

75



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE QUIMICA

“DESARROLLO DE UNA FORMULACION
PARA SUSPENSION CON ACTIVIDAD
ANTI - INFLAMATORIA $C_{13}H_{12}N_2O_5S$ ”

T E S I S

PARA OBTENER EL TITULO DE
QUIMICO FARMACEUTICO BILOGO
P R E S E N T A:

ENRIQUE LOPEZ RUIZ



MEXICO, D.F.

EXAMENES PROFESIONALES 2001
FACULTAD DE QUIMICA

294442



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

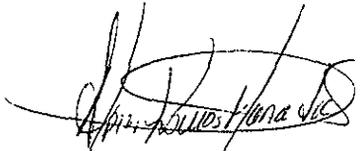
Jurado Asignado:

Presidente: Prof. María del Socorro Alpizar Ramos.
Vocal: Prof. Francisco García Olivares.
Secretario: Prof. Samuel Enoch Estrada Soto.
1er. suplente: Prof. Ernestina Hernández García.
2° suplente: Prof. Joaquín Gonzáles Robledo.

Sitio donde se desarrollo el tema:

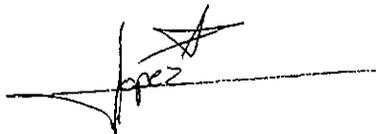
Grupo Industrial Farmex (Corporación Farmacéutica, S.A. de C.V.)

Asesor:



Q.F.B María del Socorro Alpizar Ramos

Sustentante:



Enrique López Ruiz.

*“Soy grande no por haber llegado a la cima,
soy grande por haber recorrido
el camino hacia ella”*

*“Persigue metas lo suficientemente pequeñas
para que las puedas alcanzar, pero lo bastante
grandes para que valgan la pena”*

*“Se alcanza el éxito convirtiendo
cada paso en una meta y
cada meta en un paso”*

AGRADECIMIENTOS

A Dios

Por darme la existencia, salud, felicidad y fortaleza espiritual en cada momento de mi vida y por ser el mejor y más grande apoyo por medio de la fe.

A mis Padres

Por brindarme siempre su apoyo, comprensión, confianza y amor, por inculcarme los valores que me han formado como persona y me han permitido luchar por mis sueños. Jamás terminare de agradecer todo lo que han hecho por mí, y espero que siempre estén orgullosos y satisfechos por mis actos, los amo y respeto con todas las fuerzas de mi corazón. GRACIAS!

A Susy

Por todo el apoyo incondicional brindado, por sus enseñanzas y consejos. Solo puedo decir que me siento orgulloso y feliz de ser tu hermano, sigue adelante con tus sueños y nunca te rindas hasta lograrlos.

A mi Abuelita Domitila

Por cuidarme desde el principio de mi vida, por mostrarme el camino correcto hacia la felicidad y por estar presente en todos los momentos importantes de mi vida.

Q.F.B. Socorro Alpizar

Por el apoyo, ayuda y enseñanzas brindadas a lo largo de mi carrera y en el desarrollo de mi tesis.

JAMAS TERMINARE DE DECIR "GRACIAS" POR LO QUE HAN APORTADO A MI VIDA Y POR LO QUE SIGNIFICAN PARA MI, PERO LA PALABRA QUE MEJOR LO DESCRIBE ES "LOS AMO".

