

67



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES
" Z A R A G O Z A "

ESTUDIO DE PREFORMULACION Y FORMULACION
DE UN POLVO PARA SUSPENSION ORAL CON ACTIVIDAD
ANALGESICA-ANTIPIRETICA-ANTIINFLAMATORIA

TESIS PROFESIONAL
QUE PARA OBTENER EL TITULO DE:
QUIMICO FARMACEUTICO BIOLOGO
P R E S E N T A :
NORMA PATRICIA TELLEZ LAGUNA



[Firma manuscrita]

MEXICO, D.F.,

ENERO DEL 2001



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

TESIS CON FALLA DE ORIGEN



UNIDAD NACIONAL
ACADEMICA DE
MEXICO

FACULTAD DE ESTUDIOS
SUPERIORES "ZARAGOZA"

JEFATURA DE LA CARRERA DE QUÍMICO
FARMACÉUTICO BIÓLOGO

ASUNTO: ASIGNACIÓN DE SINODALES

ESTIMADOS MAESTROS:

La Dirección de la Facultad de Estudios Superiores "Zaragoza", ha nombrado a ustedes como Sinodales del Examen Profesional del (ta) señor (ita):

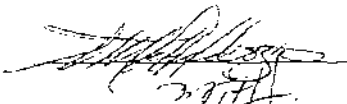
TÉLLEZ LAGUNA NORMA PATRICIA

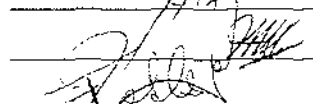
para obtener el Título de Químico Farmacéutico Biólogo.

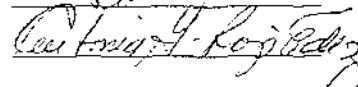
Les agradeceré se sirvan revisar el trabajo escrito intitulado: Estudio de Preformulación y Formulación de un Polvo para Suspensión oral con Actividad Analgésica-antipirética-antiinflamatoria.

Y asistir en la fecha que después se les hará saber al Examen de Recepción Profesional.

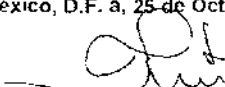
PRESIDENTE Q. MA. TERESA MENDOZA MATA
VOCAL Q.F.B. MA. ESTHER HERNÁNDEZ JIMENEZ
SECRETARIO Q.F.B. MAURO ARRIETA SÁNCHEZ
SUPLENTE Q.F.B. FRANCISCA ROBLES LÓPEZ
SUPLENTE Q.F.B. A. GUILLERMINA ROJAS FERNÁNDEZ







ATENTAMENTE.
"POR MI RAZA HABLARÁ EL ESPÍRITU"
México, D.F. a, 25 de Octubre del 2000.


Q.F.B. ROBERTO CRUZ GONZÁLEZ MELÉNDEZ
JEFE DE LA CARRERA

c o p Departamento de Control de Egresados
c o p Interesado

AGRADECIMIENTOS

*No hay nada más hermoso para mí
como el saber que existen, y que juntos
formamos la historia.*

AGRADECIMIENTOS

EN LA VIDA PROFESIONAL

Al Grupo Industrial Farmex por darme la oportunidad de realizar este proyecto farmacéutico en sus instalaciones y por brindar apoyo a los nuevos profesionistas.

A María Esther Hernández Jiménez por su calidad humana, su ejemplo constante de superación en el ámbito profesional, y por brindarme la oportunidad de realizar este proyecto que pone fin a una etapa más en mi vida profesional.

A Jesús, Alicia, Adriana, Lupita y Gabby por haberme compartido su tiempo, brindado sus conocimientos y su amistad.

A mis sinodales, que con su ayuda, tiempo y conocimiento hicieron posible la realización plena de esta tesis.

A cada uno de mis profesores que durante todo el camino de formación, me brindaron con su ejemplo y dedicación, sus conocimientos, paciencia y amistad.

EN LA VIDA PERSONAL

*Al Padre y Madre Dios que me ha concedido
el Don de la Vida, guiado por senderos inimaginables.
Luz, guía, fuerza y dirección en mi existir.*

*A Papá, Mamá y a Conchita que me han guiado
y apoyado en todo momento. Con mucho AMOR,*

*A Hinojosa Flores por su paciencia, apoyo, amistad, comprensión
y solidaridad. Contigo deseo compartir la felicidad de este momento.
Eres una persona muy importante en la realización de este trabajo.
Con admiración y respeto.*

A Camis SS.CC. por todo su apoyo, comprensión y amistad.

*A Alejandro, Angel, Arturo y Consta.: por compartir conmigo este
caminar, por tener la mano amiga que me levanta
en los momentos de angustia y soledad, por escuchar
lo que tengo que decir justo en el momento, por apoyarme
en mis decisiones aún sin estar de acuerdo, por su sinceridad y amistad.*

*A mis amigas, amigos y familiares, con las y los, que he
compartido día con día un crecimiento personal y profesional.*

MIL GRACIAS

PATRICIA TELLEZ

ÍNDICE

TEMA	página
ÍNDICE	2
INTRODUCCIÓN	5
I. FUNDAMENTACIÓN DEL TEMA.	7
1. Antiinflamatorios No Esteroides (AINE).	8
1.1. Mecanismo General de Acción.	9
1.1.1. Acción Analgésica.	10
1.1.2. Acción Antipirética.	11
1.1.3. Acción Antiinflamatoria.	13
1.2. Efectos Terapéuticos.	14
1.3. Efectos Colaterales.	16
1.4. Dosis y Vías de Administración.	18
2. Estudio de preformulación.	18
3. Estudio de formulación.	22
3.1. Aspectos Fundamentales a considerar antes del desarrollo de una formulación.	22
4. Polvos.	27
4.1. Fundamentos fisicoquímicos.	27
4.1.1. Formación de aglomerados.	28
4.1.2. Fenómenos electrostáticos.	29
4.1.3. Propiedades de Adsorción.	30
4.1.4. Higroscopicidad y cesión de agua de cristalización.	31
4.1.5. Fluidez.	31

4.1.6. Comportamiento en la absorción	32
4.2. Caracterización de polvos.	32
4.2.1. Parámetros Reológicos.	32
5. Suspensiones.	34
5.1. Suspensiones orales.	35
5.1.1. Ventajas de una suspensión oral.	38
6. Suspensiones Reconstituidas.	39
6.1. Características de las Suspensiones para reconstituir.	40
6.2. Ingredientes más comúnmente usados.	42
6.3. Preparación de mezclas secas.	47
6.3.1. Polvos mezclados.	47
6.3.2. Productos granulados.	48
6.3.3. Combinación de productos.	48
7. Monografía del Principio Activo.	49
7.1. Principio Activo Antiinflamatorio.	49
7.1.1. Propiedades Fisicoquímicas.	49
7.2. Principio Activo Antipirético.	49
7.2.1. Propiedades Fisicoquímicas.	49
II. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.	51
III. OBJETIVOS.	54
IV. HIPÓTESIS.	56
V. METODOLOGÍA.	58
A. Material y Equipo.	59
B. Procedimiento.	62
I. Preformulación.	62
II. Formulación.	69
VI. RESULTADOS.	75

VII. ANÁLISIS DE RESULTADOS.	94
VIII. CONCLUSIONES.	98
IX. GLOSARIO.	101
X. BIBLIOGRAFÍA.	105

INTRODUCCIÓN

"Quien desee comprender un texto debe hallarse dispuesto a que éste le diga algo".

Hans-Georg Gadamer

INTRODUCCIÓN

Los medicamentos representan una de las herramientas más valiosas, con las que cuenta el ser humano para combatir los problemas de salud, por lo tanto, el mejorar su utilidad o crear nuevos medicamentos, debe repercutir sin duda en beneficio de la población. Para contar con medicamentos seguros y eficaces, debemos partir de un estudio de preformulación, que es uno de los objetivos más importantes, para conseguir calidad durante el desarrollo de un medicamento, esta etapa nos permite entre otras cosas, anticipar los posibles problemas en la formulación del medicamento.

El presente, es un trabajo realizado en Grupo Industrial Farmex, y consiste en desarrollar un polvo para suspensión oral, incorporando dos principios activos que le confieren una actividad analgésica, antipirética y antiinflamatoria. Para el desarrollo del medicamento se realizan estudios de preformulación y formulación, con lo cual se obtiene durante todo el proceso, una formulación farmacéutica que cumple con todos los requerimientos de calidad y estabilidad preestablecidos por el laboratorio, de tal manera, que puede competir con los ya existentes en el mercado farmacéutico.

I. FUNDAMENTACIÓN DEL TEMA

*“Algún día todo irá mejor, tal es nuestra esperanza,
todas las cosas van bien, tal es nuestra ilusión”*

Voltaire.

1. ANTIINFLAMATORIOS NO ESTEROIDES (AINE).

Los fármacos antiinflamatorios, analgésicos y antipiréticos de esta categoría incluyen muy diversos compuestos que casi nunca tienen relación química alguna (aunque todos son ácidos orgánicos), pero que comparten algunas actividades terapéuticas y efectos colaterales. El compuesto prototípico sería el ácido acetilsalicílico (aspirina) y en algunos señalamientos se les conoce como "fármacos similares a la aspirina" pero el nombre más usado es el de antiinflamatorios no esteroideos (**AINE**). Se piensa que el aspecto más importante del mecanismo de acción de estos compuestos es la inhibición de la ciclooxigenasa, enzima encargada de la biosíntesis de prostaglandinas y otros autacoides similares.¹

¹ HARDMAN J.G., Las Bases Farmacológicas de la Terapéutica, Ed 9, Vol. 1, Edn: Mc Graw-Hill Interamericana, México 1996, pp. 661

Clasificación de los compuestos de esta índole con base en sus categorías químicas:

Clasificación química de analgésicos, antipiréticos y antiinflamatorios no esteroides.

Derivados del ácido salicílico

Aspirina, salicilato de sodio, trisalicilato de magnesio y colina, salsalato, diflunisal, ácido salicilsalicílico, sulfasalazina, olsalazina.

Derivados del para-aminofenol

Acetaminofén.

Indol y ácidos indenacéticos

Indometacina, sulindaco, etodolaco.

Ácidos heteroarilacéticos

Tolmetín, diclofenaco, ketorolaco.

Ácidos arilpropiónicos

Ibuprofeno, naproxeno, flurbiprofeno, ketoprofeno, tenoprofeno, oxaprozina

Ácidos antranílicos (fenamatos)

Acido mefenámico; ácido meclofenámico.

Ácidos enólicos

Oxicam (piroxicam, tenoxicam), pirozalidindionas (fenilbutazona, oxifenbutazona).

Alcanonas

Nabumetona.

1.1. MECANISMO GENERAL DE ACCIÓN.

La acción básica que fundamenta la mayoría de los efectos farmacológicos de los **AINE** es la inhibición de la actividad de la ciclooxigenasa, enzima que convierte el ácido araquidónico en endoperóxidos cíclicos, los cuales se transforman en prostaglandinas y tromboxanos

La inhibición de la acción de la ciclooxigenasa consiste en que los **AINE** impiden la sustracción del hidrógeno en C-13 del ácido araquidónico y, por tanto, bloquean la peroxidación en C-11 y C-15. Pero el mecanismo de la inhibición difiere entre los diversos **AINE**. El ácido acetilsalicílico es un inhibidor irreversible que acetila de manera covalente un residuo de serina en el sitio activo de la enzima; la irreversibilidad de esta acetilación es tal que en las plaquetas, por ejemplo, incapaces de sintetizar una nueva enzima, la inhibición de la ciclooxigenasa dura toda la vida de la plaqueta. Los demás **AINE**, incluidos los salicilatos, inhiben la enzima de modo distinto y variable; lo hacen de manera competitiva, pero el grado de reversibilidad difiere de unos a otros.²

1.1.1. ACCIÓN ANALGÉSICA.

Los **AINE** son útiles en dolores que han sido denominados "periféricos" por abarcar los dolores articulares, musculares, dentarios y cefaleas de diversas etiologías, incluidas las formas moderadas de migraña. Pero a dosis suficientemente elevadas son también eficaces en dolores postoperatorios y postraumáticos, ciertos cólicos (por ejemplo, de tipo renal) y dolores debidos a enfermedad cancerosa en sus primeras etapas.

Clásicamente se ha descrito que la acción analgésica de los **AINE** se debe a su efecto antiprostaglandínico periférico. Es decir, sería la consecuencia de su capacidad para inhibir la síntesis de prostaglandinas allí donde se hubiese producido una agresión o lesión tisular, y por tanto impediría que los eicosanoides contribuyeran, mediante su acción sensibilizadora sobre las terminaciones nerviosas nociceptivas, a incrementar la acción dolorosa de otros mediadores allí liberados (histamina, bradicinina, etc.).

En cuanto al dolor de la inflamación, la propia actividad antiinflamatoria contribuye a disminuir la cascada de producción, liberación y llegada de sustancias que pueden activar directamente las terminaciones sensitivas. Otro factor a considerar como algogénico en la inflamación es la infiltración celular. En la medida en que los **AINE** controlen ambos procesos, se manifestará en mayor grado su acción analgésica. Pero en determinadas inflamaciones reumáticas, el componente celular y los procesos degenerativos rebasan las posibilidades de acción de los **AINE** como analgésicos y como antiinflamatorios.³

1.1.2. ACCIÓN ANTIPIRÉTICA.

Los analgésicos antipiréticos reducen la temperatura corporal cuando ésta se halla previamente aumentada por acción de pirógenos, es decir, cuando hay fiebre, pero salvo en condiciones

³ *Ibidem* p. 317

muy especiales, no producen hipotermia. La respuesta se manifiesta en forma de vasodilatación y sudoración, mecanismos que favorecen la disipación del calor. Puesto que estos efectos sólo ocurren cuando el antipirético actúa en presencia de fiebre, es preciso aceptar que la acción del antipirético está íntimamente relacionada con la del agente tóxico inductor de la fiebre. Los antipiréticos no bloquean la producción del pirógeno por parte de los macrófagos ni la penetración de los pirógenos en el SNC. La administración de salicilatos restringida al área de la región preóptica/hipotálamo (PO/HA) disminuye la temperatura elevada por pirógenos o por ácido araquidónico, pero no la provocada por aplicación de prostaglandina. Al nivel neuronal, el salicilato recupera la actividad de la célula de la región PO/HA, cuya respuesta al calor había sido previamente deprimida por el pirógeno. Asimismo, la administración de paracetamol y otros antipiréticos en los ventrículos cerebrales ejerce una acción antipirética. La actividad es, pues, central y directamente ejecutada al nivel hipotalámico.

Demostrada la actividad hipertérmica de las prostaglandinas aplicadas en la región PO/HA, así como su incremento durante el choque febril del pirógeno y la acción bloqueante de la síntesis de prostaglandinas por parte de los **AINE**, resulta lógico proponer que su acción antipirética sea consecuencia de la acción inhibidora de la síntesis de prostaglandinas. De hecho, el salicilato, el paracetamol y la endometacina administrados centralmente suprimen la hipertermia producida por el ácido araquidónico pero no la provocada por la

prostaglandina.⁴

1.1.3. ACCIÓN ANTIINFLAMATORIA.

El número de células tisulares y sanguíneas y de mediadores químicos que intervienen en los procesos inflamatorios es muy variable, y su participación en cada proceso es también diferente. Los mecanismos de la inflamación están conectados entre sí, ya que la vasodilatación, la quimiotaxis y la liberación de mediadores pueden generar mecanismos en cadena o en cascada, que facilitan el automantenimiento de la inflamación. Es lógico, por consiguiente, que los **AINE** reduzcan la inflamación en grado diverso según el tipo de proceso inflamatorio, la participación en él de algunos eicosanoides y la posibilidad de que el **AINE** modifique otros mecanismos que no sean la inhibición de la ciclooxigenasa. Al inhibir la síntesis de prostaglandinas y tromboxanos, los **AINE** reducen su actividad sensibilizadora sobre terminaciones sensitivas, así como la actividad vasodilatadora y quimiotáctica. Cortan, de esta manera, uno de los mecanismos que intervienen en la inflamación.

