUACIÓN			
	POLVO		SOLUCIÓN	
	VISUAL	CCF	VISUAL	CCF
COLOR 1	-	-	+	-
COLOR 2	-	-	-	-
COLOR 3	-	-	-/*	-
COLOR 4	-	-	-	-
COLOR 5	-	-	-/*	-

-: sin cambio, +: con cambio, *: presencia de cristales

7.3 FORMULACIÓN

❖ *Humectación*

Debido a que solo un agente humectante resulto ser compatible química y físicamente con el Aciclovir fue el único que se evaluó a diferentes concentraciones, las cuales se presentan a continuación.

Tabla XIX. Tiempo y grado de humectación del Aciclovir.

ACICLOVIR-HUMECTANTE	TIEMPO min	GRADO DE HUMECTACIÓN
4 g + 1.5 g	+ 60	Ninguna
4g + 2.5g	35	Incompleta
4g + 5.0g	6.5	Completa
4g + 7.5g	5.0	Completa
4 g + 10.0g	2.5	Completa

◇ Selección de sabor y concentración

Se realizaron pruebas sensoriales con los cuatro sabores y los dos edulcorantes que fueron compatibles con el Aciclovir, los resultados obtenidos se muestran en la tabla XX y XXI.

Tabla XX. Resultados de la selección de sabor y concentración con el edulcorante 1 al 0.2%.

SABOR	CONCENTRACIÓN					
	0.05 %	0.10 %	0.15 %	0.20 %	0.25 %	0.30 %
3	PA	A	A	PA	D	D
4	A	MA	MA	MA	A	A
6	PD	PD	D	D	D	MD
7	D	D	PD	D	D	A

A: Agradable, MA: Muy agradable, PA. Poco agradable, D: Desagradable,
PD: Poco desagradable, MD: Muy desagradable.

Tabla XXI. Resultados de la selección de sabor y concentración con el edulcorante 2 al 0.2%.

SABOR	CONCENTRACIÓN					
	0.05 %	0.10 %	0.15 %	0.20 %	0.25 %	0.30 %
3	D	D	D	D	MD	MD
4	MD	MD	MD	D	PA	PA
6	PD	PD	D	D	D	MD
7	PD	PD	D	PA	PA	A

A: Agradable, MA: Muy agradable, PA. Poco agradable, D: Desagradable,
PD: Poco desagradable, MD: Muy desagradable.

En la tabla XXII se muestra las 6 formulas elegidas para el estudio de ciclado térmico, en la tabla XXIII y XXIV se presentan los resultados de los controles evaluados a las formulas que se sometieron a ciclaje térmico, donde apartir de estos se selecciono la formula más estable física y químicamente.

Las formulaciones propuestas y sometidas al estudio de ciclaje térmico para la elaboración de la suspensión oral se muestran en la tabla XXII.

EXCIPIENTE	FORMULAS (%)					
	1	2	3	4	5	6
ACICLOVIR	4.0	4.0	4.0	4.0	4.0	4.0
SUSPENSOR 1	0.25	0.5	1.0	1.5	1.5	1.8
SUSPENSOR 2	0.25	0.20	0.5	0.5	0.15	0.50
HUMECTANTE 2	5.0	5.0	5.0	5.0	5.0	5.0
CONSERVADOR 1	0.10	0.10	0.10	0.10	0.10	0.10
CONSERVADOR 2	0.02	0.02	0.02	0.02	0.02	0.02
EDULCORANTE 1	0.20	0.20	0.20	0.20	0.20	0.20
SABOR 4	0.10	0.10	0.10	0.10	0.10	0.10
AGUA (c.b.p)	100	100	100	100	100	100

Los controles evaluados a las formulaciones de aciclovir suspensión oral durante el ciclaje térmico se muestran en las tablas XXIII y XXIV.

Tabla XXIII. Volumen de sedimentación de aciclovir suspensión oral.						
FORMULACIÓN	COCIENTE DE SEDIMENTACIÓN					
	24 hrs	48 hrs	5 días	8 días	15 días	30 días
1	0.82	0.73	0.58	0.32	0.32	0.32
2	0.96	0.90	0.30	0.30	0.30	0.30
3	0.96	0.85	0.66	0.46	0.46	0.46
4	0.98	0.96	0.68	0.38	0.38	0.38
5	1.00	1.00	0.96	0.96	0.78	0.66
6	1.00	1.00	1.00	1.00	0.98	0.96

Cociente de sedimentación: Volumen sedimentado/Volumen total = 1
(1 es el volumen de sedimentación ideal)

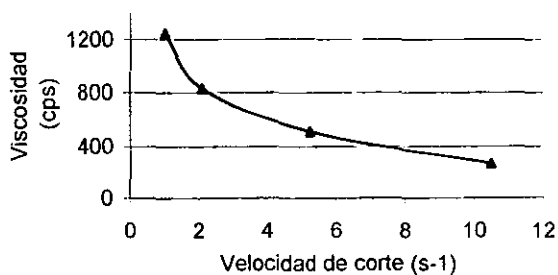


Figura 11. Curva de flujo de aciclovir suspensión de la fórmula No. 6

Pruebas realizadas y resultados obtenidos de las 6 formulas seleccionadas y sometidas al un estudio de ciclaje térmico se muestran en la siguiente tabla.