GRACIAS POR TODO

TABLA DE CONTENIDO

	Pág
INTRODUCCIÓN	1
CAPITULO I	
1. DEFINICIÓN Y FORMULACIÓN TÍPICA DE UNA SUSPENSIÓN ORAL	3
1.1 Suspensión	3
1.2 Características de las suspensiones farmacéuticas	4
1.3 Ventajas de las suspensiones	5
1.4 Clasificación de las suspensiones farmacéuticas	6
1.4.1 Suspensiones tópicas	6
1.4.2 Suspensiones parenterales	6
1.4.3 Suspensiones orales	7
1.5 Componentes típicos en una suspensión oral	7
1.5.1 Agentes humectantes	8
1.5.2 Agentes suspensorios	9
1.5.3 Agentes floculantes	9
1.5.4 Conservadores antimicrobianos	10
1.5.5 Edulcorantes	10
1.5.6 Soluciones reguladoras de pH	10
1.5.7 Agentes secuestrantes	10
1.5.8 Sabor y color	11
1.5.9 Agua purificada	11
1.6 Tecnología de las suspensiones orales	11
1.6.1 Suspensión floculada	12
1.6.2 Suspensión defloculada	12
1.7 Métodos de evaluación de suspensiones	13
1.7.1 Velocidad de sedimentación	13
1.7.2 Volumen de sedimentación	13
1.7.3 Redispersabilidad	14
1.7.4 Tamaño de partícula	15
1.7.5 Potencial Zeta	15
1.7.6 Determinación del potencial Zeta	16

1.8 Problemas en el desarrollo de una formulación de una suspensión oral: Causas y soluciones	17
1.8.1 Agregación o apelmazamiento	17
1.8.2 Fenómeno de cristalización posterior	18
1.8.3 Defloculación de la suspensión	19
1.8.4 Flotación	19
1.8.5 Sedimentación de la suspensión	20
1.8.6 Variación de pH	20
1.8.7 Cambio en las características organolépticas de la suspensión oral	21
1.9 Estudio de preformulación.	22

CAPITULO II

2. ESTUDIO DE FORMULACIÓN.	24
2.1 Aspectos fundamentales a considerar antes del desarrollo de la formulación	24
2.2 Estabilidad	27
2.3 Caracterización del principio activo	30
2.3.1 Propiedades físicas	31
2.3.2 Propiedades fisicoquímicas	31
2.3.3 Ensayos de identidad	32

CAPITULO III

3. FARMACOLOGÍA DEL C₁₃H₁₂N₂O₅S	33
3.1 Indicaciones terapéuticas	33
3.2 Farmacocinética y farmacodinamia en humanos	33
3.3 Contraindicaciones	36
3.4 Precauciones o restricciones de uso	37
3.4.1 Durante el embarazo y la lactancia	37
3.4.2 Reacciones secundarias y adversas	37
3.4.3 Interacciones medicamentosas y de otro género	38
3.4.4 Alteraciones de pruebas de laboratorio	38
3.5 Precaución y relación con efectos de carcinogénesis, mutagénesis, teratogénesis y sobre la fertilidad	38
3.6 Dosis y vía de administración	40
3.7 Sobredosificación o ingesta accidental	40

INTRODUCCIÓN

La inflamación es un proceso local que aparece principalmente en el tejido conectivo y vascular, y que es considerado como una reacción del organismo frente a una agresión.

Esta agresión puede ser de etiología variable, dentro de las cuales se pueden citar:

- 1) Agresión por microorganismos.
- 2) Agresión por sustancias irritantes.
- 3) Etiología desconocida.

Los procesos inflamatorios llevan consigo una serie de fenómenos fisiológicos, dentro de los que se destacan:

1. -Iniciación de la inflamación.

Esta etapa involucra un proceso de vasodilatación con la posterior liberación de mediadores químicos.

2. -Periodo de estado de la inflamación.

Caracterizado por un estado de alteración funcional, acompañado de dolor inflamatorio.

3. -Inflamación e inmunidad.

En esta etapa corresponde una acción localizada y un mecanismo de fijación acompañado por inmunidad celular o humoral dependiendo de la etiología del proceso inflamatorio.

4. -Curación o restitución.

El organismo entra en un período de regeneración total del tejido con cicatrización vascular y epitelial. Cuando un proceso inflamatorio se prolonga, este puede causar un daño aún mayor que el provocado por el agente iniciador del proceso, por lo que se hace necesario el uso de quimioterapia antiinflamatoria, con el fin de evitar tal daño. La quimioterapia antiinflamatoria tiene gran auge en la actualidad, y dado que en el mercado existen una gran variedad de antiinflamatorios, estos se encuentran clasificados dentro de los siguientes grupos:

1.- Antiinflamatorios no esteroides, analgésicos, antipiréticos: Salicílicos.