Sin embargo, la actividad anticiclooxigenasa no basta para explicar toda la acción antiinflamatoria de los **AINE**. De hecho, las concentraciones de estos fármacos necesarias para reducir la inflamación suelen ser mucho mayores que las que inhiben la actividad de la enzima. Los **AINE** son capaces de interferir en diversas funciones de los neutrófilos, como su adhesividad,

⁴ Ibidem pp 317-318

agregación, quimiotaxis, fagocitosis, desgranulación y generación de metabolitos reactivos de oxígeno; muchos de estos efectos son independientes de su acción sobre la síntesis de prostaglandinas y es posible que tengan que ver con otras acciones biológicas de los AINE, capaces de interferir en el metabolismo de nucleótidos cíclicos, la actividad de la fosfolipasa A2, la integridad de la membrana lisosomal, los receptores de membrana y la interacción ligando-receptor. Se ha visto, por ejemplo, que la indometacina y el piroxicam interfieren en la fijación del péptido quimiotáctico N-formil-Met-Leu-Phe a su receptor en la membrana del neutrófilo.⁵

1.2. EFECTOS TERAPÉUTICOS.

Todos los antiinflamatorios, antipiréticos y analgésicos no esteroides, presentan diferencias importantes en su actividad; por ejemplo, el acetaminofén es antipirético y analgésico pero sólo débilmente antiinflamatorio. No se conocen en detalle las causas de tales diferencias, pero tal vez sea importante la sensibilidad diferencial de enzimas en los medios hísticos.

Los fármacos en cuestión, cuando se utilizan como analgésicos suelen ser eficaces sólo contra el dolor de intensidad pequeña o moderada. Sus efectos máximos son mucho menores, pero no originan las manifestaciones indeseables de los opioides en el sistema nervioso central (SNC), que incluyen depresión respiratoria y aparición de dependencia física. Los antiinflamatorios no esteroides

⁵ Ibidem p 318

no cambian la percepción de las modalidades sensitivas, excepto la del dolor. El dolor posoperatorio crónico o el que proviene de la inflamación es particularmente controlado por los productos de esta categoría, sin embargo, no alivian el dolor que surge de vísceras huecas. Como antipiréticos, los **AINE** aminoran la temperatura corporal en estados febriles; todos los productos de este tipo son antipiréticos y analgésicos, pero algunos no son idóneos en el empleo sistemático o duradero dada su toxicidad, y un ejemplo sería la fenilbutazona.

La aplicación clínica principal de estos compuestos es como antiinflamatorios en el tratamiento de trastornos musculoesqueléticos como la artritis reumatoide, osteoartritis y espondilitis anquilosante. En términos generales, los **AINE** brindan únicamente alivio sintomático del dolor y de la inflamación que acompañan a las enfermedades y no detienen la evolución de la lesión patológica de tejidos durante episodios graves.

También conviene mencionar otros dos usos de los productos de este tipo que dependen de su habilidad de bloquear la biosíntesis de prostaglandinas. Se ha dicho que las prostaglandinas intervienen en la persistencia del conducto arterioso con libre tránsito, y se han utilizado en neonatos la indometacina y fármacos afines para cerrar dicho conducto, en caso de seguir abierto. La liberación de prostaglandinas por el endometrio durante la menstruación puede ocasionar cólico intenso y otros síntomas de dismenorrea primaria, y el tratamiento de este problema por medio de antiinflamatorios no

esteroides ha tenido muy buenos resultados.⁶

1.3. EFECTOS COLATERALES.

Además de compartir muchas actividades terapéuticas, los **AINE** tienen en común algunos efectos indeseables. El más frecuente es la propensión de éstos a inducir úlceras gástricas o intestinales, que a veces se acompañan de anemia por la pérdida hemática resultante. Los individuos que utilizan estos fármacos durante largo tiempo tienen un riesgo relativo tres veces mayor de sufrir efectos gastrointestinales graves, en comparación con quienes no los usan. Los **AINE** varían notablemente su tendencia a causar erosiones y úlceras de ese tipo. El daño en el estómago que generan dichos fármacos puede surgir de dos mecanismos diferentes. La irritación local de las sustancias ingeridas permite la difusión retrógrada de ácido al interior de la mucosa gástrica y la inducción de daño tisular, pero la administración parenteral puede ocasionar también daño y hemorragia, en relación con la inhibición de la biosíntesis de las prostaglandinas en estómago y, en particular, PGI₂ y PGE₂ que actúan como agentes citoprotectores de la mucosa estomacal.

Los eicosanoides mencionados inhiben la secreción ácida del estómago, intensifican la corriente sanguínea por la mucosa y estimulan la secreción de moco citoprotector en el intestino;

⁶ HARDMAN, J.G. Las Bases Farmacológicas de la Terapéutica 9ª Ed. Edit. McGraw-Hill Interamericana México. 1996 p. 667

al suprimirse su síntesis, el estómago quizá se torne más sensible a sufrir daños. Todos los antiinflamatorios no esteroides con excepción de los derivados de p-aminofenol muestran tendencia a causar efectos colaterales en vías gastrointestinales, que van desde dispepsia leve y pirosis, hasta úlceras de estómago y duodeno, a veces con resultados mortales. La administración del análogo de PGE1, misoprostol junto con los antiinflamatorios de esta índole tal vez sea beneficiosa para evitar la úlcera duodenal y gástrica producida por estos fármacos. Es posible también que la mayor generación de productos de lipooxigenasa contribuya a la ulcerogenicidad en sujetos que reciben AINE y que pueda haber relación con la infección por *Helicobacter pylori*.

Otros efectos colaterales de estos productos, que quizá dependan del bloqueo de la síntesis de prostaglandinas endógenas, incluyen perturbaciones de la función plaquetaria, prolongación de la gestación o del trabajo de parto espontáneo, y cambios en la función renal.⁷

A continuación se presentan los efectos adversos que comparten los fármacos antiinflamatorios no esteroides:

- ◆ Úlcera e intolerancia en vías gastrointestinales.
- ◆ Bloqueo de la agregación plaquetaria (inhibición de la síntesis de tromboxano)
- ◆ Inhibición de la motilidad uterina (prolongación de la gestación).
- ◆ Inhibición de la función renal mediada por prostaglandina.
- ◆ Reacciones de hipersensibilidad.

⁷ Ibidem p 667

1.4. DOSIS Y VIAS DE ADMINISTRACIÓN.⁸

Estudios clínicos realizados han demostrado grandes ventajas con la asociación de los AINE, ya que se consigue el efecto antipirético y analgésico en menor tiempo y por períodos más prolongados.

La formulación de una suspensión oral es la siguiente:

Hecha la mezcla cada 100 mL contienen:

Antiinflamatorio	2.5 g
Antipirético	2.0 g
Vehículo c.b.p.	100 mL

Cada 5 mL de la mezcla contendrán el equivalente a 125 mg de antiinflamatorio y 100 mg de antipirético.

Por consiguiente, la Dosis a administrar será la siguiente:

- Niños de 2 a 3 años de edad: Media cucharadita de 5 mL cada 8 horas.
- Niños mayores de 3 años de edad: Una cucharadita de 5 mL cada 8 horas.
- Personas adultas: Una cucharadita de 5 mL cada 8 horas.

2. ESTUDIO DE PREFORMULACIÓN.

El desarrollo de los productos en la industria farmacéutica y de los

⁸ Vademecum Farmacéutico, 8ª Ed. Edit. Información Profesional Especializada -- Rezza Editores Colombia 1999 pp. 265 - 266

sistemas de control de calidad, los cuales comenzaron con el producto final y a contracorriente llegaron las materias primas y el diseño de los productos, hicieron que la etapa conocida como preformulación, fuera una parte indispensable en el diseño de una forma farmacéutica. Se define como estudio de preformulación al proceso ubicado dentro de la investigación farmacéutica y que consiste en reunir y generar toda la información sobre un principio activo en estudio que facilite el desarrollo de una formulación, asegurando su estabilidad, seguridad y calidad, desde su fabricación hasta el momento de su administración. De igual forma la preformulación es una serie de estudios que preceden al establecimiento de la fórmula final y de las instrucciones de trabajo para la producción de una forma farmacéutica, además de ayudar a establecer los estándares de calidad.⁹

La preformulación, como un paso lógico de desarrollo de los productos, eventualmente se consideró como un requisito oficial en los Estados Unidos de América incluyendo una descripción de las características físicas, químicas y biológicas de los fármacos. Inicialmente fue referida, de manera especial, a los estudios de estabilidad química, aunque actualmente se refiere también a la estabilidad física (cambios de polimorfismo) y a otros parámetros.

En el estudio de preformulación se realiza la caracterización fisicoquímica del principio activo y con base a los resultados

⁹ FRIESE, F.E. Preformulation in the Theory and Practice of Industrial Pharmacy 2^a Ed. USA 1986, pp 171-185

establecer la forma farmacéutica adecuada para este principio activo.

Durante el estudio de preformulación deberán de considerarse varios parámetros, que conllevan a la selección de la presentación química y física más conveniente, estos parámetros son:

Caracterización del principio activo.

- ◆ Características macroscópicas del fármaco.
- ◆ Características microscópicas del fármaco.
- ◆ Características físicas:
 - Densidad.
 - Tamaño de partícula.
 - Propiedades de flujo.
 - Compresibilidad.
 - Higroscopicidad.
 - Polimorfismo.
 - Humedad.
- ◆ Propiedades de solución:
 - pH
 - pKa
 - Solubilidad.
 - Efecto de agente solubilizante.
 - Coefficiente de partición.
 - Disolución.
- ◆ Estabilidad (Sólido).
 - Calor

Humedad.

Luz.

- ◆ Estudio de compatibilidad Fármaco-Excipiente.
- ◆ Estabilidad de solución.

Dentro de este estudio farmacéutico deberán cumplirse varios parámetros durante la selección de excipientes que son:¹⁰

- ◆ Deberán ser sustancias químicamente definidas.
- ◆ Disponibilidad a nivel comercial.
- ◆ Calidad adecuada y uniforme (química, física y biológica).
- ◆ Aceptabilidad legal y sanitaria.
- ◆ Costo reducido y calidad alta.
- ◆ Existencia en calidad adecuada.
- ◆ De preferencia disponible y usado en otros productos de la compañía.

Estabilidad.

- ◆ Compatible con principios activos.
- ◆ Compatibilidad con excipientes.
- ◆ Compatibilidad con material de empaque primario.

Nivel de concentración a usar:

- ◆ Cantidad mínima posible.
- ◆ Concentración mínima efectiva.

Evaluación de excipientes:

- ◆ Cuando menos dos proveedores, en los excipientes críticos.

¹⁰ CARTENSEN, J.T. *Preformulation in Modern Pharmaceutics*, Edn. Marcel Dekker, USA, 1990, pp 450-456

Cuando son controlados cada uno de los puntos anteriores se logra desarrollar una formulación exitosa, estable y efectiva farmacológicamente, a diferencia de cuando estos parámetros no son controlados adecuadamente, trae consigo una serie de implicaciones que van desde el alargamiento en el tiempo de desarrollo, altos costos y una cosa muy importante una mala estabilidad del producto.¹¹

3. ESTUDIO DE FORMULACIÓN.

La etapa de formulación se encuentra sumamente ligada a la preformulación, después de haber realizado estudios de compatibilidad se podrá elegir una serie de excipientes con los cuales se tenga planeado formular, de acuerdo a la forma farmacéutica. En general para la forma farmacéutica que se desarrolle se tendrá que hacer siempre por lo menos para cada categoría de excipiente la selección de tres.¹²

3.1. ASPECTOS FUNDAMENTALES A CONSIDERAR ANTES DEL DESARROLLO DE LA FORMULACIÓN.

Antes de empezar con el desarrollo de una formulación deberán considerarse una serie de directrices que ayudarán en la optimización de este proceso, estas son:¹³

¹¹ ROMAN, F D. Innovación y Desarrollo Farmacéutico. Edit. AFM. México. 1990, pp 64-67

¹² Seminario de Actualización en la Industria Química Farmacéutica. USB. México. 1998 pp 1-20

¹³ POOLE, J W. Preformulation. McNeil Consumer Products. FMC Corporation. 1982 pp 1-6

A. El formulador deberá de conocer la hoja de datos analíticos del principio activo.

La hoja de datos analíticos del principio activo describe las propiedades físicas y químicas. Es esencial que cuando se diseñe la fórmula se tenga en cuenta los siguientes datos específicos del principio activo:

- ◆ Fórmula estructural.
- ◆ Pureza del principio activo.
- ◆ Reacciones y productos de degradación.
- ◆ Descripción del compuesto (forma cristalina, olor, color, sabor).
- ◆ pH, pKa.
- ◆ Densidad.
- ◆ Punto de fusión.
- ◆ Solubilidad. En diversos disolventes orgánicos: agua, alcohol etílico, glicerina, propilenglicol, aceite mineral.
- ◆ Sensibilidad del principio activo: humedad, aire, pH, metales, luz.
- ◆ La carga estática del principio activo.
- ◆ Propiedades farmacológicas.
- ◆ Toxicología del principio activo.
- ◆ Métodos analíticos.

B. Compatibilidad del principio activo con los excipientes de una formulación típica de una suspensión.

Cuando se encuentra en la etapa final del desarrollo del producto, es necesario conocer desde un principio las limitaciones de la formulación propuesta a causa de estas incompatibilidades entre principio activo y excipientes.

Es aconsejable realizar un estudio previo de preformulación, en donde se realice un estudio de compatibilidad y caracterización de excipientes así como de proveedores para evitar estos problemas.

Durante el desarrollo de la suspensión deberán de establecerse varios prototipos de formulaciones, dentro de las que tenemos:¹⁴

- ◆ Prototipo de una formulación sencilla y económica.
- ◆ Prototipo de una formulación factible y costosa.
- ◆ Prototipo de una formulación funcional.

Estos tipos de suspensiones deberán cumplir con todos los parámetros de control preestablecidos, además de asegurar la calidad física, química y microbiológica.

De igual forma deberán considerarse varios puntos:

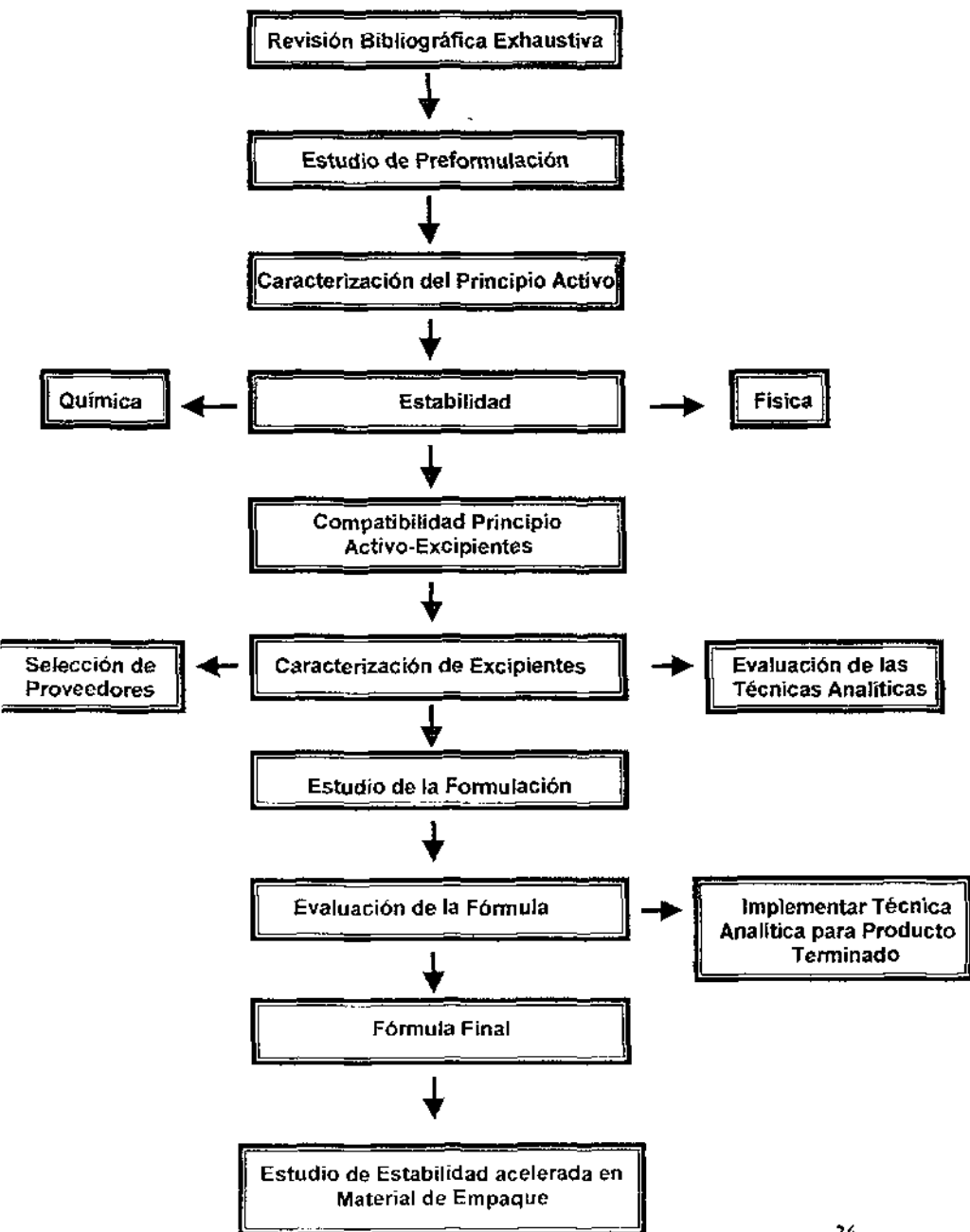
- ◆ Determinar las características probables del producto (variables dependientes).