Tabla XXIV: Pruebas de apariencia, viscosidad, pH y CCF para las formulaciones sometidas a ciclado térmico.					
* Aplicación de una solución de SRef al 0.0125% y de suspensión al 2.5%, etanol: hidróxido de amonio (70:30) como fase móvil.					
PERIODO DE ANÁLISIS	FÓRMULA	APARENCIA Suspensión, homogénea, viscosa, fácil redispersabilidad y libre de partículas extrañas.	VISCOSIDAD (cps) Viscosímetro Brookfield RV, spin 3, 20 rpm, 60 seg.	pH 5.0 -7.0	CCF La mancha de la muestra en el cromatograma debe corresponder a la de referencia.*
INICIO	1	Cumple	32	6.25	Cumple
	2	Cumple	90	6.37	Cumple
	3	Cumple	390	6.45	Cumple
	4	Cumple	40	6.34	Cumple
	5	Cumple	300	6.44	Cumple
	6	Cumple	420	6.35	Cumple
15 DIAS	1	Cumple	28	6.23	Cumple
	2	Cumple	86	6.24	Cumple
	3	Cumple	360	6.42	Cumple
	4	Cumple	25	6.29	Cumple
	5	Cumple	295.5	6.42	Cumple
	6	Cumple	382	6.34	Cumple
30 DIAS	1	Cumple	20	6.20	Cumple
	2	Cumple	73.2	6.31	Cumple
	3	Cumple	306.2	6.38	Cumple
	4	Cumple	10	6.26	Cumple
	5	Cumple	253	6.40	Cumple
	6	Cumple	368	6.34	Cumple

Tabla XXV. Resultados obtenidos durante la determinación de la viscosidad de Aciclovir suspensión de la fórmula No. 6 (esta fórmula es la que presento mejores características físicas)

VELOCIDAD DE CORTE s ⁻¹	VISCOSIDAD cps
1.0471	1250
2.0943	833.33
5.2359	513.2
10.4719	260.4

Tabla XXVI. Valores obtenidos de la curva de flujo de Aciclovir suspensión oral de la formula No. 6 (Consultar anexo).

VELOCIDAD DE CORTE s ⁻¹	FUERZA DE CORTE Dinas cm ⁻²	
	Primera determinación	Segunda determinación
1.0471	13.08875	2.30362
2.0943	17.45243	4.60746
5.2359	26.87063	13.560981
10.4719	27.26882	27.26882

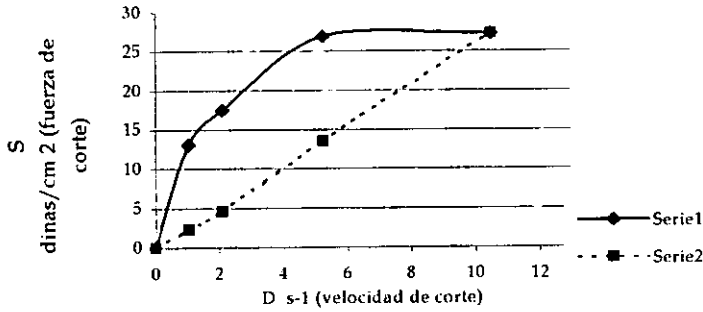


Figura 12. Curva de flujo de aciclovir suspensión
(fórmula No. 6)

La fórmula 6 mostró mejores propiedades físicas y químicas, siendo la que se propuso para someterse al estudio de estabilidad acelerada, esta se describe a continuación:

<i>COMPONENTES</i>	<i>%</i>
PRINCIPIO ACTIVO	4.00
SUSPENSOR 1	1.80
SUSPENSOR 2	0.50
HUMECTANTE 1	5.00
EDULCORANTE 1	0.20
CONSERVADOR 1	0.10
CONSERVADOR 2	0.02
SABORIZANTE 4	0.20
AGUA c.b.p.	100.0

A partir de esta formulación se procedió a la fabricación de lotes piloto cada uno de ellos de 6.3 litros envasados en frascos de polietilentereftalato con tapa metálica provista con un liner, sometiendo cada lote a: temperatura ambiente, 5 °C, 30 °C.

7.4 ESTABILIDAD

Los resultados iniciales obtenidos de los tres lotes se muestran en la tabla XXVII.

Tabla XXVII. Resultados iniciales para Aciclovir suspensión.			
PÁRAMETRO	LOTE 1	LOTE 2	LOTE 3
APARENCIA Suspensión de color blanco, homogénea, viscosa, libre de grumos y partículas extrañas, con ligera o nula sedimentación a las 24 horas de reposo.	Cumple	Cumple	Cumple
ENSAYO DE IDENTIDAD Igual a la sustancia de referencia	Cumple	Cumple	Cumple
SUSTANCIAS RELACIONADAS	Cumple	Cumple	Cumple
REDISPERSABILIDAD Suspensión de fácil redispersión.	Cumple	Cumple	Cumple
pH 5.0 - 7.0	6.56	6.58	6.54
VISCOSIDAD Viscosímetro Brookfield RV Spin 3, 60 segundos y 20 rpm.	426.66	580	746.6
CUENTA MICROBIANA Mesófilos aeróbicos (Menos de 100 UFC/ ml) Hongos y levaduras (Máximo 10 UFC/ml). Microorganismos patógenos. (Ausencia)	 Menos de 100 UFC/ml Menos de 10 UFC/ml Ausente	 Menos de 100 UFC/ml Menos de 10 UFC/ml Ausente	 Menos de 100 UFC/ml Menos de 10 UFC/ml Ausente
VALORACIÓN 90-110 %	101.17 %	101.94 %	102.46 %

Los resultados de los tres lotes piloto a temperatura ambiente (22 - 25 °C) se muestran en la tabla XVIII.