2.- Antiinflamatorios no esteroides, analgésicos, antipiréticos: No Salicílicos.

Cabe mencionar que la mayor parte de éstos antiinflamatorios poseen además propiedades analgésicas y antipiréticas.

Tal es el caso del $C_{13}H_{12}N_2O_5S$ un antiinflamatorio no esteroide que pertenece al grupo de las sulfonanilidas con propiedades analgésicas y antipiréticas y que son capaces de inhibir la síntesis de prostaglandinas (actúan sobre la ciclo oxigenasa o prostaglandina-sintetasa), en especial la PGE-2 y la PGF-2 α , consideradas las más importantes en el proceso inflamatorio, el cual además de poseer una mayor actividad farmacológica, presenta un mínimo de efectos colaterales, es por esto que se desarrollará una formulación de $C_{13}H_{12}N_2O_5S$, con forma farmacéutica:

SUSPENSIÓN ORAL, la cual presentará estabilidad física, química y fisicoquímica, esto con la finalidad de asegurar su eficacia terapéutica cuando

sea administrada. La base para el desarrollo del producto es realizar primeramente un ESTUDIO DE PREFORMULACIÓN, en el cual se evaluará la compatibilidad de diferentes excipientes con el principio activo, posteriormente se realizará una caracterización de excipientes y en base a los resultados obtenidos se realizará un ESTUDIO DE FORMULACIÓN en donde se propongan y evalúen varias formulaciones. Finalmente la fórmula propuesta se someterá a un estudio de estabilidad acelerada en material de empaque primario: frasco de polietileno de alta densidad pigmentado en blanco para 60 ml.

1.0 DEFINICIÓN Y FORMULACIÓN TÍPICA DE UNA SUSPENSIÓN ORAL

1.1 SUSPENSIÓN:

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

Una suspensión esta constituida por dos fases, una fase externa o continua, que por lo general es un líquido o un semisólido y la fase dispersa o interna que esta constituida por partículas sólidas que tienen un rango de tamaño específico, para que puedan ser mantenidas en suspensión por el vehículo con ayuda de agentes suspensores. Cuando los sólidos tienen un tamaño menor de $1\mu\text{m}$ el sistema se refiere a una suspensión coloidal. Cuando las partículas son mayores de $1\mu\text{m}$ el

sistema se denomina suspensión grosera; para que una partícula sólida pueda ser suspendida en una suspensión debe tener un tamaño entre 50 y 75 μm .

Una suspensión para que sea satisfactoria debe de cumplir con ciertos criterios:

1.-Deberá permanecer homogénea durante el tiempo necesario para extraer y administrar la dosis requerida después de la agitación del envase.

2.-Deberá de evitarse el fenómeno de cristalización o crecimiento de cristales, los cuales pueden provocar la formación de un cuerpo compacto sólido ó aglomerado.

1.2 CARACTERÍSTICAS DE LAS SUSPENSIONES FARMACÉUTICAS

Las suspensiones farmacéuticas deben contar con las siguientes características:

1.-El fármaco suspendido no debe sedimentar rápidamente, y al sedimentar:

a) El material insoluble es fácilmente resuspendido, esto es, hay separación de las fases pero no apelmazamiento.

b) El material insoluble es mantenido en suspensión con mínima separación de las fases.

2.- La suspensión debe de poseer la viscosidad que le permita fluir libremente del envase.

3.-. La suspensión debe ser química y físicamente estable durante la vida de anaquel del producto.

4.- La suspensión debe tener sabor, color y olor agradable.

5.- La suspensión debe ser resistente al ataque microbiano.