¹⁴ CARTENSEN, J.T. Preformulation in Modern Pharmaceutics. Edit. Marcel Dekker USA. 1990 pp 456-457

- ◆ Determinar la factibilidad del uso de un proceso y de ciertos excipientes (variables independientes).
- ◆ Seleccionar constantes de la formulación.

Una vez cumplidos los puntos que engloban todo el proceso de formulación, se desarrolla el producto para someterlo a una estabilidad acelerada en material de empaque primario.

Diagrama 1. Procedimiento general para el desarrollo de la formulación del polvo para suspensión oral.



4. POLVOS.

Los preparados farmacéuticos en forma de polvo se utilizan desde hace mucho tiempo. Sin embargo, la significación del polvo como forma farmacéutica terminada ha disminuido grandemente en nuestro tiempo. Por el contrario, siguen jugando un gran papel, tanto en la farmacia como en la industria, como materiales de partida para numerosas formas farmacéuticas, por ejemplo cápsulas, granulados, tabletas, suspensiones y preparados en suspensión (pomadas, supositorios).

Los polvos son medicamentos o preparados farmacéuticos cuyos componentes están finamente divididos y que se presentan dosificados o no, puros o mezclados, con o sin adición de excipientes.¹⁵

4.1. FUNDAMENTOS FISICOQUÍMICOS.

Los polvos han de contemplarse como sistemas dispersos del tipo sólido-gas cuya fase interna (dispersa) está constituida por partículas sólidas. Estas están compuestas de agregados de moléculas que se mantienen juntas por medio de las fuerzas de cohesión. Pueden unirse en entidades más grandes como cristales (por crecimiento cristalino) o agregados (por ejemplo, por concrecionado).

¹⁵ MONTEJO DE GARCINI, V. G. Tecnología Farmacéutica. Texto para el Ingeniero Farmacéutico. Edit. Acribia Zaragoza, España, 1981, p. 21.

Según su forma las partículas sólidas se tocan por sus esquinas, cantos o caras. Los espacios intermedios están llenos de aire. La relación de volumen entre la sustancia sólida y el aire que la separa viene determinada principalmente por la forma de la partícula. En el caso de partículas esféricas y elipsoidales la distancia entre las partículas y por tanto el volumen intersticial es relativamente pequeño. Se produce en este caso un agrupamiento denso que se denominará "gran densidad de empaquetamiento". Las partículas con forma de aguja o de barra se agrupan desordenadamente. Producen unos espacios intermedios mucho mayores lo que da un empaquetamiento de las partículas más mullido que se denomina "baja densidad de empaquetamiento".

Del tamaño, forma y superficie de la partícula de polvo resultan una serie de propiedades que son de gran significación para el efecto del medicamento, y cuyo conocimiento es necesario para el farmacéutico en la obtención de preparados farmacéuticos en forma de polvos y elaboraciones posteriores.¹⁶

4.1.1. FORMACIÓN DE AGLOMERADOS.

Cuanto menor sea una partícula mayor es su tendencia a unirse con otros en aglomerados relativamente estables (copos, grumos). Como causas de este comportamiento han de mirarse las fuerzas de cohesión, energía de frotamiento y fuerzas electrostáticas, que en su conjunto actúan como energía superficial. Con una trituración

¹⁶ RHODES, M. J. Principles of Powder Technology. Edn. John Wiley and Sons, Great Britain, 1990 pp. 4-7 28

progresiva de una sustancia sólida se produce un aumento de la superficie y con ello un crecimiento de la energía superficial. En igual medida se eleva la tendencia a la formación de aglomerados. Esto se puede explicar con que las partículas tienden a encontrarse un estado de menor contenido en energía. Por la formación de aglomerados pueden compensar las partículas sólidas una parte apreciable de su energía superficial. Los aglomerados causan dificultades en la determinación exacta del tamaño de partícula de la sustancia a triturar, influyen la fluidez del polvo de un modo desfavorable en la mayor parte de los casos y dificultan los procedimientos de mezclado, por nombrar sólo algunos efectos.¹⁷

4.1.2. FENÓMENOS ELECTROSTÁTICOS.

Debido a la energía de frotamiento se provocan fenómenos electrostáticos que pueden conducir a dificultades tecnológicas en el trabajo con polvos muy finos. Cada material se carga electrostáticamente en el contacto con otros materiales. Esta propiedad aparece especialmente en el triturado de cristales y es tanto más fuerte cuanto más se trituraren las partículas. Sobre todo muestran fuertes campos electrostáticos las puntas o las esquinas de las partículas. Con una carga del mismo signo las partículas se repelen. Por esto tienen algunas sustancias a dispersarse cuando se las remueve.¹⁸

¹⁷ CARTENSEN, J.T. Theory of Pharmaceutical Systems. Heterogeneous Systems. Vol. II Academic Press, USA, 1973 pp. 7-10

¹⁸ REMINGTON Farmacia, 17ª ed. Ed. Médica Panamericana, Argentina, 1987 pp. 468-470

4.1.3. PROPIEDADES DE ADSORCIÓN.

La capacidad de adsorción depende directamente de la superficie de la partícula de polvo y con ello del grado de trituración. Se entiende por adsorción en este contexto la acumulación de gases o sustancias disueltas junto a la superficie de un polvo por la acción de fuerzas superficiales (por ejemplo, fuerzas de Van der Waals). Cuanto menor sea el tamaño de partícula de una sustancia tanto mayor es su superficie y más puede adsorber. Las sustancias utilizadas como medios adsorbentes poseen adicionalmente una gran superficie interna constituida por poros y grietas.

Poco deseable es, sin embargo, en muchos medicamentos, la adsorción de vapor de agua a la superficie de las partículas de polvo. Al favorecerse los procesos de degradación por hidrólisis puede influenciarse negativamente la estabilidad.

En mezclas de polvos pueden aparecer, por influencias de las cantidades de agua adsorbida, algunas reacciones y en ciertos casos incompatibilidades que sin la presencia de agua hubieran sido excluidas. Con frecuencia se produce también un apelmazamiento de las partículas de polvo que disminuyen la fluidez y dificultan el tamizado.¹⁹

¹⁹ MONTEJO DE GARCINI, V. G. Tecnología Farmacéutica. Texto para el Ingeniero Farmacéutico. Edit. Acribia Zaragoza, España. 1981 p. 23

4.1.4. HIGROSCOPICIDAD Y CESIÓN DE AGUA DE CRISTALIZACIÓN.

La propiedad de adsorber superficialmente vapor de agua del aire no debe confundirse con la higroscopicidad de diferentes sustancias solubles en agua. Los sólidos higroscópicos pueden disolverse completamente tomando vapor de agua del aire. Esta propiedad es especialmente evidente en sales que son fácilmente solubles en agua. Estas muestran una pequeña presión de vapor motivada por la gran concentración salina.²⁰

4.1.5. FLUIDEZ.

La fluidez y la capacidad de deslizamiento son de gran significación sobre todo en los polvos y preparados pulverulentos que han de ser dosificados volumétricamente. La fluidez se influencia por diferentes factores como la humedad ambiente adsorbida, tamaño y la forma de las partículas de polvo, frotamiento, entre otros. A menudo puede aumentarse la fluidez mediante el secado del polvo. También tiene una positiva influencia la separación de partículas finas (por debajo de 10 micras).²¹

²⁰ Ibidem p. 25

²¹ Ibidem p. 25

4.1.6. COMPORTAMIENTO EN LA ABSORCIÓN.

También la absorción y con ella la entrada en acción, la intensidad y la duración del efecto de los medicamentos es dependiente con frecuencia del grado de trituración. Con una disminución del tamaño de partículas se incrementa la superficie y con ello la velocidad de disolución. Esto tiene un mayor efecto cuanto menor sea la solubilidad del medicamento en agua o en los líquidos corporales.

4.2. CARACTERIZACIÓN DE POLVOS.

Es de vital importancia conocer las características de los polvos para la elaboración de formas farmacéuticas sólidas en la etapa de preformulación, ya que los parámetros evaluados influyen directamente en la elección de una formulación así como en la elección del método de fabricación, disminuyendo problemas durante el proceso. Los parámetros comúnmente evaluados en la reología de polvos son: densidad aparente, densidad compactada, velocidad de flujo, ángulo de reposo e índice de compactación.

4.2.1. PARÁMETROS REOLÓGICOS.

A. DENSIDAD APARENTE.

Se define como la masa del polvo dividida por el volumen total ocupado por el mismo, incluye los espacios intra e interparticulares.²²

²² LACHMAN, I. The Theory and Practice of Industrial Pharmacy. 3ª Ed. Edit. Lea & Febiger. USA. 1986. p. 182

B. DENSIDAD COMPACTADA.

Se refiere a la masa de las partículas dividida por el volumen compactado, es decir excluyendo espacios interparticulares.²³

C. VELOCIDAD DE FLUJO.²⁴

El flujo de polvo se puede determinar midiendo la cantidad de polvo que pasa a través del orificio de un embudo sólo bajo la acción de la fuerza gravitacional por unidad de tiempo. El flujo dependerá del tamaño de partícula así como de la humedad presente en el polvo.

Existen diferentes tipos de fuerzas que pueden afectar el flujo de partículas sólidas y son los siguientes:

1. Fuerzas de fricción.
2. Fuerzas de tensión superficial.
3. Fuerzas de Vander Waals.
4. Fuerzas electrostáticas.

D. ÁNGULO DE REPOSO.

Permite observar la facilidad de flujo de un polvo, así como la cohesividad del mismo. Se define como el ángulo formado entre la superficie de una pila de polvo y el plano horizontal. A menor tamaño de partícula o partículas irregulares, el ángulo de reposo tiende a aumentar.²⁵

²³ Ibidem p. 182

²⁴ VII LAFUENTE, R.L. Productos Farmacéuticos Sólidos. Operaciones Unitarias Farmacéuticas. Vol. 1. ENCB-IPN México. 1998 pp. 22-23

²⁵ Ibidem p. 25

E. ÍNDICE DE COMPACTACIÓN.

Este factor corresponde a la aptitud de un polvo para modificar su densidad por el efecto de compactación. Es deseable que los valores de compactación sean superiores del 5% y menores al 23%, para alcanzar adecuadas propiedades de flujo.

F. DISTRIBUCIÓN DE TAMAÑO DE PARTÍCULA.

La distribución de tamaño de partícula es de gran importancia debido a que afecta el flujo de polvos, la homogeneidad de las mezclas y sobre todo la biodisponibilidad del fármaco. Existen diferentes métodos para determinar tamaño de partícula, por ejemplo: tamizado, microscopía y centrifugación (sedimentación). El más utilizado es el tamizado por ser un método rápido, sencillo y relativamente económico en relación a los demás.²⁶

5. SUSPENSIONES.

Una suspensión es la preparación de un principio activo insoluble finamente dividido disperso en un vehículo líquido.²⁷

Las suspensiones suelen dividirse en tres tipos:

- ◆ Orales.
- ◆ De aplicación externa (lociones tópicas).
- ◆ Inyectables (parenterales).

²⁶ Ibidem p. 26

²⁷ The United States Pharmacopoeia XXIII and National Formulary XVIII. Mack Publishing Co. 1995 p. 16

5.1. SUSPENSIONES ORALES.

Las suspensiones orales constituyen la fracción más grande de las suspensiones farmacéuticas. Esta clase es muy efectiva farmacológicamente como consecuencia de numerosos factores, uno de ellos es debido al tamaño de partículas empleada que le provee una mayor biodisponibilidad, la cual se ve aumentada en proporción inversa a la disminución del tamaño. Así mismo son más aceptadas por pacientes pediátricos y geriátricos en comparación de otras formas farmacéuticas.²⁸

Las suspensiones orales presentan ciertos factores físicos de importancia y que deben de tomarse en cuenta durante el desarrollo de la formulación.

Cuando se desarrolla la formulación de una suspensión oral, se desea que presente una estabilidad física óptima, esto depende de que las partículas en suspensión deban flocularse o permanecer defloculadas. La bibliografía clasifica a las suspensiones en Floculadas y Defloculadas.²⁹

A. Suspensión Floculada.

Este tipo de suspensión cumple con las siguientes características:

²⁸ MONTEJO DE GARCINI, Y G. Tecnología Farmacéutica. Texto para el Ingeniero Farmacéutico. Edit. Acribia Zaragoza España. 1981 pp. 126-127

²⁹ CARTENSEN, J.T. Theory of Pharmaceutical Systems. Heterogeneous Systems. Vol. II. Academic Press USA. 1973 p. 73-76

- ◆ Forman agregados suaves, esto debido a fuerzas de tipo Vander Walls entre partículas.
- ◆ Presentan fuerzas de atracción entre las partículas.
- ◆ Sufren sedimentación rápida y uniforme.
- ◆ Presentan un máximo volumen de sedimentación.
- ◆ Forman un sobrenadante claro.
- ◆ Son de fácil redispersión.
- ◆ No forman empastelamiento o *caking*.

B. Suspensión Defloculada.

Presentan las siguientes características:

- ◆ Microscópicamente presenta partículas individualmente aisladas.
- ◆ Sufren sedimentación lenta y variable de acuerdo al tamaño de partícula.
- ◆ Presentan un mínimo volumen de sedimentación.
- ◆ Forman un sobrenadante turbio.
- ◆ Son de difícil redispersión.
- ◆ Forman sedimento empastelado o *caking*.

Los problemas e inconvenientes que se presentan en la mayoría de las suspensiones, es la separación en reposo o sedimentación. El propósito del formulador no es eliminar esta sedimentación, sino de reducirla al mínimo, es decir disminuir la velocidad de sedimentación.

Una suspensión para que sea satisfactoria deberá cumplir con ciertos criterios, a saber:³⁰

- ◆ Deberá permanecer lo suficientemente homogénea por lo menos durante el tiempo necesario para extraer y administrar la dosis requerida después de la agitación del envase.
- ◆ Deberá evitarse el fenómeno de cristalización o crecimiento de cristales, los cuales pueden provocar caking.

Las suspensiones orales deberán presentar las siguientes características:

1. El medicamento en suspensión no deberá sedimentar rápidamente, para ello existen dos prototipos fundamentales de suspensiones:
 - A. Se admite que el producto insoluble sedimente, pero se puede suspender de nuevo con facilidad. Se produce separación de fases, pero no se presenta apelmazamiento.
 - B. El principio activo insoluble se mantiene en suspensión con escasa o nula separación de fases.

Por cuestiones de estética se considera que el segundo prototipo de suspensión es la más idónea dentro de la industria farmacéutica.

2. Las partículas del medicamento que presenten sedimentación deberán redispersarse con gran facilidad y mínimo esfuerzo al agitarse.
3. La suspensión no deberá ser demasiado viscosa, esto con fines de dosificación.

³⁰ MOREAU X DE NOUËL J. Suspensiones farmacéuticas I.M.C. México, 1998 pp. 1-20

4. La suspensión deberá presentar una estabilidad física y química durante el tiempo de caducidad del producto.
5. La suspensión oral deberá presentar una resistencia al ataque microbiológico.

Se deberá de determinar la consistencia física del producto en presencia de todos los excipientes de la fórmula, ya que estos influyen de manera determinante sobre el agente de suspensión.³¹

5.1.1. VENTAJAS DE UNA SUSPENSIÓN ORAL.

Las suspensiones ofrecen una variedad de ventajas en comparación a otras formas farmacéuticas, algunas de ellas se mencionan a continuación:³²

- ◆ 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 mesura el sabor desagradable de ciertos fármacos.
- ◆ Los fármacos formulados en suspensiones son más biodisponibles comparadas con las tabletas y cápsulas.
- ◆ Las suspensiones acuosas son útiles como forma farmacéutica para administrar principios activos insolubles o pocos solubles.