Tabla XVIII. Resultados de estabilidad acelerada para Aciclovir suspensión oral a temperatura ambiente 22-25°C.

PARÁMETRO	TIEMPO (MESES)								
	1er MES			2o. MES			3er MES		
	LOTE 1	LOTE 2	LOTE 3	LOTE 1	LOTE 2	LOTE 3	LOTE 1	LOTE 2	LOTE 3
APARENCIA Suspensión homogénea de color blanco, viscosa libre de partículas extrañas, con ligera o nula sedimentación a las 24 horas de reposo. Fácil dispersabilidad.	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple
pH 5.0 - 7.0	6.40	6.27	6.34	6.34	6.25	6.30	6.48	6.31	6.31
VISCOSIDAD (cps) Viscosímetro Brookfield RV Spin 3, 60 segundos y 20 rpm.	560	833	900	513	653	846	520	613	760
CUENTA MICROBIANA Mesófilos aerobios (Menos de 100 UFC/ml)	Menos de 100 UFC/ml	Menos de 100 UFC/ml	Menos de 100 UFC/ml	Menos de 100 UFC/ml	Menos de 100 UFC/ml	Menos de 100 UFC/ml	Menos de 100 UFC/ml	Menos de 100 UFC/ml	Menos de 100 UFC/ml
Hongos y levaduras (Máximo 10 UFC/ml)	Menos de 10 UFC/ml	Menos de 10 UFC/ml	Menos de 10 UFC/ml	Menos de 10 UFC/ml	Menos de 10 UFC/ml	Menos de 10 UFC/ml	Menos de 10 UFC/ml	Menos de 10 UFC/ml	Menos de 10 UFC/ml
Microorganismos patógenos (Ausencia)	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente
VALORACIÓN 90-110 %	100.86	101.33	101.05	98.88	101.59	102.64	102.75	104.24	105.46

Los resultados de los tres lotes piloto a 5 °C se muestran en la tabla
XXIX.

PARÁMETRO	TIEMPO (MESES)								
	1er MES			2o, MES			3er MES		
	LOTE 1	LOTE 2	LOTE 3	LOTE 1	LOTE 2	LOTE 3	LOTE 1	LOTE 2	LOTE 3
APARENCIA Suspensión homogénea de color blanco, viscosa libre de partículas extrañas, con ligera o nula sedimentación a las 24 horas de reposo Fácil dispersabilidad.	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple
pH 5.0- 7.0	6.43	6.40	6.47	6.25	6.38	6.34	6.52	6.36	6.36
VISCOSIDAD (cps) Viscosímetro Brookfiel RV, Spin 3, 60 segundos y 20 rpm.	673.3	940	900	620	933.2	920	506.4	786.4	880
CUENTA MICROBIANA									
Mesófilos aerobios (Menos de 100 UFC/ml)	Menos de 100 UFC/ml	Menos de 100 UFC/ml	Menos de 100 UFC/ml	Menos de 100 UFC/ml	Menos de 100 UFC/ml	Menos de 100 UFC/ml	Menos de 100 UFC/ml	Menos de 100 UFC/ml	Menos de 100 UFC/ml
Hongos y levaduras (Máximo 10 UFC/ml)	Menos de 10 UFC/ml	Menos de 10 UFC/ml	Menos de 10 UFC/ml	Menos de 10 UFC/ml	Menos de 10 UFC/ml	Menos de 10 UFC/ml	Menos de 10 UFC/ml	Menos de 10 UFC/ml	Menos de 10 UFC/ml
Microorganismos patógenos (Ausente)	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente
VALORACIÓN 90-110 %	99.33	102.91	103.68	99.62	102.59	103.15	102.78	102.26	102.16

Los resultados de los tres lotes piloto sometidos a 30 °C se muestran en la tabla XXX.

Tabla XXX. Resultados de estabilidad acelerada para Aciclovir suspensión oral a 30 °C.									
PÁRAMETRO	TIEMPO (MESES)								
	1er MES			2o. MES			3er MES		
	LOTE 1	LOTE 2	LOTE 3	LOTE 1	LOTE 2	LOTE 3	LOTE 1	LOTE 2	LOTE 3
APARENCIA Suspensión homogénea de color blanco, viscosa libre de partículas extrañas, con ligera o nula sedimentación a las 24 horas de reposo. Fácil dispersabilidad.	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple
pH 5.0 - 7.0	6.43	6.39	6.46	6.28	6.23	6.21	6.43	6.28	6.38
VISCOSIDAD (cps) Viscosímetro Brookfield RV, Spin 3, 60 segundos y 20 r.p.m.	546.66	713.3	893.3	446.4	600	646.4	320	480	606.4
CUENTA MICROBIANA Mesófilos aerobios (Menos de 100 UFC/ml) Hongos y levaduras (Máximo 10 UFC/ml) Microorganismos patógenos (Ausencia)	Menos de 100 UFC/ml	Menos de 100 UFC/ml	Menos de 100 UFC/ml	Menos de 100 UFC/ml	Menos de 100 UFC/ml	Menos de 100 UFC/ml	Menos de 100 UFC/ml	Menos de 100 UFC/ml	Menos de 100 UFC/ml
	Menos de 10 UFC/ml	Menos de 10 UFC/ml	Menos de 10 UFC/ml	Menos de 10 UFC/ml	Menos de 10 UFC/ml	Menos de 10 UFC/ml	Menos de 10 UFC/ml	Menos de 10 UFC/ml	Menos de 10 UFC/ml
	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente
VALORACIÓN 90-110 %	96.43	102.42	102.67	98.76	104.16	105.39	101.44	105.52	107.81