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

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

1.3 VENTAJAS DE LAS SUSENSIONES

* Fármacos poco o totalmente insolubles en la mayoría de los disolventes pueden ser administrados en forma de suspensión.

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

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

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

* Las suspensiones, en comparación a otras formas farmacéuticas como: tabletas, tabletas recubiertas o cápsulas, incrementan la biodisponibilidad del fármaco administrado.

1.4 CLASIFICACIÓN DE LAS SUSPENSIONES FARMACÉUTICAS

Las suspensiones farmacéuticas se pueden clasificar en base a su vía de administración en 3:

- a) Suspensión para aplicación externa (lociones tópicas)
- b) Suspensiones inyectables (parenterales)
- c) Suspensiones orales

1.4.1 SUSPENSIONES TÓPICAS:

Las suspensiones tópicas proporcionan seguridad debido a su poca toxicidad. La acción protectora y cosmética de las lociones tópicas requiere de altas concentraciones de la fase dispersa (un exceso del 20%).

1.4.2 SUSPENSIONES PARENTERALES:

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

1.4.3 SUSPENSIONES ORALES:

Los fármacos administrados oralmente en forma de suspensión a diferencia de formas farmacéuticas como tabletas y cápsulas son más efectivos farmacológicamente. Su efectividad puede ser atribuida a numerosos factores como por ejemplo su biodisponibilidad la cual se ve aumentada debido al tamaño de partícula utilizada. Presenta gran facilidad de administración y dependiendo de su dosis se puede administrar 1 ó 3 veces al día siendo esta forma farmacéutica la más conveniente para pacientes con problemas de deglución. Sin embargo, el mezclado no uniforme del producto final ocasiona variación en la concentración del fármaco administrado, un polimorfismo no detectado del fármaco puede alterar la solubilidad y ocasionar el crecimiento de cristales.

1.5 COMPONENTES TÍPICOS EN UNA SUSPENSIÓN ORAL

Todas las fórmulas de una suspensión oral, contienen en general los siguientes componentes:

- Principio activo.
- Agente humectante.
- Agente suspensor.
- Agentes floculantes.
- Conservadores antimicrobianos.
- Edulcorantes.

-Agentes reguladores de pH.

-Agentes secuestrantes.

-Sabor.

-Color.

-Agua purificada.

Dependiendo de las características del principio activo así como las correspondientes especificaciones del producto se incluirán o eliminarán algunos otros componentes.

1.5.1 AGENTES HUMECTANTES

Los agentes humectantes son componentes que modifican las características hidrofóbicas de las partículas y de esta forma reducen 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:

-Valor del H.L.B. (Balance hidrofílico-lipofílico): 6-9 para un agente humectante.

-Solubilidad del principio activo en el agente humectante.

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

1.5.2 AGENTES SUSPENSORES

Son componentes de la formulación 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.

1.5.3 AGENTES FLOCULANTES

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

Los tensoactivos iónicos y no iónicos pueden ser usados como agentes floculantes.

Se emplean en un intervalo de 0.001 al 1% (m/v). Los tensoactivos no iónicos se prefieren por ser químicamente compatibles con la mayoría de los excipientes.

Sin embargo, el exceso en la concentración puede producir mal sabor o apelmazamiento.

1.5.4 CONSERVADORES ANTIMICROBIANOS

Son componentes de la formulación 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 bacterias.

1.5.5 EDULCORANTES

En la mayoría de las suspensiones orales el uso de un agente edulcorante es necesario, en ocasiones para enmascarar sabores desagradables. Dependiendo de las características que se deseen en la suspensión se realizara la elección del agente edulcorante.

1.5.6 SOLUCIONES REGULADORAS DE pH

Dependiendo de especificaciones farmacopeicas o características de estabilidad del fármaco se determinará el uso de reguladores de pH, es decir, agentes que regulan o modifican el pH.

1.5.7 AGENTES SECUESTRANTES

Ciertos compuestos en presencia de trazas de metales pesados sufren degradación por lo que se hace imprescindible el uso de agentes que eviten esta

degradación, estos componentes actúan formando un complejo con estos metales.