³¹ IDSON, B.J. SUSPENSIONS. McNeil Consumer Products. FMC Corporation. 1982 pp. 4-12

³² REMINGTON. Farmacia. 17ª Ed. Ed. Médica Panamericana. Argentina. 1987 pp. 439-442

Por otra parte la presentación final del medicamento deberá cumplir las siguientes características:

- ◆ El principio activo deberá estar protegido de factores que afecten su estabilidad física, química y microbiológica.
- ◆ Enmascaramiento de sabor, olor y color desagradable.
- ◆ Estéticamente aceptable.
- ◆ Formulación sencilla y económica.
- ◆ Manufactura fácil.
- ◆ Económica a gran escala.
- ◆ Estar contenido en el material de empaque adecuado.
- ◆ Contar con una dosificación uniforme.

6. SUSPENSIONES RECONSTITUIDAS.

Aunque las suspensiones convencionales pueden ser administradas inmediatamente, hay una categoría importante de suspensiones que requieren ser previamente mezcladas para su administración. Estas suspensiones comerciales son polvos que requieren la adición de agua al tiempo de ser dosificadas, y se conocen como suspensiones reconstituidas.

La suspensión reconstituida es la formulación de elección cuando la estabilidad del fármaco es un asunto muy importante

Después de la reconstitución, estas suspensiones tienen una corta pero aceptable vida media si son almacenadas en refrigeración.³³

6.1. CARACTERÍSTICAS DE LAS SUSPENSIONES PARA RECONSTITUIR.³⁴

La razón más común para formular suspensiones para reconstituir es la inadecuada estabilidad química del fármaco en un vehículo acuoso. En estos casos, la disolución del fármaco da como resultado una vida media muy corta. Sin embargo, los polvos como tal, tienen una vida media de por lo menos 2 años.

Otra razón, es para evitar problemas de estabilidad física a menudo encontradas en las suspensiones convencionales. Estos problemas incluyen un posible incremento en la solubilidad del fármaco oportuno para cambios de pH a partir de una degradación química, incompatibilidad de ingredientes, cambios de viscosidad, conversión de forma polimórfica, desarrollo o crecimiento de cristales y empastelamiento (caking).

Así mismo, la formulación de una suspensión para reconstituir reduce el peso del producto final puesto que el vehículo acuoso esta ausente, existiendo por ello una reducción en el gasto de transportación. Los polvos pueden ser transportados sin considerar temperaturas de las diferentes estaciones del año puesto que la

³³ WIDSON, B.J. Suspensions. McNeil Consumer Products, FMC Corporation, 1982 pp. 19-21

³⁴ FIBERMAN, H.A. Pharmaceutical Dosage Forms. Disperse Systems, Vol. II. SA, 1989 pp. 317-320

estabilidad física es menos susceptible a temperaturas extremas comparado con las suspensiones convencionales.

Las suspensiones para reconstituir requieren consideraciones especiales, debido principalmente a que están destinadas para una población de pacientes tipo pediátrico y geriátrico. Por otra parte, además de las propiedades aceptables, deben de guardarse antes, durante y después de que son reconstituidas. Finalmente, el farmacéutico formulador debe de tener muy presente que el paso final en la preparación del producto debe de conducirse más allá del control de la fabricación, en otras palabras, se debe de pensar en que el producto debe de tener la aceptación del paciente, sin esto último el producto es inútil. En seguida se enlistan las características de las suspensiones para reconstituir:

1. El polvo debe ser una mezcla uniforme con la concentración adecuada de cada ingrediente.
2. Durante la reconstitución el polvo debe dispersarse rápida y completamente en el vehículo acuoso.
3. La suspensión reconstituida debe ser fácilmente redispersable para que el paciente pueda verterla proporcionándole una dosis uniforme y exacta.
4. El producto final debe tener una apariencia, olor y sabor aceptables.

6.2. INGREDIENTES MÁS COMUNMENTE USADOS.³⁵

Generalmente, se utilizan menos ingredientes en las suspensiones para reconstituir que en las suspensiones convencionales. El criterio para seleccionar los ingredientes ésta basado en que sea adecuado para reconstituir y en el aspecto físico de polvo que se desea. Las pautas generales pueden ayudar al farmacéutico formulador en la selección de ingredientes, pero cada formulación de un fármaco es único, y los excipientes exactos deben de ser determinados por el farmacéutico formulador. Los excipientes más comunes utilizados en los polvos para suspensión son los siguientes:

- ◆ Principio activo.
- ◆ Agente humectante.
- ◆ Agente suspensor.
- ◆ Agente conservador.
- ◆ Agente edulcorante.
- ◆ Agente Saborizante.

Dependiendo de las características del principio activo, así como las correspondientes especificaciones del producto se incluirán algunos otros componentes, pero en sí la mayor parte de los polvos para suspensión presentan estos componentes.

³⁵ Ibidem, pp. 320-322.

PRINCIPIO ACTIVO.

Es el componente principal del polvo para suspensión, ya que su función es llevar a cabo el efecto terapéutico.

Las propiedades del principio activo que se deben considerar para proponer una formulación son: Dosis, Estabilidad, Polimorfismo, Compatibilidad, Sistema Cristalino y Tamaño de Partícula.

EXCIPIENTES.

Son materiales inertes, los cuales ayudan a obtener la liberación satisfactoria del fármaco, las características físicas y mecánicas aceptables en el polvo para suspensión y facilitan su manufactura.

A. AGENTES SUSPENSORES.

Son sustancias que evitan la sedimentación de las partículas suspendidas, es decir ajustan la viscosidad de tal manera que los flóculos o partículas se mantengan en suspensión, con las características de que se permitan agitar y verter fácilmente. Estos agentes producen un vehículo estructurado, es decir forman una red mecánica donde atrapan a las partículas, formando una película resistente y no modificando la densidad de la suspensión.

B. AGENTES HUMECTANTES.

Los agentes humectantes son sustancias que modifican las

características hidrofóbicas de las partículas y de esta forma disminuir el ángulo de contacto del sólido en el líquido, favoreciendo de esta forma la dispersión del mismo, y evitando la flotación del principio activo. Las características que deben de considerarse dentro de la elección de un agente humectante son las siguientes:

1. Valor del H.L.B. (Balance hidrofílico-lipofílico): 6-9 para un agente humectante.
2. Solubilidad del principio activo en el agente humectante.

Durante la formulación debe de usarse el mínimo de agente humectante necesario para producir la dispersión adecuada de las partículas, cantidades excesivas pueden producir espuma o dar un sabor u olor indeseables al producto e invariablemente producir una defloculación de las partículas que se encuentran dispersas.

C. AGENTES EDULCORANTES.

En la mayoría de las suspensiones orales el uso de un agente edulcorante es necesario, ya sea para enmascarar sabores desagradables y en ocasiones por cuestiones de estética. Dependiendo de las características que se deseen en la suspensión se realizará la elección del agente edulcorante.

D. AGENTES CONSERVADORES.

Debido a las diferentes fuentes de contaminación microbiológica que existen que van desde las materias primas, contenedores y

equipo de proceso, medio ambiente donde se fabrica, operadores, materiales de empaque y el propio usuario del producto, es necesario la utilización de conservadores, que 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 y/o microorganismos.

El conservador debe tener las siguientes características:

1. Debe ser efectivo contra un amplio espectro de microorganismos.
2. Debe tener estabilidad física, química y microbiológica, durante el periodo de vida del producto.
3. No debe ser tóxico, no producir reacciones de sensibilización, solubilidad adecuada, compatible con los componentes de la formulación, y aceptable respecto a las características de sabor y olor en las concentraciones utilizadas.

E. SABOR Y COLOR.

Es necesario el uso de estas sustancias para enmascarar sabores y dar color a las suspensiones, además de cubrir estos aspectos dan al producto una estética bastante aceptable hacia el consumidor.

F. AGENTES BUFFER.

Dependiendo de las especificaciones farmacopeicas o características de estabilidad del producto se determinará el uso de

agentes buffer es decir sustancias que ajustan el pH.

Algunos formuladores pueden creer que un agente anticaking es obligatorio. Otros pueden cuestionar la necesidad de un tinte o colorante.

Se considera que el número de ingredientes a utilizar debe ser el mínimo, entre mayor sea el número de ingredientes en la formulación se complica la situación, por ejemplo, se puede incrementar la posibilidad de obtener problemas en la compatibilidad de los excipientes. El tiempo del procedimiento se incrementa por la cantidad de ingredientes, entre otros.

Lista de los excipientes funcionales empleados en las suspensiones para reconstituir. Los ingredientes están separados en categorías de uso frecuente e infrecuente.

<i>Frecuente</i>	<i>Infrecuente</i>
Agente suspensor	Agente anticaking
Agente humectante	Agente floculante
Edulcorante	Diluyente sólido
Conservadores	Agente antiespumante
Sabor	Desintegrante de granulo
Agente amortiguador	Antioxidante
Color	Lubricante

6.3. PREPARACIÓN DE MEZCLAS SECAS.³⁶

Existen tres tipos de preparaciones de mezclas secas: mezcla de polvos, mezcla de granulados, y la combinación de ambos.

6.3.1. POLVOS MEZCLADOS.

Las llamadas mezclas secas de polvos son los preparados por el mezclado de los excipientes en forma de polvos secos. Los excipientes presentes en pequeñas cantidades pueden requerir dos operaciones de mezclado. Tales excipientes pueden ser mezclados con una porción del mayor excipiente para ayudar a su mezclado.

La selección del mezclado apropiado involucra varias consideraciones, la más significativa es un mezclado rápido para producir una mezcla homogénea. Otra consideración práctica es el costo de un mezclador nuevo, la fácil limpieza y el deseo de tener un sistema completamente cerrado para la protección del operador.

Dos de las más importantes propiedades para el mezclado de esos polvos, son el tamaño de partícula y el flujo de polvo. El principio activo insoluble, es molido a un tamaño tan pequeño como los agentes saborizantes y agentes suspensores.

³⁶ Ibidem pp324-328

6.3.2. PRODUCTOS GRANULADOS.³⁷

Todos los ingredientes son procesados para la granulación húmeda es el proceso usual, y el agente granulador es una solución aglutinante acuosa. Hay dos métodos de incorporación del fármaco; el fármaco puede ser granulado sólo o con el resto de los ingredientes de la formulación, la granulación húmeda consiste en los siguientes pasos: los ingredientes sólidos son mezclados y granulados con el agente aglutinante en un mezclador planetario; la masa humectada es cernida a través de mallas, este método es el más utilizado; una vez formado el gránulo se seca para después ser pasado a través de mallas para romper los agregados de gránulos. En caso de ser fármacos sensibles a la hidrólisis, pueden ser utilizadas soluciones no acuosas como agentes aglutinantes.

6.3.3. COMBINACIÓN DE PRODUCTOS.³⁸

Los ingredientes granulados y los polvos pueden ser combinados. El método general es granular algunos excipientes, y posteriormente mezclar los excipientes que restan con el granulado seco antes de ser llenados en el contenedor. Usualmente, el fármaco y otros excipientes de un tamaño de partícula son granulados con o sin una porción de diluyente. La presencia del diluyente ayuda a mejorar las propiedades de flujo y reduce la segregación y formación del polvo.

³⁷ Ibidem pp 327-329

³⁸ Ibidem pp 327-329

7. MONOGRAFÍA DE LOS PRINCIPIOS ACTIVOS:

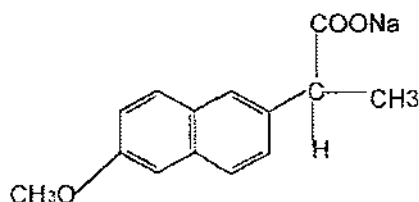
7.1. PRINCIPIO ACTIVO ANTIINFLAMATORIO.

7.1.1. PROPIEDADES FISICOQUÍMICAS.³⁹

Nombre químico: (S)-2- [(6-Metoxi) 2- nafti] propionato de sodio.

Fórmula condensada: C₁₄H₁₃NaO₃

Fórmula semidesarrollada:



Peso molecular: 252.24 g/mol

Descripción: Polvo cristalino blanco, ligeramente irritante.

Punto de fusión: 255 °C.

pKa: 4.2

Solubilidad: Soluble en agua y en metanol; poco soluble en alcohol; muy ligeramente soluble en acetona y prácticamente insoluble en cloroformo y en tolueno.

Rotación Óptica: Se presenta entre - 17.0° y - 15.3° determinado en solución 0.1 N de hidróxido de sodio.

7.2. PRINCIPIO ACTIVO ANTIPIRÉTICO.

7.2.1. PROPIEDADES FISICOQUÍMICAS.^{40, 41}

Nombres químicos: N-(4-Hidroxifenil) acetamida.

4-hidroxiacetanilida. p-hidroxiacetanilida. p-acetamidofenol.

³⁹ The Merck Index 12^a Ed. USA 1996 p 1101

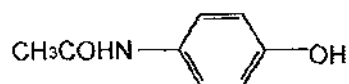
⁴⁰ FLOREY, K. Analytical Profiles of Drug Substances Vol 14 Edit. Academic Press Inc. USA 1985 pp 345-346

⁴¹ CONNORS, K. A. Chemical Stability of Pharmaceuticals and Handbook for Pharmacists 2^a Ed. John Wiley & Sons. USA 1986

p-acetaminofenol. p-acetilaminofenol. N-acetil-p-aminofenol.

Fórmula condensada: $C_8H_9NO_2$

Fórmula semidesarrollada:



Peso molecular: 151.16 g/mol.

Descripción: Polvo blanco o ligeramente blanco.

Punto de fusión: 168° C-172°C.

pKa: 9.5

Solubilidad: Fácilmente soluble en etanol y metanol; soluble en acetona, agua caliente y solución 1N de hidróxido de sodio, poco soluble en cloroformo.

Productos de degradación: El p-aminofenol.

II. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

*"En mi larga vida he aprendido una cosa:
que toda nuestra ciencia, comparada con
la realidad, es primitiva e infantil y
que, a pesar de todo, es lo más valioso que
tenemos".*

A. Einstein.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Desde finales del siglo XIX hasta la actualidad no han cesado de introducirse en terapéutica, fármacos con acciones analgésicas, antitérmicas y antiinflamatorias semejantes a la aspirina y que comparten su mecanismo de acción aún siendo de estructura química muy diversa, a estos fármacos se les conoce como antiinflamatorios no esteroides.

El antiinflamatorio que se utilizará en este proyecto pertenece a los derivados del ácido arilpropiónico un grupo de antiinflamatorios no esteroides útiles y eficaces por la mayor tolerancia que existe en algunos pacientes en comparación con el ácido acetilsalicílico, y los efectos adversos que llega a originar en las vías gastrointestinales son menores que los ocasionados por la aspirina. El antipirético que se empleará es el metabolito activo de la fenacetina, un analgésico derivado de la anilina (alquitrán de hulla). Este es un fármaco eficaz que se utiliza en lugar de la aspirina como analgésico y antipirético, sin embargo, es de baja actividad antiinflamatoria.

Tomando en cuenta la tolerancia y la eficacia que dichos fármacos presentan por su efecto farmacológico, y conociendo que se han realizado investigaciones que demuestran grandes ventajas con la asociación de los mismos, se desarrollará un polvo para suspensión oral que incorporará ambos principios activos, realizando

para ello estudios de preformulación y formulación que asegurarán la estabilidad física y química de cada ingrediente activo.

El contar con una formulación de estas características permitirá una administración oral de efecto rápido, ocasionales efectos adversos y una mayor aceptación por parte de la población geriátrica y pediátrica a las cuales va dirigido este producto.

Así mismo, se obtendrá una formulación farmacéutica que cumpla con todos los requerimientos de calidad y estabilidad preestablecidos, de tal manera que puede competir con los ya existentes en el mercado.

III. OBJETIVOS

“Ser superados en el plano científico [...] no sólo es nuestro destino, el de todos nosotros, sino también nuestro objetivo”.

Max Weber.

OBJETIVO GENERAL

Diseñar la formulación de un polvo para suspensión oral con acción analgésica, antipirética y antiinflamatoria.

OBJETIVOS ESPECIFICOS

1. Realizar una exhaustiva revisión bibliográfica de los principios activos.
2. Llevar a cabo la caracterización y degradación de los principios activos.
3. Realizar los estudios de compatibilidad principio activo-excipientes.
4. Desarrollar a través de matrices posibles formulaciones para la obtención de la forma farmacéutica.
5. Optimizar la formulación.