VIII. ANÁLISIS DE RESULTADOS

Durante el análisis Aciclovir como materia prima se aseguró la identidad del principio activo por medio de las pruebas de IR, UV, guanina y punto de fusión, ya que éstas fueron iguales a las de la sustancia de referencia. De la misma forma, la valoración de la sustancia activa estuvo dentro del intervalo establecido y conjuntamente con las demás pruebas realizadas el Aciclovir se encontró dentro de los criterios de calidad propuestos, de manera que fue aprobado para emplearlo en el estudio de preformulación y formulación, así como la fabricación de la suspensión.

El Aciclovir mostró tener un sabor ligeramente amargo, lo que indicó que se tendría que emplear un saborizante que no solamente le confiriera un sabor agradable a la suspensión, sino que también enmascare el sabor amargo. En cuanto a la apariencia en solución (al 4%p/v), el principio activo no se disolvió y permaneció en el fondo del recipiente y una pequeña cantidad quedó flotando sobre la superficie, al agitar la solución se observó un color blanco opaco. Así mismo, presentó un considerable porcentaje de humedad (4.87 %) y un alto grado de aglomeración debido a la cantidad de agua presente en el polvo, aspectos que se tomaron en cuenta para el empleo de un agente humectante

adecuado que ayudara a la distribución homogénea de las partículas en el medio dispersante que fue empleado, con el fin de evitar problemas de uniformidad de dosis cuando se elaboró la suspensión. Así mismo, presentó un tamaño de partícula de 106 a 75 μm (el 24.5 % del polvo quedo retenido en la malla No. 200 y 33.5 % atravesó la malla No. 200), por lo que el tamaño de partícula fue el apropiado para la fabricación de la suspensión.

Ahora bien, en el estudio de estabilidad el Aciclovir no exhibió cambios químicos (los cuales se evaluaron cualitativamente por cromatografía de capa fina), donde en el cromatograma no se observó la presencia de manchas secundarias, los R_f obtenidos para cada una de las diferentes condiciones estuvieron aproximados al valor obtenido de la sustancia de referencia (Ver tabla XII).

Por otra parte, en el estudio de compatibilidad de aciclovir-excipientes se observaron solamente los siguientes excipientes compatibles con el principio activo para realizar los ensayos de formulación: cuatro suspensores, un agente humectante, dos edulcorantes, tres conservadores, cuatro saborizantes y dos posibles colorantes.

La humectabilidad del principio activo se probó con el agente humectante 2, debido a que fue el único compatible con el principio activo. Se utilizaron cinco cantidades diferentes del agente humectante,

evaluando el tiempo en que se tardo el líquido en "mojar" el sólido, así como el grado de humectación. Se observó que al 5.0%, 7.5% y 10.0 % del humectante, el principio activo presentó una humectación completa, se decido emplear la primera concentración, porque entre las dos primeras sólo existió una diferencia de 1.5 minutos del tiempo requerido para mojar el polvo; no se empleó la última concentración, ya que se requería disminuir costos; por lo que se empleó la cantidad mínima necesaria de excipiente, pero la suficiente para lograr una buena humectación.

También se realizaron pruebas de sabor con los cuatro sabores compatibles y los dos agentes edulcorantes a concentraciones mínimas (empleando una prueba subjetiva sensorial del Aciclovir y una concentración constante del agente edulcorante). La concentración que se empleó para el edulcorante fue de 0.2 % y para los saborizantes de 0.05, 0.1, 0.15, 0.20, 0.25 y 0.30 %, seleccionando así el sabor que más agradó, el cual fue el edulcorante 1 y el saborizante 4 al 0.2 %. De manera contraria, se decidió no emplear ningún color ya que la suspensión mostró tener un color blanco muy agradable a la vista.

Por consiguiente, para la formulación de la suspensión se tomaron en cuenta los cuatro suspensores que resultaron ser compatibles con el principio activo, se emplearon concentraciones recomendadas por la literatura para cada excipiente (33). Se realizaron pruebas individuales y en combinación entre ellos con el principio activo, se eligió un sistema de

combinación de dos agentes suspensoros. Se prepararon varias formulaciones, de las cuales sólo se propusieron 6 posibles formulaciones tentativas que se sometieron a ciclaje térmico, a cada una de estas fórmulas se les determinó el cociente de sedimentación, en la fórmula 1 presentó el 82.0 % de sólidos sedimentados a las 24 hrs y 32.0 % a los 30 días con una relación de agentes suspensoros 1:1; a las fórmulas 2, 3, 4 se les aumentó la concentración del agente suspensor 1, mostrando a las 24 horas un cociente de sedimentación cercano a uno, pero al quinto día la fórmula 2 tenía un 30 % de sólidos sedimentados; las fórmulas 3 y 4 presentaron un valor similar a los 8 días. La preparación de las dos últimas fórmulas se basó en la propuesta 4, la fórmula 5 se disminuyó el agente suspensor 2, manteniendo constante el agente suspensor 1; para la fórmula 6 se aumentó la concentración del suspensor 1 y se mantuvo constante el suspensor 2; estas dos últimas fórmulas presentaron valores de sedimentación de uno y aproximadamente de uno hasta los 8 días, a los 15 y 30 días la fórmula 6 conservo valores aproximados a uno, pero la fórmula 5 presentó un cociente de sedimentación de 0.78 y 0.66 a los 15 y 30 días respectivamente. También se evaluaron la apariencia, viscosidad, pH de las seis fórmulas al inicio del estudio a los 15 y los 30 días, en donde observó que las fórmulas 3, 5 y 6 no presentaron variaciones drásticas, comparadas con las otras fórmulas. Con base en los resultados anteriores, se eligió la formulación 6, ya que no sólo cumplió con los controles de calidad establecidos, sino que también presentó un mejor volumen de sedimentación.