1.5.8 SABOR Y COLOR

Como se mencionó con anterioridad, en ocasiones, para enmascarar sabores y colores es necesario el uso de estos componentes, además de cubrir estos aspectos brindan al producto características que favorecen la aceptación de los pacientes.

1.5.9 AGUA PURIFICADA

Agua obtenida por destilación, tratamiento de intercambio iónico, ósmosis inversa u otro proceso adecuado, ésta es obtenida a partir de agua que cumpla las regulaciones de la agencia federal de protección ambiental con respecto a agua para consumo humano (agua potable) y no contiene sustancias adicionadas.

1.6 TECNOLOGÍA DE LAS SUSPENSIONES ORALES

La selección de la tecnología a emplear en la fabricación del producto, está íntimamente relacionada con la forma farmacéutica (en éste caso suspensión) y por tanto no debe basarse sólo en las necesidades de mercadeo, sino además en la identificación de los recursos operativos disponibles.

Cuando se desarrolla la formulación de una suspensión oral, un objetivo básico es lograr estabilidad física óptima, esto depende de que las partículas en suspensión deban flocularse o permanecer defloculadas. De ésta forma las suspensiones se clasifican en:

1.6.1 Suspensión floculada.

Este tipo de suspensión cumple con las siguientes características:

- 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 apelmazamiento o agregación.

1.6.2 Suspensión defloculada.

Presentan las siguientes características:

- Microscópicamente presentan partículas individualmente aisladas.
- Presentan fuerzas de atracción entre partículas.
- 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 apelmazado o caking.

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

1.7 EVALUACIÓN DE SUSPENSIONES

1.7.1 Velocidad de sedimentación. La velocidad de sedimentación es de gran importancia en la estabilidad física de las suspensiones, ya que se ha encontrado que tiene relación directa con el tipo de suspensión.

Una suspensión floculada sedimenta rápidamente formándose 2 capas, la del sobrenadante claro libre de partículas y un sedimento que se redispersa fácilmente. Lo contrario de una suspensión defloculada que sedimenta lentamente pero forma un sedimento muy duro y difícil de redispersar ("caking").

1.7.2 Volumen de sedimentación. El volumen de sedimentación es una medida relativa de la estabilidad de una suspensión. A mayor volumen de sedimentación mayor floculación; este método implica la medición del volumen original que

ocupa la suspensión y el volumen del sedimento que se observa después de un tiempo arbitrariamente fijado. El volumen de sedimentación esta definido por la siguiente ecuación:

$$V_s = \frac{V_u}{V_o}$$

donde: V_s = Volumen de sedimentación

V_u = Volumen del sedimento después de cierto tiempo

V_o = Volumen original de la suspensión.

1.7.3 Redispersabilidad. Una suspensión ideal no debe producir sedimento rápidamente ya que es necesario lograr una uniformidad en la dosis en el momento en que sea administrada al paciente. Pero, cuando se ha producido la sedimentación, debe ser mínima la agitación requerida para obtener una redispersión adecuada.

Una de las formas de evaluar la redispersabilidad es la siguiente: La suspensión se coloca en una probeta con tapón esmerilado, la cual después de estar en reposo por una semana aproximadamente para permitir la sedimentación, se hace girar en 360° a 20 rpm. El tiempo de redispersabilidad o punto final es aquel en el cual la probeta esta limpia del sedimento.

1.7.4 Tamaño de partícula. En las suspensiones, el tamaño de partícula esta relacionado con la floculación, sedimentación, cremado, y con la biodisponibilidad.

La medida del tamaño de partícula de sistemas dispersos es a menudo empleada como control cualitativo fundamental de las suspensiones, ya que este parámetro es útil en la evaluación de la agregación y crecimiento de cristales.