IV. HIPÓTESIS

*“Una hipótesis, para una mente científica,
siempre se halla en comprobación”.*

Charles S. Peirce

V. METODOLOGÍA

"Ciencia, y por lo tanto previsión; previsión, y por lo tanto acción: tal es la fórmula que expresa con exactitud la relación general que existe entre ciencia y arte, tomando estos dos términos en su aceptación más amplia".

Auguste Comte.

A. MATERIAL Y EQUIPO.

a) MATERIAL.

Cucharones.

Soporte universal.

Mallas no.200, 150, 100, 80, 60, 40, 20.

Embudo para sólidos.

Cromatoplasmas de silica gel 60 F254.

Embudos de plástico.

Recipientes de plástico.

Espátulas de acero inoxidable.

Papel glassine.

Papel filtro watman.

Membranas de 0.45 micras.

Membranas HA.

Membranas HV.

b) MATERIAL DE VIDRIO.

Matraces volumétricos de 100 mL Kimax.

Probetas graduadas de 500 y 1000 mL Kimax.

Probetas graduadas de 50 mL Kimax.

Frascos viales de vidrio de 10 mL.

c) INSTRUMENTOS Y EQUIPO.

Microjeringa Hamilton de 10 mcl.

Cámara cromatográfica.

Lámpara de luz UV.

Estufas de estabilidad (30 °C, 40 °C, 65 °C) Blue M. Stabil Therm.

Balanza analítica Shimadzu.

Balanza granataria Ohaus.

Agitador de mallas Ro-tap.

Cronómetro Hahna.

Báscula Oken.

Mezclador Erweka.

Engargoladora Leland.

Cromatografo de Líquidos HP R96A.1100

Columna LC-18, 25 cm, 4.6 mm, 5 μ de tamaño de partícula.

d) REACTIVOS.

Hidróxido de sodio 1N.

Ácido clorhídrico 1N.

Peróxido de Hidrógeno J.T.Baker.

Acetato de Etilo Merck.

Ácido Acético Glacial J.T.Baker.

Clorofomo J.T.Baker.

Agua desmineralizada.

Agua HPLC Tecsiquim.

Metanol HPLC Tecsiquim.

Ácido acético glacial J.T.B

e) ADITIVOS.

Carboximetilcelulosa. Oca Mexicana.

Avicel RC 591. Electro Química Mexicana.

Ácido cítrico. Safe Iberoamericana.
Ácido benzoico.
Dióxido de silicio micronizado. Degussa.
Cloruro de sodio. Cedrosa.
Azúcar refinada. Prod. y Comerc. Interna Mex.
Aspartame. Nutriquim.
Sabor limón. Ingretec.
Sabor naranja. Ingretec.
Sabor vainilla. Ingretec.
Sabor coco. Ingretec.
Sabor plátano. Ingretec.
Color amarillo no. 6.
Color rojo.
Span 60.
Nipasol
Metilparabeno.
Carbopol 94-NF.
Carbopol ETD 20-20.
Goma Xantana.
Veegum F.
Veegum HV.
Laurilsulfato de sodio.
Citrato de sodio.
Sacarina sódica.
Benzoato de sodio. Helm.
Prosweett. Nutriquim.
Pharmasweet. Nutriquim.

B. PROCEDIMIENTO.

I. PREFORMULACIÓN.

CARACTERIZACIÓN FÍSICOQUÍMICA DEL PRINCIPIO ACTIVO:

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

DESCRIPCIÓN:

Se realiza una descripción visual del principio activo enlistando el color, la forma, el olor y el sabor, siendo lo más explícito posible.

PUNTO DE FUSIÓN:

Colocar una pequeña muestra del principio activo a analizar sobre un cubreobjetos. Ajustar el cubreobjetos en el aparato Fisher-Johns y comenzar a incrementar la temperatura ajustando la perilla de calentamiento a una velocidad lenta. Registrar el intervalo de fusión de la muestra y repetir la determinación al menos tres veces. Confrontar los resultados obtenidos con los informados en la bibliografía.

SOLUBILIDAD:

Realizar esta prueba si no se cuenta con información suficiente informada bibliográficamente. Colocar 100 mg de muestra en tubos de ensayo de 15 mL, adicionar poco a poco y con agitación continua, en porciones de 0.5 mL, los disolventes seleccionados para el estudio (dependiendo la naturaleza de la muestra).

CARACTERÍSTICAS REOLÓGICAS:

1. DETERMINACIÓN DE LA DENSIDAD APARENTE.

a) Material y Equipo:

Probeta graduada de 50 mL.

Soporte universal.

Balanza granataria.

b) Procedimiento:

- ◆ Pesar la probeta de 50 mL, vacía, en una balanza granataria.
Registrar el peso (P_1).
- ◆ Vaciar la materia prima o granulado hasta el nivel de 20 mL.
Registrar el volumen exacto (V).
- ◆ Pesar la probeta con la materia prima o el granulado.
- ◆ Registrar el peso (P_2).
- ◆ Calcular la densidad aparente (d_a).
- ◆ Obtener los resultados a través de la formula siguiente:

$$d_a = (P_2 - P_1) / V$$

2. DETERMINACIÓN DE LA DENSIDAD COMPACTADA.

- ◆ Tapar la probeta del punto anterior.
- ◆ Sostener la probeta con el polvo a una distancia de 3 cm de la superficie de la mesa (sobre una base amortiguadora) y dejarla caer 25, 50, 75, 100, 125 veces, determinando el volumen cada 25 veces hasta que éste permanezca constante.
- ◆ Registrar los datos.
- ◆ Calcular la densidad compactada (d_c).

$$d_c = (P_2 - P_1) / V_{(cte)}$$

3. DETERMINACIÓN DEL INDICE DE CARR (% DE COMPRESIBILIDAD).

- ◆ Tomar los valores de d_a y d_c y calcular el % de compresibilidad (% C).

$$\%C = [(d_c - d_a) / d_c] \times 100$$

- ◆ Comparar el valor del % de Compresibilidad obtenido con el siguiente criterio:

% COMPRESIBILIDAD	FLUJO Y COMPRESIBILIDAD
5-15	Excelente
12-16	Buena
18-21	Regular
23-35	Pobre
33-38	Muy Pobre
>40	Pésima

4. DETERMINACIÓN DE LA VELOCIDAD DE FLUJO

a) Material y Equipo:

Tubo de vidrio de 14 cm de largo.

Soporte universal.

Pinzas de bureta.

Balanza granataria.

Medidor de altura.

Cronómetro.

Tela de fibra.

Caja de petri.

b) Procedimiento:

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

$$V_f = g/t$$

- ◆ Realizar la prueba al menos tres veces.

5. DETERMINACIÓN DEL ÁNGULO DE REPOSO:

- ◆ Medir la altura (h) del cono del polvo en cm.
- ◆ Medir el radio (r) en cm de la circunferencia ocupada por el polvo.
Calcular el ángulo de reposo.

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

- ◆ Realizar la prueba al menos tres veces.

θ	FLUJO
<25	Excelente
25-30	Buena
30-40	Regular
>40	Muy Pobre

6. DETERMINACIÓN DE LA DISTRIBUCIÓN DE PARTÍCULA.

Procedimiento:

- ◆ Pesar los tamices y el plato. Registrar los pesos iniciales (P_i).
- ◆ Armar el equipo Ro-Tap en el orden siguiente: Plato, malla 200, 150, 100, 80, 60, 40 y 20.
- ◆ Pesar 20 g (m) de la muestra de interés y colocarla sobre la malla 20.
- ◆ Colocar la tapa sobre la pila de mallas, asegurarla con los tornillos correspondientes y accionar el interruptor para sacudir durante 15 minutos.
- ◆ Separar y pesar individualmente los tamices (P_f) para determinar la cantidad de polvo retenido sobre los tamices por diferencia de peso.

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

DEGRADACIÓN DEL PRINCIPIO ACTIVO:

Consiste en realizar pruebas que ayuden a predecir las posibles rutas de degradación del fármaco bajo diversas condiciones.

Para la realización de esta serie de pruebas será necesario contar con información bibliográfica sobre diversas fases móviles para C.C.F., que sean capaces de resolver diferentes manchas que puedan presentarse como productos de degradación o impurezas junto con el principio activo a analizar. En caso de no haber obtenido en la investigación bibliográfica un sistema adecuado, proceder a desarrollarlo tomando en cuenta la estructura química de la molécula del principio activo en estudio y sus propiedades de solubilidad, miscibilidad entre los componentes de las fases propuestas, proporciones, etc. Un a vez que se obtiene la fase móvil adecuada, proceder de la siguiente manera:

1. Estabilidad en estado sólido:

- ◆ Colocar en frascos transparentes (identificados adecuadamente con el nombre del producto, fecha de inicio, condición y responsable del producto) aproximadamente 50 mg de muestra y someterlos a las siguientes condiciones:
- ◆ Luz Solar.
- ◆ Temperatura 65°C.

2. Degradación del Principio Activo:

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

- ◆ Hidróxido de sodio 2N.
- ◆ Ácido Clorhídrico 2N.
- ◆ Peróxido de Hidrógeno 35%.
- ◆ Agua Desmineralizada.

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

Se tomará una muestra de cada uno de los frascos tanto del estudio en estado sólido como en solución y proceder a analizar por C.C.F. Realizar el análisis regularmente cada 3er día, comparando contra un estándar del principio activo preparado al momento del análisis.

COMPATIBILIDAD FÁRMACO-ADITIVO:

Consiste en investigar la interacción del principio activo con diferentes aditivos supuestos para una formulación.

Colocar en frascos transparentes (debidamente identificados) aproximadamente 50 mg del activo en estudio y el aditivo seleccionado en la proporción correspondiente. De acuerdo a los resultados de estabilidad del principio activo, puede ser necesario

evaluar la compatibilidad bajo condiciones de humedad. Si fuese el caso, colocar la mezcla activo-aditivo seca y húmeda adicionando una gota de agua desmineralizada. Colocar la mezcla en la estufa de 65°C. Realizar el análisis por C.C.F., utilizando las mismas condiciones de elución y revelado que el análisis de estabilidad del principio activo. Muestrear cada dos días, comparando contra un estándar del principio activo preparado al momento del análisis.

Observar y reportar cualquier cambio físico en las muestras que pudiera ser significado durante el estudio.

II. FORMULACIÓN.

Una vez que se obtienen todos los resultados de preformulación, se continúa con la Formulación. Esta se realizará con una serie de matrices hasta obtener una suspensión que cumpla con todos los requerimientos, como son: la apariencia, el pH, la humedad, límites microbianos, valoración, rotación óptica, uniformidad de contenido, ensayos de identidad.

1. DESCRIPCIÓN:

Mezcla de polvo granular blanco a ligeramente amarillento, de libre flujo, homogéneo, con olor y sabor limón, libre de partículas extrañas. Contiene no menos del 90.0 por ciento y no más del 110.0 por ciento de la cantidad de antiinflamatorio y antipirético, indicados en el marbete.

2. APARIENCIA DE LA SUSPENSIÓN:

Una vez preparada la suspensión esta presenta una apariencia homogénea de color blanca, sabor limón agrídulce, olor agradable.

3. VALORACIÓN.

A. PREPARACIÓN DE LA SOLUCIÓN DE REFERENCIA:

Pesar una cantidad aproximada a 20.0 mg de antipirético Sref y 25.0 mg de antiinflamatorio Sref, transferir a un matraz volumétrico de 100 mL y disolver con agitación, agregando 50 mL de metanol HPLC, aforar a volumen. Filtrar por membranas de 0.45 μ y transferir a viales.

Esta solución contiene aproximadamente 300 μ g/mL de antiinflamatorio y 240 μ g/mL de antipirético. Filtrar a través de membranas de 0.45 micras.

B. PREPARACIÓN DE LA MUESTRA:

Pesar el contenido de al menos 5 frascos del producto y determinar el peso promedio. Triturar hasta polvo fino, pesar una cantidad de polvo equivalente a 20.0 mg de antipirético y 25.0 mg de antiinflamatorio (300 mg de polvo). Transferir a un matraz volumétrico de 100 mL y adicionar 50 mL de metanol HPLC, sonicar por 20 minutos. Dejar enfriar y aforar con metanol. Filtrar por filtros de 0.45 μ y llenar en viales.

Condiciones Cromatográficas:

1. Columna: LC-18, 25 cm, 4.6 mm, 5 μ de tamaño de partícula.
2. Fase móvil: metanol (agua:ácido acético)(70:30). La mezcla de agua ácido acético se prepara con 69 volúmenes de agua HPLC y 3 volúmenes de ácido acético.
3. Longitud de onda: 262 nm.
4. Volumen de inyección: 1.5 mL/min.
5. Tiempo de corrida: 7.5 minutos.

4. ROTACIÓN ÓPTICA.

Transferir el equivalente a 1000.0 mg de antiinflamatorio a un embudo de separación, adicionar 50 mL de agua desmineralizada y ajustar el pH a 1.0 con ácido clorhídrico 0.1 N. Realizar tres extracciones con 15 mL de cloroformo cada vez. Reunir los extractos clorofórmicos en un matraz volumétrico de 100 mL, aforar con cloroformo, leer la rotación óptica. Entre + 63.0° a +68.5° . Usar cloroformo como blanco.

5. PRUEBA DE pH:

Efectuar las determinaciones a 25°C \pm 2 °C. Ajustar el aparato, lavar los electrodos y recipientes varias veces con agua destilada, dejando que los electrodos escurran el agua, y secar el recipiente con papel absorbente. Ajustar la temperatura con el control, a la que tiene la solución de prueba. Enjuagar los electrodos y el recipiente.

Realizar las determinaciones de pH. Los valores de pH serán de 3.0 a 4.5.

6. DETERMINACIÓN DE HUMEDAD POR KARL FISHER:

Colocar de 30 a 40 mL de metanol en el vaso de reacción y neutralizar el agua que pudiera contener con el reactivo de Karl Fisher. Rapidamente agregar una porción de la muestra exactamente pesada o medida que contenga entre 10 mg a 100 mg de agua, agitar vigorosamente y titular con el reactivo de Karl Fisher. Obtener el porcentaje de humedad que no deberá ser mayor al 2%.

7. ENSAYOS DE IDENTIDAD:

a) Cromatografía de Líquidos (HPLC)

El tiempo de retención de la muestra es similar al tiempo de retención de las sustancias de referencia.

b) Cromatografía en capa fina (CCF)

Soporte: gel de sílice GF 254.

Fase móvil: acetato de etilo: ácido acético glacial: cloroformo (50:0.5:2).

Solución de referencia 1: Preparar una solución de referencia en metanol, que contenga 2.5 mg/mL de antiinflamatorio Sref.