La fórmula seleccionada fue sometida a un estudio de estabilidad acelerada, fabricando así tres lotes piloto empleando como envase primario frascos de polietiléntereftalato con retapa de aluminio. Los resultados obtenidos de los parámetros evaluados demostraron inicialmente que la suspensión oral de Aciclovir no cambia de aspecto físico, presenta una variación no significativa de pH, así mismo el contenido de principio activo se encontró dentro de los límites establecidos, se observó que hay cambios en la viscosidad de la suspensión en las diferentes condiciones sometidas pero no provocó modificaciones significativas en el volumen de sedimentación y resuspendibilidad de la suspensión; también la cuenta microbiana se encontró dentro de los límites.

X. CONCLUSIONES

1. El Aciclovir empleado se encontró dentro de los límites de control de calidad establecidos por el laboratorio, por lo que se aprobó para la elaboración de la suspensión.
2. La sustancia activa resultó ser estable a luz solar, temperatura ambiente y a 65 °C en polvo y solución, además de no presentar degradación en medio ácido, alcalino y oxidante.
3. El principio activo presentó incompatibilidades con silicato de magnesio aluminio, polisorbato 80, sabor natural, sabor frutas, goma de xantano, span 60, azúcar, ácido cítrico, sabor lima-limón, sabor naranja y color amarillo 5.
4. Se realizaron formulaciones tentativas con los excipientes que fueron compatibles utilizando diferentes concentraciones de los componentes, sometiendo seis formulaciones a ciclaje térmico.
5. Se seleccionó la fórmula que presentó mejores propiedades físicas (volumen de sedimentación principalmente) y químicas (algún tipo de interacción con los componentes de la fórmula) durante el ciclaje térmico.
6. La fórmula final resultó ser estable física, química y microbiológicamente en el material de envase primario empleado bajo las diferentes condiciones sometidas, asegurando así la eficacia y seguridad terapéutica.
7. La fórmula desarrollada no presentó interacción con el material de empaque empleado en las condiciones establecidas.

X. REFERENCIAS

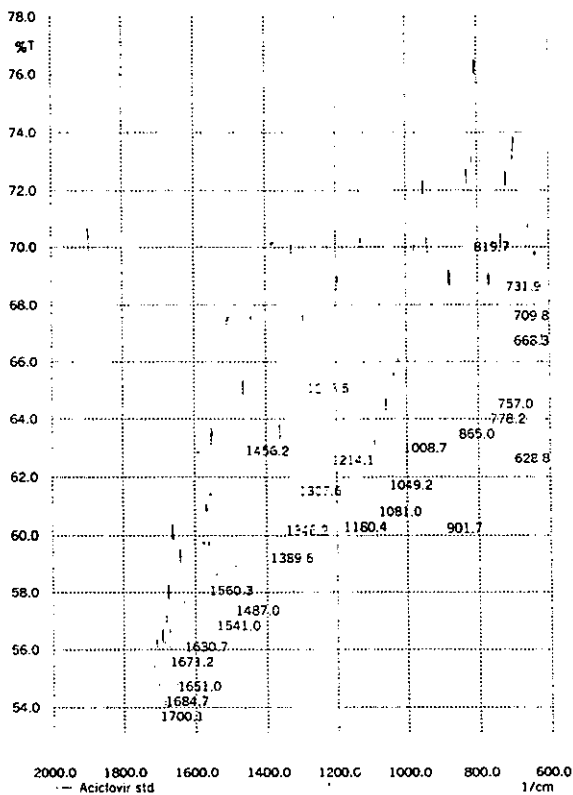
1. Katzung BG, Farmacología básica y clínica, 7^{ed}, Manual Moderno, México, 1997, pp 891-899.
2. Martindale, The Extrapharmacopeia, The pharmaceuticals press, London, 1989, pp 689-693.
3. Litter M, Farmacología Experimental y clínica, 6^{ed}, Ateneo, España, 1986, pp 1643-1646.
4. Goodman & Gilman's, The pharmacological basis of therapeutics, 19^o, McGraw-Hill, USA, 1996, pp 1265-1273.
5. The Merck Index, 12^o, Merck Co. Inc. USA, 1996, pp 27.
6. Chen AX, Zito WS, Nash AR, "Solubility enhancement of nucleosides and structurally related compound by complex formation", *Pharmaceutical Research*, 1994, 11(3), 398-401.
7. Kobe J, Kozjek F, "Lipophilicity of Guanine derivatives", *International Journal of Clinical Pharmaceutics*, 1989, Vol. 57, 229-234.
8. Gupta DV, "Stability of acyclovir sodium in dextrose and sodium chloride injections", *Journal of Clinical Pharmacology and Therapeutic*, Vol. 14, 1989, pp 451-456.
9. Cooper ER, Merritt EW, Smith RL, "Effect of fatty acids and alcohol's on the penetration of acyclovir across human skin in vitro", *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 1985, 74(6), 688,689.