Existen varios métodos para determinar distribución y tamaño de partículas en las suspensiones, siendo los mas comunes el empleo del microscopio óptico, determinación de la velocidad de sedimentación, Coulter counter, pipeta de Andreacen y turbidimetría .

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

La adición de un ión adsorbido cuya carga es de signo contrario a la carga de la partícula reduce progresivamente el potencial Z. A alguna concentración del ión añadido, las fuerzas eléctricas de repulsión disminuyen lo suficiente para que predominen las fuerzas de atracción.

En estas condiciones las partículas pueden acercarse más y formar agregados no compactos llamados floculos o copos. Se dice que este sistema está floculado.

1.7.6 Determinación del potencial Zeta. El potencial Zeta es de gran importancia práctica en la estabilidad de sistemas dispersos, ya que se ha estudiado que junto con el volumen de sedimentación, se puede determinar el grado de floculación, debido a que se ha observado que al aumentar el volumen de sedimentación el potencial zeta tiende a cero. Así también, se ha observado que tiene una correlación directa con la viscosidad de la suspensión.

El potencial Zeta puede ser determinado midiendo la movilidad electroforética de partículas en suspensión o emulsión. La movilidad electroforética esta dada por la siguiente ecuación:

$$\Psi_z = \frac{4 \pi V \eta}{E}$$

donde: Ψ_z = Movilidad electroforética.

η = Viscosidad del medio de dispersión

E= Campo eléctrico aplicado

V= Velocidad de la partícula

π = 3.1416

1.8 PROBLEMAS EN EL DESARROLLO DE UNA FORMULACIÓN DE UNA SUSPENSIÓN ORAL: CAUSAS Y SOLUCIONES

Cuando se desarrolla una suspensión oral, una serie de dificultades se presentan, por lo que es necesario saber la causa de este problema para poder aplicar la acción correctiva correspondiente. Los problemas mas comunes que se encuentran en el desarrollo se mencionan a continuación, así como la (s) causa (s) y la solución mas viable :

1.8.1 AGREGACIÓN O APELMAZAMIENTO

*Causas

- a) Aumento en el tamaño de los cristales, con unión de cristales hasta la formación de un aglomerado o un cuerpo compacto sólido.
- b) El sistema esta defloculado.

-Solución

- i) Modificar las características granulométricas del principio activo, y por lo tanto elegir el tamaño y distribución de partícula adecuada.
- ii) Aumentar la densidad de la suspensión oral.
- iii) Aumentar la viscosidad del vehículo de la suspensión oral.
- iv) Determinar el potencial zeta de la suspensión, ajustándolo dentro de los límites en que se obtenga una suspensión no floculada ni con problemas de apelmazamiento.

1.8.2 FENÓMENO DE CRISTALIZACIÓN POSTERIOR

*Causas

- a) Polimorfismo del principio activo.
- b) Combinación de entidades del principio activo con diferentes formas cristalinas (polvos cristalinos con polvos amorfos).
- c) Se presenta una gran diferencia entre las características granulométricas, es decir, diferentes tamaños de cristales.
- d) Las variaciones entre la temperatura pueden producir enfriamiento de una solución saturada, y provocar la formación de formas cristalinas.
- e) Un exceso de agente tensoactivo, esto provoca que el principio activo se solubilice con una posterior precipitación.

-Solución

- i) Reducir la tensión interfacial para reducir la energía superficial libre de las partículas, utilizando de forma correcta la adición de un electrolito.
- ii) Evitar el uso de entidades cristalinas diferentes.
- iii) Utilizar principios activos que no presenten grandes diferencias granulométricas, o en su caso utilizar un homogenizador dentro del proceso de fabricación para homogeneizar el tamaño de partícula.
- iv) Crear sobre las partículas un recubrimiento protector, esto se logra con la adición de un coloide protector.
- v) Determinar la concentración óptima del agente tensoactivo y así evitar la cristalización que se pueda presentar de manera posterior.
- vi) Cambiar el contenido del vehículo de la suspensión.