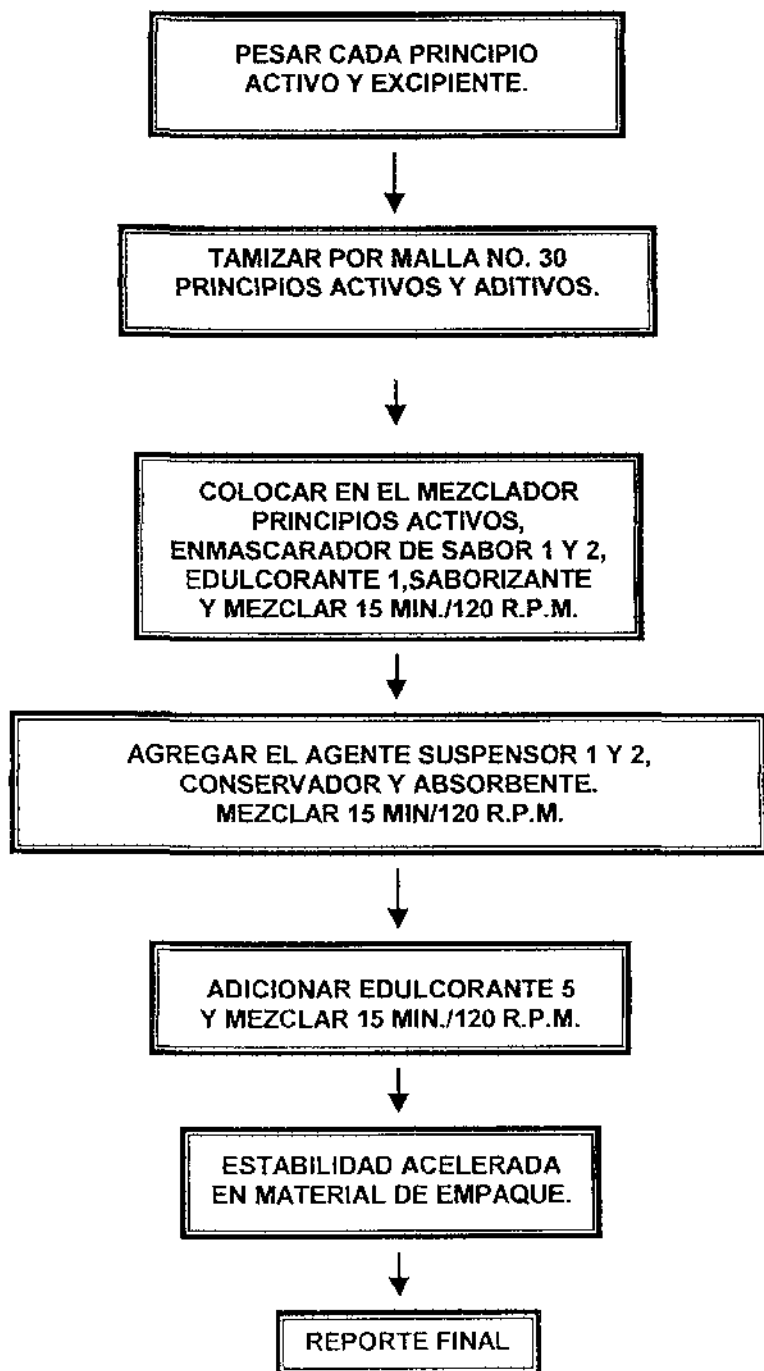
Solución de referencia 2: Preparar una solución de la sustancia de referencia en metanol que contenga 2.0 mg/mL de antipirético Sref.

Solución de la muestra: Del contenido de 4 frascos de polvo

homogeneizado pesar una cantidad de polvo equivalente a 125 mg de antiinflamatorio y 100 mg de antipirético (aproximadamente 1.5 g de la muestra). Transferir a un matraz volumétrico de 50 mL, adicionar 25 mL de metanol, agitar mecánicamente y llevar al aforo con metanol, mezclar y filtrar.

Procedimiento: Aplicar sobre la cromatoplaça, en carriles separados 10 μ L de las soluciones de referencia 1 y 2 y 10 μ L de la solución de la muestra. Desarrollar el cromatograma, dejar correr la fase móvil hasta $\frac{3}{4}$ partes del tamaño de la placa. Retirla de la cámara, marcar el frente de la fase móvil, secar con corriente de aire seco y observar bajo luz UV. La mancha principal obtenida en el cromatograma con la solución muestra, debe corresponder en tamaño, color y Rf a la mancha obtenida en el cromatograma con la solución de referencia 1 y la referencia 2.

Diagrama No. 2. Procedimiento general para la elaboración de los Lotes Piloto.



VI. RESULTADOS

"[...] aunque en nuestra obra no haya nada divino, nada digno de admiración, y ni siquiera una vista lo bastante aguda, en lo que diremos no habrá nada que esté en oposición consigo mismo o con las cosas: porque nos limitaremos a seguir a los sentidos y la naturaleza. Ésta, siempre de acuerdo consigo misma y siempre idéntica, actúa siempre del mismo modo".

Bernardino Telesio

RESULTADOS.**6.1. CARACTERIZACIÓN DE LOS PRINCIPIOS ACTIVOS****Tabla No. 1 Resultados obtenidos de la caracterización fisicoquímica del Antiinflamatorio como materia prima.**

DETERMINACIÓN	ESPECIFICACIÓN	RESULTADO
Descripción	Polvo cristalino blanco	CONFORME
Identificación	A) El espectro de IR exhibe máximos a la misma longitud de onda en una muestra de Antiinflamatorio Sref.	CORRESPONDE
	B) El espectro al UV exhibe máximos y mínimos a la misma longitud de onda que una muestra de Antiinflamatorio Sref.	CORRESPONDE
Solubilidad	Soluble en agua y en metanol. Poco soluble en alcohol. Muy ligeramente soluble en acetona. Prácticamente insoluble en cloroformo y en tolueno.	CORRESPONDE
Punto de Fusión	Cerca de 255°C	255°C-258°C
Pérdida por secado	No más de 1% a 105°C/3hrs	0.33%
Rotación Óptica	Entre - 17.0° y - 15.3°	-15.3°
Metales Pesados	No más de 20 ppm	Menos de 20 ppm
Pureza Cromatográfica	No exceder del 2%	CONFORME
Antiinflamatorio Libre	No más del 1%	0.25%
Valoración	98.0%-102.0% En base seca	99.7%

Tabla No. 2. Resultados de la caracterización fisicoquímica de Antipirético microencapsulado al 60%, materia prima.

DETERMINACION	ESPECIFICACION	RESULTADO
Descripción	Polvo blanco o ligeramente amarillento.	CONFORME
Identificación	POSITIVA	POSITIVA
Densidad	0.60-0.85g/mL	0.73 g/mL
p-Aminofenol	No detectable.	CONFORME
Tamaño de Partícula	Malla No. 40 0.4% Malla No. 80 78.9% Malla No.100 8.3%	CORRESPONDE
Valoración	540-660 mg/g	605 mg/g

6.2. PREFORMULACIÓN.

6.2.1. PROPIEDADES ORGANOLÉPTICAS.

Tabla No. 3. Propiedades organolépticas de los Principios Activos.

PRUEBA	RESULTADO	
	ANTIINFLAMATORIO	ANTIPIRÉTICO
Apariencia	Polvo cristalino.	Polvo homogéneo.
Color	Blanco o ligeramente blanco.	Ligeramente amarillento.
Olor	-----	Agradable.
Sabor	Amargo e irritante.	Vanilla

6.2.2. ESTABILIDAD Y DEGRADACIÓN DEL PRINCIPIO ACTIVO.

Tabla No. 4. Estabilidad y degradación del Antiinflamatorio en frascos viales transparentes después de un mes de estudio ante condiciones drásticas.

($R_f \text{ std} = 0.70$). Utilizando un sistema de elución de acetato de etilo-ácido acético glacial-cloroformo (50:0.5:2)

CONDICIÓN	EVALUACIÓN		
	FÍSICA	QUÍMICA	R_f
Luz Solar/T.Amb.	Sin Cambio	---	0.71
Polvo/65°C	Sin Cambio	---	0.71
Humedad/ 65°C	Sin Cambio	---	0.70
NaOH 2N / 65°C	Se observan solamente cristales adheridos al frasco.	---	0.70
HCl 2N / 65°C	Solución transparente con algunos cristales adheridos al frasco.	---	0.71
H ₂ O ₂ /30 °C	Solución transparente con la presencia de cristales.	---	0.71

Tabla No. 5. Estabilidad y degradación del Antipirético en frascos viales transparentes después de un mes de estudio ante condiciones drásticas. ($R_f \text{ std} = 0.50$)

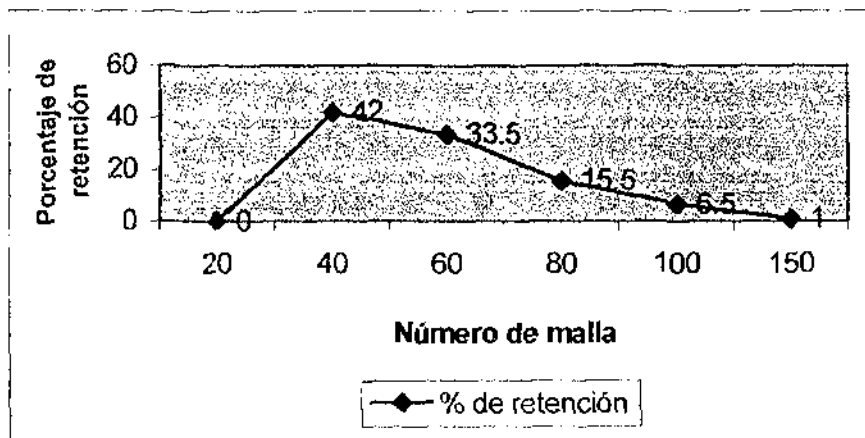
CONDICIÓN	EVALUACIÓN		
	FÍSICA	QUÍMICA	R_f
Luz Solar/T.Amb.	Sin Cambio	---	0.51
Polvo/65°C	Sin Cambio	---	0.50
Humedad/ 65°C	Cambio de coloración de una solución transparente a una solución rosa tenue.	Degradación	---
NaOH 2N / 65°C	Se observan solamente cristales adheridos al frasco de un color café rojizo.	Degradación	---
HCl 2N / 65°C	Cambio de coloración de una solución transparente a una solución violeta.	Degradación	---
H ₂ O ₂ /30 °C	Cambio de coloración de una solución transparente a una solución rosa intenso	Degradación	---

6.2.3. DISTRIBUCIÓN DEL TAMAÑO DE PARTÍCULA.

Tabla No. 6. Distribución del tamaño de partícula del Antiinflamatorio materia prima.

No. MALLA	APERTURA DE LA MALLA μm	GRAMOS DE ANTIINFLAMATORIO RETENIDOS	% RETENIDO
20	840	0	0
40	420	8.4	42.0
60	250	6.7	33.5
80	177	3.1	15.5
100	149	1.3	6.5
150	106	0.2	1.0
Plato			

Figura No. 1 Distribución del tamaño de partícula del Antiinflamatorio materia prima.



6.2.4. PARÁMETROS REOLÓGICOS DE LOS PRINCIPIOS ACTIVOS.

Tabla No. 7. Resultados obtenidos de la caracterización reológica del Antiinflamatorio.

DETERMINACIÓN	RESULTADO
Velocidad de Flujo	0.3677 g/seg.
Ángulo de Reposo	27.25°
Densidad Aparente	0.435 g/mL
Densidad Compactada	0.6069 g/mL

Tabla No. 8. Resultados obtenidos de la caracterización reológica del Antipirético.

DETERMINACIÓN	RESULTADO
Velocidad de Flujo	0.2732 g/seg.
Ángulo de Reposo	22°
Densidad Aparente	0.4866 g/mL
Densidad Compactada	0.5725 g/mL

6.2.5. COMPATIBILIDAD CON ADITIVOS.

♦ *Compatibilidad con agentes suspensores.*

Tabla No. 9. Comportamiento de la mezcla de los principios activos y agentes suspensores, en polvo y agua desmineralizada.

MEZCLA ANTIINFLAMATORIO ANTIPIRÉTICO- ADITIVO	DEGRADACIÓN			
	POLVO		SOLUCIÓN	
	VISUAL	CCF	VISUAL	CCF
SUSPENSOR 1	S/C	S/C	S/C	S/C
SUSPENSOR 2	S/C	S/C	S/C	S/C
SUSPENSOR 3	S/C	S/C	S/C	S/C
SUSPENSOR 4	S/C	S/C	S/C	S/C
SUSPENSOR 5	S/C	S/C	S/C	S/C
SUSPENSOR 6	S/C	S/C	S/C	S/C
SUSPENSOR 7	S/C	S/C	S/C	S/C
SUSPENSOR 8	S/C	S/C	S/C	S/C
SUSPENSOR 9	S/C	S/C	S/C	S/C

La observación visual de las muestras es de una mezcla de polvo ligeramente amarillenta. La CCF solo presenta el R_i de los principios activos (S/C = Sin cambio)

♦ **Compatibilidad con Agentes que enmascaran el sabor.**

Tabla No. 10. Comportamiento de la mezcla de los principios activos y agentes que permiten enmascarar el sabor de la suspensión, en polvo y agua desmineralizada.

MEZCLA ANTIINFLAMATORIO ANTIPIRÉTICO- ADITIVO	DEGRADACIÓN			
	POLVO		SOLUCIÓN	
	VISUAL	CCF	VISUAL	CCF
Enmascarador del sabor 1	S/C	S/C	S/C	S/C
Enmascarador del sabor 2	S/C	S/C	S/C	S/C
Enmascarador del sabor 3	S/C	S/C	S/C	S/C
Enmascarador del sabor 4	S/C	S/C	S/C	0.4/0.8

♦ **Compatibilidad con Agente Edulcorante.**

Tabla No. 11. Comportamiento de la mezcla de los principios activos y agentes edulcorantes, en polvo y agua desmineralizada.

MEZCLA ANTIINFLAMATORIO ANTIPIRÉTICO- ADITIVO	DEGRADACIÓN			
	POLVO		SOLUCIÓN	
	VISUAL	CCF	VISUAL	CCF
Edulcorante 1	S/C	S/C	S/C	S/C
Edulcorante 2	S/C	S/C	S/C	S/C
Edulcorante 3	S/C	S/C	S/C	S/C
Edulcorante 4	S/C	S/C	S/C	S/C
Edulcorante 5	S/C	S/C	S/C	S/C

La observación visual de las muestras es de una mezcla de polvo ligeramente amarillenta. La CCF solo presenta el R_i de los principios activos. (S/C = Sin cambio)

♦ **Compatibilidad con Agente Conservador.**

Tabla No. 12. Comportamiento de la mezcla de los principios activos y agentes conservadores, en polvo y agua desmineralizada.

MEZCLA ANTIINFLAMATORIO ANTIPIRÉTICO- ADITIVO	DEGRADACIÓN			
	POLVO		SOLUCIÓN	
	VISUAL	CCF	VISUAL	CCF
Conservador 1	S/C	S/C	S/C	S/C
Conservador 2	S/C	S/C	S/C	S/C
Conservador 3	S/C	S/C	S/C	0.20/0.28/0.43
Conservador 4	S/C	S/C	S/C	0.23/0.31/0.8
Conservador 5	S/C	S/C	S/C	S/C
Conservador 6	S/C	S/C	S/C	0.36/0.44/0.65

♦ **Compatibilidad con Agente Colorante.**

Tabla No. 13. Comportamiento de la mezcla de los principios activos y agentes colorantes, en polvo y agua desmineralizada.

MEZCLA ANTIINFLAMATORIO ANTIPIRÉTICO- ADITIVO	DEGRADACIÓN			
	POLVO		SOLUCIÓN	
	VISUAL	CCF	VISUAL	CCF
Colorante 1	S/C	S/C	S/C	S/C
Colorante 2	S/C	S/C	S/C	S/C

La observación visual de las muestras es de una mezcla de polvo ligeramente amarillenta. La CCF solo presenta el Rf de los principios activos. (S/C = Sin cambio)

♦ **Compatibilidad con Agente Saborizante**

Tabla No. 14. Comportamiento de la mezcla de los principios activos y agentes saborizantes, en polvo y agua desmineralizada.

MEZCLA ANTIINFLAMATORIO ANTIPIRÉTICO- ADITIVO	DEGRADACIÓN			
	PÓLVO		SOLUCIÓN	
	VISUAL	CCF	VISUAL	CCF
Saborizante 1	S/C	S/C	S/C	S/C
Saborizante 2	S/C	S/C	S/C	S/C
Saborizante 3	S/C	S/C	S/C	S/C
Saborizante 4	S/C	S/C	S/C	S/C
Saborizante 5	S/C	S/C	S/C	S/C
Saborizante 6	S/C	S/C	S/C	S/C

La observación visual de las muestras es de una mezcla de polvo ligeramente amarillenta. La CCF solo presenta el Rr de los principios activos. (S/C = Sin cambio)

La caracterización y selección de aditivos para el desarrollo de la formulación se realizó en forma cualitativa por medio del aspecto físico y cromatografía en capa fina, en muestras sometidas a 65°C. El sistema de elución utilizado fue de acetato de etilo-ácido acético glacial-cloroformo (50:0.5:2). Esta caracterización tuvo una duración de 1 mes obteniendo los siguientes resultados:

COMPONENTE	EVALUADOS	COMPATIBLES
Agente suspensor.	9	9
Agente Enmascarador del sabor.	4	3
Agente edulcorante.	5	5
Agente conservador.	6	3
Agente saborizante.	6	6
Colorante.	2	2

6.3. FORMULACIÓN

Tabla No. 15. Formulaciones efectuadas para el desarrollo del polvo para suspensión oral con actividad analgésica-antipirética y antiinflamatoria.