10. Kristl A, Kosjek F, "The Ionisation properties of acyclovir and deoxyacyclovir", *International Journal of Pharmaceutics*, 1993, Vol. 99, 79-82.
11. Roman F, Innovación y Desarrollo Farmacéutico, *Asociación Farmacéutica Mexicana*, México, 1990, pp. 43, 44, 64, 241-303.
12. Poole, JW, Preformulation, *Manual de FMC*, 1982.
13. "Desarrollo de Nuevos productos", *Instituto mexicano de Capacitación de la Industria Farmacéutica y Químico Farmacéutica*, 1997.
14. Villafuerte, RL, Diseño de medicamentos, *COSNET-ENCB-IPN*, 1984, pp 84-150.
15. Wells JI, Pharmaceutical Preformulation: The physicochemical properties of drug substances, *John Wiley & Sons*, New York, USA, 1988, pp. 13-17.
16. Avendaño C, Introducción a la química farmacéutica, 3ª, *Interamericana*, España, 1996, pp 908-911.
17. Monkhouse DC, Maderich A, "Whither compatibility testing", *Drug Development and Industrial Pharmacy*, 1989, 15(13), 2115-2189.
18. Rubinstein MH, Pharmaceutical technology drug stability, *John Wiley & Sons*, Inglaterra, 1993, pp 113-131.
19. Secretaría de Salud, "Norma oficial Mexicana NOM 073-SSA1-1993, Estabilidad de medicamentos", pp. 59-66.
20. Grim W, Stability testing of drug products, *Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft*, Germany, 1987, pp 40-49, 209-225.
21. Eara Wills editor, *Bentley's Textbook of Pharmaceutics*, 8, *Bailliere Tindall*, Londres, 1977, pp. 80-2, 151-195.
22. Liberman HA, Rieger M, Banker G, Pharmaceutical dosage forms disperse systems, *Marcel Dekker inc. USA*, Vol. I, 1989, pp. 231-260.

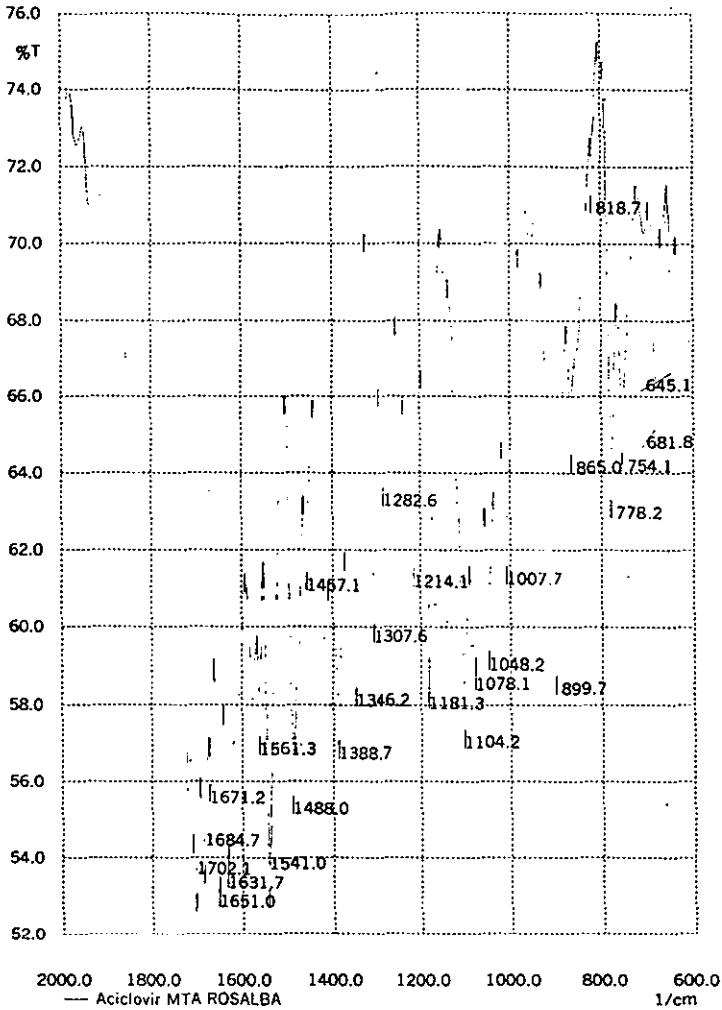
23. Lanchman L, Liberman H, Kaning J, The theory and practice of industrial pharmacy, 3ª, Lea & Fegiger, USA, 1986, pp 171-194, 479-500.
24. Liberman HA, Rieger M, Banker G, Pharmaceutical dosages forms disperse systems, Marcel Dekker Inc. USA, Vol. II, 1988, pp 13-47,151-195.
25. Morris JM, "Development Pharmaceutics and process validation", Drug Development and Industrial Pharmacy, 1990:16(11), 1749-1759.
26. USP 23, NF 18, The United States Pharmacopoeia, The National Formulary, Convetion Inc., 1995, pp 36, 1941.
27. Montejo V, Tecnología farmacéutica, texto para el ingeniero farmacéutico, Editorial Acriba, España, 1981, pp 125-129
28. Bernard J, Idson PhD, "Suspensiones", Manual de FMC, 1982.
29. Remigton, Farmacia, 17ª, Medicina Panamericana, México, 1990, pp. 439-445.
30. Martin A, Physical Pharmacy, 4ª, Lea & Fegiger, USA, 1993, pp. 370-388, 393-399, 487-477.
31. British Pharmacopoeia, Vol. I, London, 1993,pp. 24, A107, A108, A131.
32. Secretaría de Salud, "Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos", 6ª, 1994, pp 112, 184, 189, 208, 276.
33. "Handbook of Pharmaceutical Excipients" American Pharmaceutical Association, 2ª, Great Britain,199 pp. 53, 54, 78, 84-86, 204-206, 310, 311, 411-413, 477-479.