1.8.3 DEFLOCULACION DE LA SUSPENSION

*Causas

- a) Concentración excesiva de electrolitos, causando un cambio en el potencial zeta de la suspensión.
- b) Cristalización posterior de la suspensión.

-Solución

- i) Determinar las propiedades fisicoquímicas del medicamento.
- ii) Determinar la concentración óptima del agente tensoactivo, polímeros y electrolitos utilizados en la formulación, para favorecer la floculación correcta de la suspensión.
- iii) Determinar la carga iónica del medicamento, agente de floculación y agente de suspensión, que reduzcan progresivamente el potencial Z.
- iv) Determinar una prueba a base de floculación controlada, que permita establecer el grado de floculación óptimo en la suspensión.

1.8.4 FLOTACION

*Causas

- a) El principio activo con características hidrofóbicas no está lo suficientemente humectado por el agente humectante, lo cual provoca que se presente aire adherido a las partículas.

-Solución

- i) Emplear en la formulación un agente humectante con características hidrofílicas.
- ii) Utilizar un agente tensoactivo no iónico para reducir el ángulo de contacto interfacial entre partículas.
- iii) Añadir a la formulación un exceso de una sustancia macromolecular con características fuertemente hidrofílicas.

1.8.5 SEDIMENTACIÓN DE LA SUSPENSIÓN

*Causas

- a) Cantidad insuficiente del agente suspensor o tiene deficiente rendimiento.
- b) Efecto electrolítico.

-Solución

- i) Evaluar diferentes concentraciones del agente de suspensión para mejorar la viscosidad.
- ii) Determinar la cantidad de electrolitos y las cargas iónicas.

1.8.6 VARIACIÓN DE pH

-Causas

- a) Sistema regulador de pH incorrecto.
- b) La carga superficial de las partículas se encuentra alterada.
- c) Se presenta degradación del principio activo.

d) Contaminación microbiológica.

-Solución

i) Modificar el sistema regulador de pH , evitando el uso excesivo de sales.

ii) Determinar el carácter iónico del principio activo, agente tensoactivo y de los polímeros presentes en la formulación.

iii) Determinar la estabilidad del principio activo y el tipo de productos de degradación.

iv) Controlar el sistema de conservadores, realizar prueba de eficacia de conservadores.

1.8.7 CAMBIO EN LAS CARACTERÍSTICAS ORGANOLÉPTICAS DE LA SUSPENSIÓN ORAL

*Causas

a) El saborizante presenta elevada reactividad. Los aldehidos se oxidan con facilidad y pueden actuar como agentes reductores para el principio activo.

b) Los ésteres efectúan intercambios con los radicales alcohólicos y/o ácidos para formar ésteres mas estables.

c) Reacción de los colorantes con el principio activo.

d) La suspensión lleva una carga excesiva de aire.

e) El agente de suspensión se floclula.

-Solución.

- i) Realizar un estudio de evaluación de saborizantes. Este estudio se realizará de acuerdo al tipo de compuesto orgánico.
- ii) Determinar la reactividad de los saborizantes y colorantes.
- iii) Determinar la estabilidad del colorante al pH empleado.
- iv) Evitar el atrapamiento de aire por parte del producto, ya sea aplicando vacío al producto o adicionar un agente antiespumante.
- v) Determinar el contenido de electrolitos en la suspensión oral.

1.9 ESTUDIO DE PREFORMULACIÓN

Uno de los objetivos del conocimiento farmacéutico más importante para generar calidad durante el desarrollo de un medicamento es el entendimiento profundo de las propiedades fisicoquímicas, farmacocinéticas y farmacodinámicas del principio activo. Al tener un principio activo nuevo o simplemente querer modificar la forma farmacéutica, se inician estos estudios.

Se define como estudio de preformulación a la fase de la investigación farmacéutica, que consiste en 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.

En el estudio de preformulación se caracteriza al principio activo y en base a los resultados se establece la forma farmacéutica adecuada para el mismo.