COMPONENTE	FORMULA (gramos por cada 30 g de polvo)									
	A	B	C	D	E	F	G	H	I	J
ANTIPIRÉTICO	3.3	3.3	3.3	3.3	3.3	3.3	3.3	3.3	3.3	3.3
ANTIINFLAMATORIO	2.5	2.5	2.5	2.5	2.5	2.5	2.5	2.5	2.5	2.5
AGENTE SUSPENSOR 1	0.4	0.4	0.4	0.4	0.4	0.4	0.4	0.4	0.4	0.4
AGENTE SUSPENSOR 2	0.6	0.6	0.6	0.6	0.6	0.6	0.6	0.6	0.6	0.6
ENMASCARADOR DE SABOR 1	----	----	0.7	0.8	1.5	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0
ENMASCARADOR DE SABOR 2	----	----	----	----	0.8	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0
ENMASCARADOR DE SABOR 3	0.7	0.7	----	----	----	----	----	----	----	----
CONSERVADOR 1	----	----	----	0.06	0.06	0.06	0.06	0.06	0.06	0.06
CONSERVADOR 2	0.06	0.06	0.06	----	----	----	----	----	----	----
EDULCORANTE 1	----	----	----	----	----	----	----	----	0.15	----
EDULCORANTE 2	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	0.25	----	----	----
EDULCORANTE 3	----	----	----	----	----	----	----	----	----	0.5
EDULCORANTE 4	----	----	----	----	----	----	----	0.15	----	----
EDULCORANTE 5	21.08	21.05	20.94	20.84	19.09	18.54	19.29	19.39	19.39	19.09
SABORIZANTE 1	0.06	----	----	----	----	----	----	----	----	----
SABORIZANTE 2	----	0.045	----	----	----	----	----	----	----	----
SABORIZANTE 3	----	0.045	----	----	----	----	----	----	----	----
SABORIZANTE 4	----	----	0.2	0.2	0.45	0.3	0.3	0.3	0.3	0.25
ABSORBENTE	0.3	0.3	0.3	0.3	0.3	0.3	0.3	0.3	0.3	0.3

Tabla No.16. Encuesta realizada para aprobar el sabor final de la suspensión.

ENCUESTADO	FÓRMULA			
	G	H	I	J
1	REGULAR	REGULAR	MUY AGRADABLE	AGRADABLE
2	AGRADABLE	AGRADABLE	MUY AGRADABLE	DESAGRADABLE
3	MUY AGRADABLE	MUY AGRADABLE	AGRADABLE	DESAGRADABLE
4	REGULAR	DESAGRADABLE	AGRADABLE	REGULAR
5	AGRADABLE	AGRADABLE	MUY AGRADABLE	REGULAR
6	REGULAR	AGRADABLE	MUY AGRADABLE	DESAGRADABLE
7	REGULAR	REGULAR	MUY AGRADABLE	REGULAR
8	AGRADABLE	REGULAR	AGRADABLE	DESAGRADABLE
9	REGULAR	AGRADABLE	MUY AGRADABLE	DESAGRADABLE
10	REGULAR	REGULAR	AGRADABLE	DESAGRADABLE
11	AGRADABLE	AGRADABLE	MUY AGRADABLE	REGULAR
12	REGULAR	REGULAR	AGRADABLE	DESAGRADABLE
13	REGULAR	REGULAR	AGRADABLE	REGULAR
14	REGULAR	REGULAR	AGRADABLE	DESAGRADABLE
15	REGULAR	REGULAR	MUY AGRADABLE	REGULAR
16	REGULAR	REGULAR	MUY AGRADABLE	REGULAR
17	REGULAR	AGRADABLE	MUY AGRADABLE	DESAGRADABLE
18	REGULAR	AGRADABLE	AGRADABLE	DESAGRADABLE
19	REGULAR	REGULAR	AGRADABLE	DESAGRADABLE
20	REGULAR	REGULAR	AGRADABLE	DESAGRADABLE

La formulación aceptada, presenta la siguiente composición:

COMPONENTE	gramos
ANTIPIRÉTICO MICROENCAPSULADO AL 60%	3.3
ANTIINFLAMATORIO	2.5
AGENTE SUSPENSOR 1	0.4
AGENTE SUSPENSOR 2	0.6
ENMASCARADOR DEL SABOR 1	2.0
ENMASCARADOR DEL SABOR 2	1.0
CONSERVADOR 1	0.06
EDULCORANTE 1	0.15
EDULCORANTE 5	19.39
SABORIZANTE 4	0.3
ABSORBENTE	0.3

6.3.1. DISTRIBUCIÓN DEL TAMAÑO DE PARTÍCULA

Tabla No.17. Distribución del tamaño de partícula de la formulación del polvo para suspensión oral.

No. MALLA	APERTURA DE LA MALLA μm	GRAMOS DE ANTIINFLAMATORIO RETENIDOS	% RETENIDO
20	840	0	0
40	420	7.2	39.13
60	250	5.7	30.98
80	177	2.4	13.04
100	149	1.0	5.43
150	106	0.1	0.54
Plato			

Figura No. 2 Distribución del tamaño de partícula de la formulación del polvo para suspensión oral.

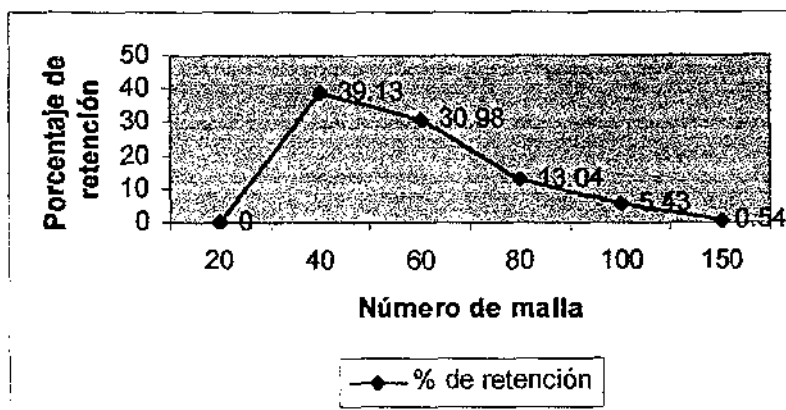


Tabla No.18. Resultados obtenidos de la caracterización reológica de la mezcla de Polvos para la formulación del polvo para suspensión oral.

DETERMINACIÓN	RESULTADO
Velocidad de Flujo	20 g/seg.
Ángulo de Reposo	26.71°
Densidad Aparente	0.8167 g/mL
Densidad Compactada	0.9607 g/mL

A partir de esta formulación se procedió a la elaboración de los lotes piloto cada uno de ellos de 1200 g, envasados en frascos de polietileno de alta densidad con tapa del mismo material.

6.4. ESTUDIO DE ESTABILIDAD ACELERADA.

Tabla No.19. Resultados del Estudio de Estabilidad Acelerada para el lote 1.

		DETERMINACIÓN / ESPECIFICACIÓN						
TIEMPO DE ANÁLISIS	CONDICIÓN DE ESTUDIO	DESCRIPCIÓN	VALORACIÓN ANTIPIRÉTICO	VALORACIÓN ANTIINFLAMATORIO	ROTACIÓN ÓPTICA	Ph	HUMEDAD	HERMETICIDAD
		Polvo granular blanco a ligeramente crema, de libre flujo, homogéneo, con olor y sabor anón. Libre de partículas extrañas.	90.0-110.0% 90.0-110.0 mg/5 mL	90.0-110.0% 112.5-137.5 mg/5 mL	+63.0° a +68.5°	3.0-4.5	Menos al 2%	0 de 10 frascos
Inicial	Inicial	CUMPLE	100.0% 100.0 mg/5 mL	100.0% 125.0 mg/5 mL	67.40°	3.96	1.39%	CUMPLE
30 días	T. Amb	CUMPLE	94.9% 94.9 mg/5 mL	104.7% 130.8 mg/5 mL	67.45°	3.96	1.39%	CUMPLE
30 días	30 °C	CUMPLE	95.2% 95.2 mg/5 mL	100.6% 125.7 mg/5 mL	64.40°	3.49	1.61%	CUMPLE
30 días	40°C/75% H.R.	CUMPLE	93.5% 93.5 mg/5 mL	99.83% 124.7 mg/5 mL	67.22°	3.41	1.80%	CUMPLE
60 días	T. Amb.	CUMPLE	97.1% 97.1 mg/5 mL	103.2% 129.1 mg/5 mL	66.51°	3.65	1.20%	CUMPLE
60 días	30 ° C.	CUMPLE	100.8% 100.8 mg/5 mL	102.3% 127.9 mg/5 mL	65.23°	3.42	1.70%	CUMPLE
60 días	40°C/75% H.R.	CUMPLE	95.3% 95.3 mg/5 mL	94.1% 117.6 mg/5 mL	65.67°	3.44	1.86%	CUMPLE
90 días	T. Amb.	CUMPLE	96.9% 96.9 mg/5 mL	106.5% 133.1 mg/5 mL	67.22°	3.79	1.30%	CUMPLE
90 días	30 ° C	CUMPLE	90.5% 90.5 mg/5 mL	108.1% 135.1 mg/5 mL	67.59°	3.39	1.60%	CUMPLE
90 días	40°C/75% H.R.	CUMPLE	93.2% 93.2 mg/5 mL	103.3% 129.1 mg/5 mL	63.99°	3.45	1.90%	CUMPLE

FORMULACION DE UN POLVO PARA SUSPENSION ORAL

Tabla No. 20. Resultados del Estudio de Estabilidad Acelerada para el lote 2.

DETERMINACIÓN / ESPECIFICACIÓN								
TIEMPO DE ANÁLISIS	CONDICIÓN DE ESTUDIO	DESCRIPCIÓN	VALORACIÓN ANTIPIRÉTICO	VALORACIÓN ANTIINFLAMATORIO	ROTACIÓN ÓPTICA	pH	HUMEDAD	HERMETICIDAD
		Polvo granular blanco a ligeramente crema, de libre flujo, homogéneo, con olor y sabor limón. Libre de partículas extrañas.	90.0-110.0% 90.0-110.0 mg/5 mL	90.0-110.0% 112.5-137.5 mg/5 mL	+63.0° a +68.5°	3.0-4.5	Menos al 2%	0 de 10 frascos
Inicial	Inicial	CUMPLE	100.0% 100.0 mg/5 mL	100.0% 125.0 mg/5 mL	67.42°	3.73	1.21%	CUMPLE
30 días	T. Amb	CUMPLE	104.8% 104.3 mg/5 mL	101.1% 126.4 mg/5 mL	64.40°	3.73	1.17%	CUMPLE
30 días	30 °C	CUMPLE	98.2% 98.2 mg/5 mL	98.3% 123.0 mg/5 mL	65.67°	3.51	1.48%	CUMPLE
30 días	40°C/75%HR.	CUMPLE	97.4% 97.4 mg/5 mL	95.8% 119.7 mg/5 mL	67.80°	3.51	1.77%	CUMPLE
60 días	T. Amb	CUMPLE	99.4% 99.4 mg/5 mL	98.4% 123.0 mg/5 mL	66.51°	3.58	1.56%	CUMPLE
60 días	30 °C	CUMPLE	102.1% 102.1 mg/5 mL	94.2% 117.75 mg/5 mL	65.23°	3.34	1.72%	CUMPLE
60 días	40°C/75%HR.	CUMPLE	103.5% 103.5 mg/5 mL	93.8% 117.3 mg/5 mL	65.67°	3.37	1.97%	CUMPLE
90 días	T. Amb	CUMPLE	99.2% 99.2 mg/5 mL	100.1% 125.3 mg/5 mL	67.25°	3.65	1.34%	CUMPLE
90 días	30 °C	CUMPLE	101.2% 101.2 mg/5 mL	97.6% 122.1 mg/5 mL	67.62°	3.35	1.62%	CUMPLE
90 días	40°C/75%HR.	CUMPLE	101.8% 101.8 mg/5 mL	97.1% 121.4 mg/5 mL	63.97°	3.46	1.93%	CUMPLE

Tabla No. 21. Resultados del Estudio de Estabilidad Acelerada para el lote 3.

		DETERMINACIÓN / ESPECIFICACIÓN						
TIEMPO DE ANÁLISIS	CONDICIÓN DE ESTUDIO	DESCRIPCIÓN	VALORACIÓN ANTIPIRÉTICO	VALORACIÓN ANTIINFLAMATORIO	ROTACIÓN ÓPTICA	PH	HUMEDAD	HERMETICIDAD
		Polvo granular blanco a ligeramente crema, de libre flujo, homogéneo, con olor y sabor limón. Libre de partículas extrañas.	90.0-110.0% 90.0-110.0 mg/5 mL	90.0-110.0% 112.5-137.5 mg/5 mL	+63.0° a +68.5°	3.0-4.5	Menos al 2%	0 de 10 frascos
Inicial	Inicial	CUMPLE	100.0% 100.0 mg/5 mL	100.0% 125.0 mg/5 mL	67.41°	3.60	1.32%	CUMPLE
30 días	T. Amb	CUMPLE	98.6% 98.6 mg/5 mL	100.2% 125.6 mg/5 mL	67.44°	3.60	1.33%	CUMPLE
30 días	30 °C	CUMPLE	97.6% 97.8 mg/5 mL	100.2% 125.4 mg/5 mL	65.40°	3.61	1.69%	CUMPLE
30 días	40°C/75%HR	CUMPLE	91.3% 91.3 mg/5 mL	94.7% 118.5 mg/5 mL	67.32°	3.71	1.71%	CUMPLE
60 días	T. Amb	CUMPLE	98.5% 98.5 mg/5 mL	109.4% 136.7 mg/5 mL	66.43°	3.51	1.17%	CUMPLE
60 días	30 °C	CUMPLE	106.0% 106.0 mg/5 mL	106.9% 133.6 mg/5 mL	65.24°	3.42	1.75%	CUMPLE
60 días	40°C/75%HR	CUMPLE	97.3% 97.3 mg/5 mL	96.6% 120.7 mg/5 mL	65.67°	3.38	1.91%	CUMPLE
90 días	T. Amb.	CUMPLE	98.0% 98.0 mg/5 mL	95.8% 119.7 mg/5 mL	67.22°	3.60	1.36%	CUMPLE
90 días	30 °C	CUMPLE	98.3% 98.3 mg/5 mL	99.6% 124.5 mg/5 mL	67.56°	3.42	1.60%	CUMPLE
90 días	40°C/75%HR	CUMPLE	103.9% 103.9 mg/5 mL	96.6% 120.7 mg/5 mL	63.91°	3.76	1.96%	CUMPLE

Tabla No. 22. CERTIFICADO DE ANÁLISIS

NOMBRE COMERCIAL: NOMBRE GENERICO: ANTIINFLAMATORIO/ANTIPIRÉTICO 125/100 mg/5 mL CLASIFICACIÓN FARMACÉUTICA: Polvo para suspensión EMPAQUE FARMACÉUTICA: Frasco con 30 g para reconstituir a 100 mL	LOTE DE FABRICACIÓN 2 TAMAÑO DE LOTE: 40 frascos FECHA DE FABRICACIÓN: 24.08.98 FECHA DE CADUCIDAD: 24.08.2000 FECHA DE ANÁLISIS: 31.08.98 PAG. 1 DE: 2
--	--

TERMINACIONES	ESPECIFICACIÓN	RESULTADOS
ASPECTO	Polvo granular blanco a ligeramente crema, de libre flujo, homogéneo, con olor y sabor a limón, libre de partículas extrañas.	Corresponde
PESO PROMEDIO	30.0 g/frasco ± 5.0%	29.85g/frasco
VARIACIÓN DE PESO	28.5 g-31.5 g/frasco	29.8-29.9 g/frasco
VARIACIÓN DE VOLUMEN	100.0 ± 2.0% (100.0-102.0 mL/frasco)	100.86 mL/frasco
PRUEBAS DE IDENTIDAD	a) HPLC: El tiempo de retención de la muestra es similar al tiempo de retención las sustancias de referencia b) CCF: El cromatograma de la muestra presenta el Rf similar al de la Sref de antiinflamatorio y al anti-pirético	a) Positiva b) Positiva
PH	Entre 3.0 a 4.5	3.76
ACIDIDAD	No más de 2.0%	1.16%
REFRACTIVIDAD ÓPTICA	Entre +63.0° y +68.5°	+63.34°
PRECISIÓN DE DOSIS	90.0-110.0%, CV<6.0%	99.3-99.6%, CV=0.236%
ESTABILIDAD	90.0-110.0% de la cantidad indicada en el envase	100.0%
CONTENIDO	90-110 mg/5 mL de anti-pirético y 112.5-137.5 mg/5 mL de antiinflamatorio	100.0 mg/5 mL y 125.0 mg/5 mL respectivamente
DEFECTOS	0 de 10 frascos	0 de 10 frascos