XI ANEXO

❖ Espectro IR: Aciclovir sustancia de referencia.



❖ Espectro IR: Aciclovir muestra.



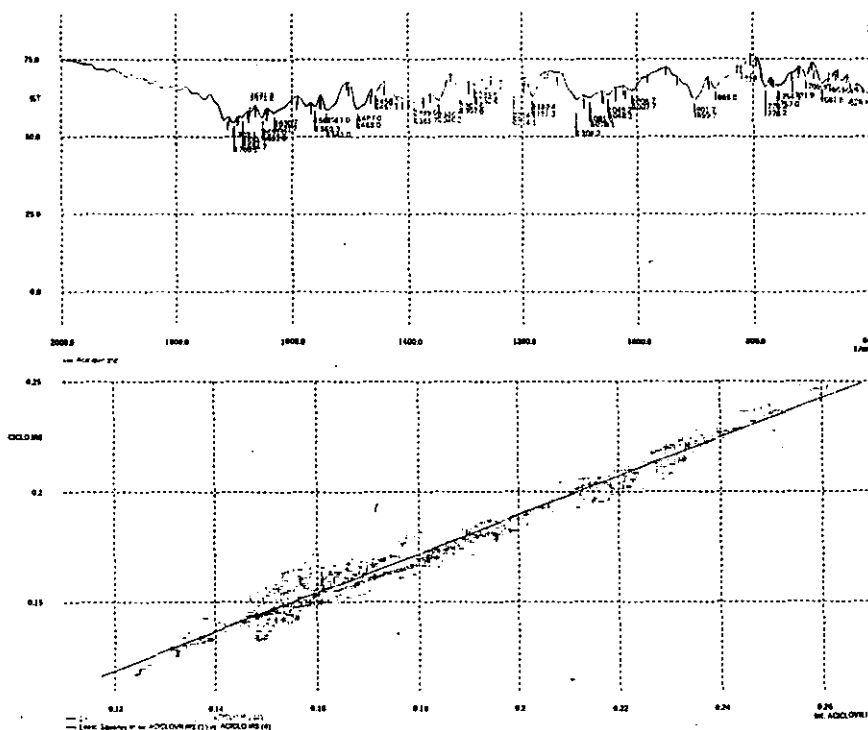
*Preformulación y Formulación de una Suspensión Oral
Antiviral de Aciclovir*

❖ **Correlación entre el espectro IR: Aciclovir estándar y muestra.**

Purity index for ACICLOVR-IRS (1) vs. ACICLO-IRS (4)

Operator: UMA Origin: LABORATORIOS MAVI
Date: 15/07/00 12:46:04

Normalization: None
Peak Purity : Correlation
Threshold : 0.0000
Smooth : 21 points
Purity index : 0.9807 (Pearson's r)
Slope : 0.8806
Intercept : 0.0134



- ❖ Número de picos, Longitud de onda y % de Transmitancia de la correlación entre el Aciclovir estándar y muestra.

Peaktable of ACICLO.IRS (2), 27 Peaks

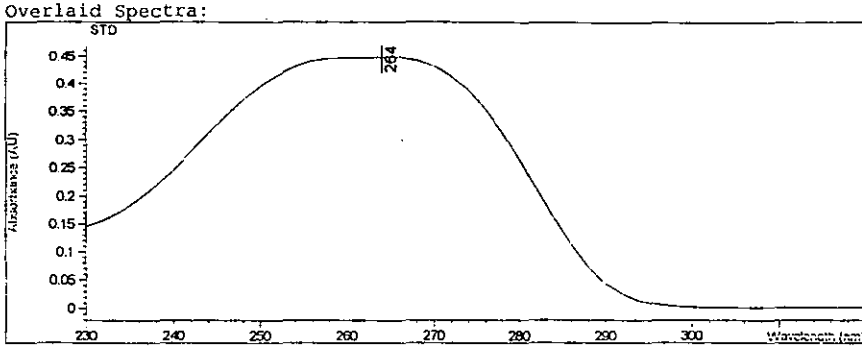
Aciclovir std

Operator: IGM/MGV Origin: LABORATORIOS
Date: 15/07/00 12:37:32

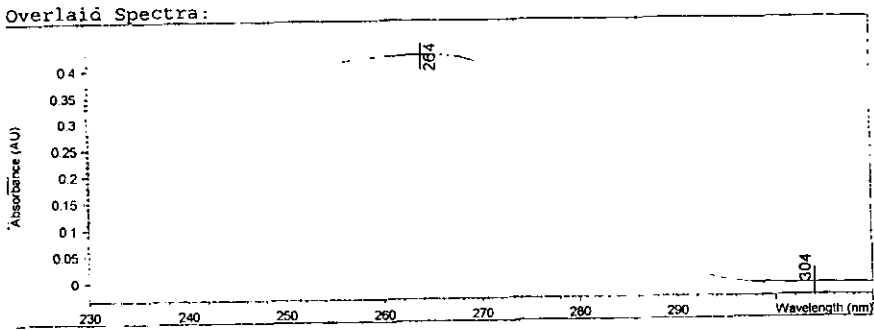
Threshold: 80, Noise: 2, No range selection