ANÁLISIS FÍSICO	INICIO 31.08.98	FINALIZO 31.08.98	DICTAMEN: APROBADO
ANÁLISIS MICROBIOLÓGICO LISTA NPTL 5 ASISTENCIA TÉCNICA OBSERVACIONES:	LIBRETA/PAG		

Tabla No. 23. CERTIFICADO DE ANÁLISIS

NOMBRE COMERCIAL: NOMBRE GENERICO: ANTIINFLAMATORIO/ANTIPIRÉTICO 125/100 mg/5 mL EMPRESA FARMACÉUTICA: Polvo para suspensión PRESENTACION FARMACÉUTICA: Frasco con 30 g para reconstituir a 100 mL.		LOTE DE FABRICACIÓN: 2 TAMAÑO DE LOTE: 40 frascos FECHA DE FABRICACIÓN: 24.08.98 FECHA DE CADUCIDAD: 24.08.2000 FECHA DE ANÁLISIS: 31.08.98 PAG 2 DE 2	
DETERMINACIONES	ESPECIFICACION	RESULTADOS	
CONTAMINANTES MICROBIANOS:			
Cuanta normal en placa mesófilos aerobios a 37°C ±2, durante 48 horas.	No más de 100 ufc/g	Menor a 100 ufc/g	
Cuanta normal en placa hongos y levaduras a 25°C ±2, durante 5 días.	No más de 10 ufc/g	Menor a 10 ufc/g	
Detección de E. Coli (10 ⁶ ó mL)	AUSENTE	AUSENTE	
Detección de Salmonella (10 ⁶ ó mL)	AUSENTE	AUSENTE	
Detección P. aeruginosa (10 ⁶ ó mL)	AUSENTE	AUSENTE	
Detección de S. Aureus (10 ⁶ ó mL)	AUSENTE	AUSENTE	
ANÁLISIS MICO	INICIO 31.08.98	FINALIZO 31.08.98	DICTAMEN: APROBADO
MICROBIOLÓGICO: LISTA NPTL So. ASISTENCIA TÉCNICA: OBSERVACIONES:	LIBRETA/PAG.:		

VII. ANÁLISIS DE RESULTADOS.

“Si me abstengo de pronunciar un juicio sobre una cosa, cuando no tengo de ella una idea lo suficientemente clara y distinta, es evidente que hago un óptimo uso del juicio y que no me engaño, pero si me determinase a negar o a afirmar dicha cosa, entonces ya no me sirvo como debería de mi libre arbitrio”.

René Descartes

ANÁLISIS DE RESULTADOS

En los resultados iniciales obtenidos durante el análisis de la caracterización de materia prima se confirmó la identidad del antiinflamatorio por medio de las pruebas de IR, UV, punto de fusión y rotación óptica, ya que éstas fueron similares a 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 se encontró dentro de los criterios de calidad propuestos, de manera que fue aprobado para emplearlo en el estudio de preformulación y formulación. El análisis de caracterización del antipirético se realizó conforme a lo establecido por el proveedor, debido a que es una materia prima de importación, y dichas pruebas correspondieron a lo estipulado en el certificado de análisis del mismo. (Tabla No. 1 y 2).

Después de un mes ante condiciones drásticas en frascos viales transparentes y evaluado cualitativamente por cromatografía en capa fina, en el estudio de estabilidad y degradación, el antiinflamatorio no presentó cambios químicos significativos, los R_f obtenidos para cada una de las diferentes condiciones fueron similares al de la sustancia de referencia, la pequeña diferencia de 0.01 se le atribuye al tamaño de muestra aplicada a la cromatoplaca. En condiciones ácidas y alcalinas se observa la presencia de cristales. En el antipirético, los R_f obtenidos bajo condiciones de luz solar y temperatura de 65°C fueron similares al de la sustancia de

referencia, las demás condiciones presentaron degradación considerable, observándose cambios de coloración que van desde un rosa tenue con la presencia de agua, café rojizo en condiciones alcalinas y violeta en condiciones ácidas. (Tabla No. 4 y 5)

En relación a los parámetros reológicos podemos observar que ambos principios activos presentan una excelente fluidez, que es una característica importante en el momento de la elaboración de los lotes piloto. (Tabla No. 7 y 8)

Por otra parte en el estudio de compatibilidad de antiinflamatorio-antipirético-aditivo se observaron interacciones químicas en solución con el enmascarador de sabor 1, conservador 3, conservador 4 y conservador 6 por lo que estas mezclas fueron descartadas para los ensayos de formulación. Este estudio se realizó en forma cualitativa por medio de cromatografía en capa fina, en muestras sometidas a 65°C y con un sistema de elución de acetato de etilo-ácido acético glacial-cloroformo (50:0.5:2). (Tablas No. 9, 10, 11, 12, 13, 14)

Se tomaron en cuenta todas las mezclas que resultaron ser compatibles con los principios activos, empleando concentraciones recomendadas por la literatura para cada aditivo⁴² y observando la consistencia, el color y el sabor, se procedió a elegir las 10 formulaciones que enmascaraban lo más posible el sabor amargo e irritante que caracterizan a los activos utilizados, de éstas, 4 fueron

⁴² Handbook of Pharmaceutical Excipients, 2^a Ed. American Pharmaceutical Association, 1998

las más agradables al paladar y se sometieron a una prueba degustativa para elegir la formulación final, dando como resultado la aprobación de la formulación I, a la que posteriormente se realizó pruebas de distribución de tamaño de partícula y la caracterización reológica para conocer el comportamiento que presentaría la mezcla del polvo, obteniendo como resultado un flujo excelente, el adecuado para trabajar en la etapa de fabricación y envasado. A partir de esta formulación se procedió a la elaboración de los lotes piloto, que se envasaron en frascos de polietileno de alta densidad con tapa del mismo material. (Tablas No. 15, 16, 17, 18).

Se fabricaron tres lotes piloto que fueron sometidos a un estudio de estabilidad acelerada. Los resultados obtenidos de los parámetros evaluados demostraron inicialmente que el polvo para suspensión oral no cambia de aspecto físico, el pH se mantiene en un intervalo de 3 a 4, el contenido de los principios activos se encontró dentro de los límites establecidos, la cuenta microbiana estuvo dentro de especificación, la rotación óptica se mantiene entre $+63.0^\circ$ y $+68.5^\circ$ y la humedad se mantiene dentro de los límites establecidos ($<2\%$). (Tablas No. 19, 20, 21, 22 y 23)

Con base en los resultados obtenidos, se procederá a realizar la siguiente etapa, que consiste en el proceso de escalamiento del producto.

VIII. CONCLUSIONES

*"Cada error nos indica un camino que
hay que evitar, mientras que cada
descubrimiento nos indica un camino
que hay que seguir."*

Giovanni Vailati.

CONCLUSIONES.

Con base en los resultados obtenidos se concluye que:

1. Los principios activos utilizados cumplieron con las especificaciones de calidad establecidas, por lo que se pudieron utilizar para la fabricación del polvo para suspensión oral.
2. En el estudio de preformulación se seleccionaron los aditivos con los cuales no se presentó ningún tipo de incompatibilidad.
3. La etapa de formulación se cumplió satisfactoriamente, ya que se obtuvo una suspensión con un sabor agradable y aceptable para la mayoría de la población, de acuerdo las encuestas realizadas.
4. Los estudios de estabilidad acelerada demostraron que el polvo para suspensión oral presenta condiciones favorables para considerar la formulación como física, química y microbiológicamente estable en el material de envase primario empleado bajo las diferentes condiciones sometidas, asegurando así la eficacia y seguridad terapéutica.
5. Cuando son controlados cada uno de los parámetros involucrados en el proceso de elaboración de un medicamento, se logra desarrollar una formulación estable y confiable farmacológicamente, a diferencia de cuando estos parámetros no son controlados adecuadamente, traen consigo una serie de implicaciones que van desde el alargamiento en el tiempo de desarrollo de la formulación, una mala estabilidad del producto, problemas en la elaboración de los lotes, que llevan consigo

problemas en la etapa de escalamiento del producto y por si fuera poco pérdidas económicas por los altos costos que esto ocasiona.

6. El químico formulador debe tener muy presente que el paso final en la preparación de un producto debe conducirse más allá del control de la fabricación, en otras palabras, deberá guardar cierta empatía con el paciente, por dos razones a saber:
 - ◆ Tiene en sus manos la responsabilidad de diseñar un producto que va dirigido a aliviar el dolor físico de millones de personas.
 - ◆ Debe tener la aceptación del paciente, sin ésto último el producto es inútil.

IX. GLOSARIO

*“El último paso de la razón consiste en reconocer
que hay infinitud de cosas que la superan.”*

Pascal

GLOSARIO

Algogénico: Que produce dolor.

Antitérmico: Antipirético, antifebril.

Autacoide: Término de Schaefer que designa a las sustancias orgánicas específicas formadas por las células de un órgano que pasan a la circulación general y producen en otros órganos efectos semejantes a los de los fármacos. Comprende los productos de secreción interna: homonas, calonas, harmozonas, etc.

Calona: Autacoide de acción deprimente o inhibidora, contraria a la hormona.

Colateral: Que acompaña, que marcha al lado. Secundario.

Dispepsia: Digestión difícil y laboriosa de carácter crónico.

Eicosanoides: Ácidos grasos de 20 átomos de carbono.

Espondilitis: Inflamación de una vértebra o vértebras.

Espondilitis anquilosante: Es la inflamación debida a un proceso de artritis de las pequeñas articulaciones, observada especialmente en el sexo masculino.

Fármaco: (ingrediente activo o medicamento simple). Es aquella sustancia o mezcla de sustancias que tienen actividad farmacológica sobre algún sistema o aparato del organismo humano o animal.

Harmozón: Hormona que regula el crecimiento y nutrición del organismo.

Hipotálamo: Porción del diencefalo que forma el suelo y parte de la pared lateral del III ventrículo, comprende el quiasma óptico, los cuerpos mamilares, el tuber cinéreo, infundíbulo e hipófisis. Ejerce el

control de las actividades viscerales, equilibrio hídrico y temperatura corporal.

Hipotermia: Disminución o descenso de la temperatura del cuerpo por debajo de los límites de la normalidad.

Hormona: Sustancia química específica producida en un órgano o en determinadas células de un órgano, y que, transportada por la circulación sanguínea o de otros líquidos, produce efectos específicos de activación o regulación en otros órganos o partes; autacoide excitante.

Macrófago: Célula fagocitaria perteneciente al sistema reticuloendotelial (sistema monocítico fagocitario).

Neonato: Recién nacido.

Nociceptivo: Terminación nerviosa o neurona receptora de estímulos ofensivos o del dolor.

Nucleótido: Producto de hidrólisis del ácido nucleico por acción de la nucleasa, integrado por una combinación de base nitrogenada, purina o pirimidina, un azúcar (ribosa o desoxirribosa) y un grupo fosfato.

Osteoartritis: Artritis con lesión inflamatoria de los extremos óseos que forman la articulación.

Periferia: Límite o contorno de una superficie; superficie exterior de un cuerpo.

Pirógeno: Productor de fiebre.

Pirosis: Sensación de ardor que sube del estómago a la faringe con eructos agrios, debida a una dispepsia ácida.

Prostaglandina: Miembro de una serie de compuestos pertenecientes al grupo de los ácidos grasos formados a partir de compuestos de 20 átomos de carbono, que posee una estructura

cíclica de 5 átomos de carbono en la unidad de la molécula, diversos grupos polares, un número variable de enlaces dobles. Factores biológicamente muy activos, se hallan en prácticamente todos los tipos celulares.

Quimiotaxis: Tendencia de las células a moverse en dirección determinada por la influencia de estímulos químicos, calificada de positiva o negativa, según la sustancia que ejerce dicha influencia atraiga o rechace las células.

Región preóptica: Es aquella que se encuentra delante de los lóbulos ópticos.

Tisular: Galicismo por hístico o histológico.

Tromboxanos: Prostaglandinas.

Vasodilatación: Dilatación de los vasos.

Ventrículo: Vientre o cavidad pequeña.

X. BIBLIOGRAFÍA

*“ A las preguntas que no responde la filosofía,
hay que responder que no deben plantearse de
ese modo ”.*

G.W.F. Hegel

BIBLIOGRAFÍA

1. Bowman W.C.; Rand M.J. Farmacología. Bases Bioquímicas y Patológicas. Aplicaciones Clínicas. 2ª. Ed.; Nueva Editorial Interamericana, México, 1984.
2. Cartensen, J. T. Preformulation in Modern Pharmaceutics by Banker, S. and Rhodes, Ch. T. Ed. Marcel Dekker. USA. 1990.
3. Cartensen, J. T. Theory of Pharmaceutical Systems. Heterogeneous Systems. Vol. II. Academic Press. USA. 1973.
4. Clark W.G. Farmacología Médica. Goth. 13ª Ed. Edit. Mosby-Doyma. España. 1995.
5. Connors, K.A. Chemical Stability of Pharmaceuticals and Handbook for Pharmacists. Second edition. John Wiley and Sons. USA. 1986.
6. Diccionario Terminológico de Ciencias Médicas. 20ª. Ed. Edit. Salvat. México. 1987.
7. Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos. 6a. de. México. 1994.
8. Fiese, F.E. and Hagen A.T. Preformulation in the Theory and Practice of Industrial Pharmacy by Lieberman H.A. and Lachman, L. 2a. ed. USA. 1986.
9. Florey, K. Analytical Profiles of Drug Substances. Vol. 14. Edit. Academic Press Inc. USA. 1985.
10. Flórez J.; Armijo J.A.; Mediavilla A. Farmacología Humana. 2ª. Ed. Edit Masson. España 1992.

11. Handbook of Pharmaceutical Excipients. 2^a. ed. American Pharmaceutical Association. 1998.
12. Hardman J.G.; Limbird L.E.; Molinoff P.B.; Ruddon R.W.; Goodman A.G. Las Bases Farmacológicas de la Terapéutica. 9^a. Ed. Vol. I. Edit. McGraw-Hill Interamericana. México. 1996.
13. Idson, B.J.; Scheer, A.J. Suspensions. McNeil Consumer Products. FMC Corporation. 1982.
14. Lachman, I.; Lieberman H.; Kanig, J. The Theory and Practice of Industrial Pharmacy. 3^a. Ed. Lea & Febiger. USA. 1986.
15. Lieberman, H.A. et al. Pharmaceutical Dosage Forms. Disperse Systems. Vol. II. USA. 1989.
16. Litter M. Farmacología. Experimental y Clínica. Edit. El Ateneo. Argentina, 1980. Pp 1358-1413.
17. Moffat, A.C. et al. Clarke's Isolation and Identification of drugs. The Pharmaceutical Press. Great Britain. 1986.
18. Montejo de Garcini, V.G. Tecnología Farmacéutica. Texto para el Ingeniero Farmacéutico. Edit. Acribia Zaragoza. España. 1981.
19. Moreaux De Nouel, I. Suspensiones Farmacéuticas. FMC. México. 1998.
20. Poole, J.W. Preformulation. McNeil Consumer Products. FMC Corporation. 1982.
21. Remington. Farmacia. 17^a. ed. Edit. Médica Panamericana. Argentina. 1987.
22. Rhodes, M.J. Principles of Powder Technology. Edit. John Wiley and Sons. Great Britain. 1990.
23. Roman, F.D. Innovación y Desarrollo Farmacéutico. Edit. AFM. México. 1990.

24. Seminario de Actualización en la Industria Químico-Farmacéutica. USB. México. 1998. Pp 1-20.
25. Smith C.M.; Reynard A.M. Farmacología. Edit. Médica Panamericana. México, 1997.
26. The Merck Index. 12 ed. U.S.A. 1996.
27. The United States Pharmacopeia XXIII and National Formulary XVIII. Marck Publishing Co. 1995.
28. Vademecum Farmacéutico. 8ª. Ed. Información Profesional Especializada-Rezza editores. Colombia. 1999.
29. Velasco, M.A. Farmacología. Velazquez. 16ª. Ed. Edit. Interamericana McGraw-Hill. España. 1993.
30. Villafuerte, R.L. Productos Farmacéuticos Sólidos. Operaciones Unitarias Farmacéuticas. Vol. I. ENCB-IPN. México. 1998.
31. Well, J.I. Pharmaceutical Preformulation: The Physicochemical properties of drug substances. John Wiley & Sons. USA. 1988.