No.	Pos. (1/cm)	Inten. (%T)
1	628.75	64.28
2	668.29	68.47
3	709.76	69.36
4	731.94	70.40
5	757.01	66.20
6	778.22	65.99
7	819.69	71.79
8	865.01	65.53
9	901.66	61.82
10	1008.70	64.66
11	1049.20	63.33
12	1081.03	62.38
13	1180.35	62.88
14	1214.11	64.21
15	1283.54	66.76
16	1307.65	63.12
17	1346.22	61.74
18	1389.62	60.78
19	1456.16	64.55
20	1487.01	58.90
21	1541.02	58.61
22	1560.30	59.61
23	1630.70	57.59
24	1650.95	56.20
25	1671.20	57.88
26	1684.70	56.21
27	1700.13	54.37

❖ Espectro UV: Aciclovir sustancia de referencia.



❖ Espectro UV: Aciclovir muestra.



- ❖ Cálculos efectuados para determinar el flujo de la suspensión de aciclovir de la fórmula 6
- ❖ Equipo empleado: Vicosímetro Brookfield RV y aguja No. 3 a 20 °C.
- ❖ Datos preliminares:

VELOCIDAD r/m	VICOSIDAD cps	
	Primera determinación	Segunda determinación
10	1250	165
20	833.33	189
50	513.2	220
100	260.4	260.4

- ❖ Cálculos realizados

Se tiene:

$$\eta = S / D$$

donde:

η : viscosidad

S: fuerza de corte

D: velocidad de corte

Entonces:

$$S = \eta \times D$$

◊ Para D (velocidad de corte):

$$D_1 = 10 \text{ r/m} \times 2 \pi \times (1\text{m}/60 \text{ s}) = 1.0471 \text{ s}^{-1}$$

$$D_2 = 20 \text{ r/m} \times 2 \pi \times (1\text{m}/60 \text{ s}) = 2.0943 \text{ s}^{-1}$$

$$D_3 = 50 \text{ r/m} \times 2 \pi \times (1\text{m}/60 \text{ s}) = 5.2359 \text{ s}^{-1}$$

$$D_4 = 100 \text{ r/m} \times 2 \pi \times (1\text{m}/60 \text{ s}) = 10.4719 \text{ s}^{-1}$$

Donde:

r: revoluciones

m: minuto

s: segundos

◊ Para S (fuerza de corte):

$$S_1 = 1250 \text{ cps} (1.0471 \text{ s}^{-1}) (1\text{P}/100 \text{ cps}) (10^{-1} \text{ Pa s}/1\text{P})(1 \text{ dina cm}^{-2} / 10^{-1} \text{ Pa})$$

$$S_1 = 13.08875 \text{ dinas cm}^{-2}$$

$$S_2 = 833.33 \text{ cps} (2.0943 \text{ s}^{-1}) (1\text{P}/100 \text{ cps}) (10^{-1} \text{ Pa s}/1\text{P})(1 \text{ dina cm}^{-2} / 10^{-1} \text{ Pa})$$

$$S_2 = 17.45243 \text{ dinas cm}^{-2}$$

$$S_3 = 513.2 \text{ cps} (5.2359 \text{ s}^{-1}) (1\text{P}/100 \text{ cps}) (10^{-1} \text{ Pa s}/1\text{P})(1 \text{ dina cm}^{-2} / 10^{-1} \text{ Pa})$$

$$S_3 = 26.87063 \text{ dinas cm}^{-2}$$

$$S_4 = 1260.4 \text{ cps} (10.4719 \text{ s}^{-1}) (1P/100 \text{ cps}) (10^{-1} \text{ Pa s}/1P)(1 \text{ dina cm}^{-2} / 10^{-1} \text{ Pa})$$

$$S_4 = 27.2688 \text{ dinas cm}^{-2}$$

$$S_5 = 189.0 \text{ cps} (1.0471 \text{ s}^{-1}) (1P/100 \text{ cps}) (10^{-1} \text{ Pa s}/1P)(1 \text{ dina cm}^{-2} / 10^{-1} \text{ Pa})$$

$$S_5 = 2.30362 \text{ dinas cm}^{-2}$$

$$S_6 = 220.0 \text{ cps} (2.0943 \text{ s}^{-1}) (1P/100 \text{ cps}) (10^{-1} \text{ Pa s}/1P)(1 \text{ dina cm}^{-2} / 10^{-1} \text{ Pa})$$

$$S_6 = 4.6074 \text{ dinas cm}^{-2}$$

$$S_7 = 259.0 \text{ cps} (5.2359 \text{ s}^{-1}) (1P/100 \text{ cps}) (10^{-1} \text{ Pa s}/1P)(1 \text{ dina cm}^{-2} / 10^{-1} \text{ Pa})$$

$$S_7 = 13.560981 \text{ dinas cm}^{-2}$$

Donde:

cps: centipoise

P: poise

Pa: pascal