Durante el estudio de preformulación deberán de considerarse varios parámetros, que conllevan a la selección de la presentación fisicoquímica mas conveniente, estos parámetros son:

- a) Caracterización del principio activo.
- b) Parámetros fisicoquímicos que afectan la biodisponibilidad del principio activo.
- c) Estabilidad y compatibilidad del principio activo con los excipientes.
- d) Estudio de funcionalidad de principios activos y excipientes.

Dentro de este estudio farmacéutico deberán de verificarse diferentes parámetros durante la selección de excipientes como:

- 1) Deberán de ser sustancias químicas definidas.
- 2) Disponibilidad comercial.
- 3) Calidad adecuada y uniforme (química, física y biológica).
- 4) Regulación sanitaria.
- 5) Costo reducido.
- 6) Disponibilidad en cantidad adecuada.
- 7) De preferencia empleado en otros productos de la compañía.
- 8) Compatible con principios activos.
- 9) Compatibilidad con otros excipientes.
- 10) Compatibilidad con material de empaque primario.

11) Nivel de concentración a usar.

12) Cantidad mínima posible.

El diagrama de flujo mostrado en la figura No. 4 indica el procedimiento utilizado en el estudio de preformulación, (compatibilidad fármaco-excipiente).

Cuando son controlados cada uno de estos puntos se logra desarrollar una formulación exitosa, estable y efectiva farmacológicamente, cuando estos parámetros no son controlados adecuadamente, trae consigo una serie de complicaciones que van desde el alargamiento en el tiempo de desarrollo, altos costos y una MALA ESTABILIDAD del producto.

2. ESTUDIO DE FORMULACIÓN

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

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

- A. El formulador debe de conocer el perfil fisicoquímico del principio activo, ya que este 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
- Reacciones y productos de degradación.
- Descripción del compuesto: forma cristalina, olor, color, sabor.
- pH, pKa.
- Densidad.
- Punto de fusión.
- Solubilidad: a Agua, alcohol etílico, glicerina, propilenglicol, aceite mineral, solventes orgánicos (metanol, hexano, cloroformo, etc).
- Sensibilidad del principio activo: Humedad, aire, pH, metales, luz.
- La carga estática del principio activo.
- FARMACOLOGÍA.
- Toxicología.
- Métodos analíticos de identificación y cuantificación.

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 las limitaciones de la formulación propuesta a causa de las incompatibilidades entre principio activo y excipientes.

Es necesario realizar un estudio previo de preformulación, en donde se evalúe la 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:

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

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

De igual forma deberán de considerarse varios puntos.

- Determinar las características requeridas del producto (variables dependientes).
- 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.

2.2 ESTABILIDAD

La estabilidad es una propiedad de una forma farmacéutica y/o un principio activo, contenido en un determinado material de empaque para mantener entre límites especificados, durante el tiempo de almacenamiento, las características físicas, químicas, microbiológicas y terapéuticas que tenía en el momento de ser fabricado, el objetivo de los estudios de estabilidad, es establecer la vida útil y determinar las condiciones de almacenamiento para asegurar la integridad de la formulación y/o principio activo durante un tiempo determinado para que durante este lapso, el medicamento cumpla con los fines para los que fueron fabricados.

El problema de inestabilidad de una formulación puede ser simplemente que el medicamento no llegue a ser efectivo a la dosis recomendada, o lo que podría ser peor, que los productos de la degradación formados puedan llegar a tener una alta toxicidad con los consecuentes efectos adversos en el paciente que esta utilizando el medicamento.

El objetivo de los estudios de estabilidad, es proveer evidencia documentada de como las características físicas, químicas, fisicoquímicas, microbiológicas y biológicas de un medicamento varían con el tiempo bajo la influencia de factores ambientales, tales como temperatura, humedad y luz ; y de esta forma establecer condiciones de almacenamiento adecuadas así como el periodo de caducidad.

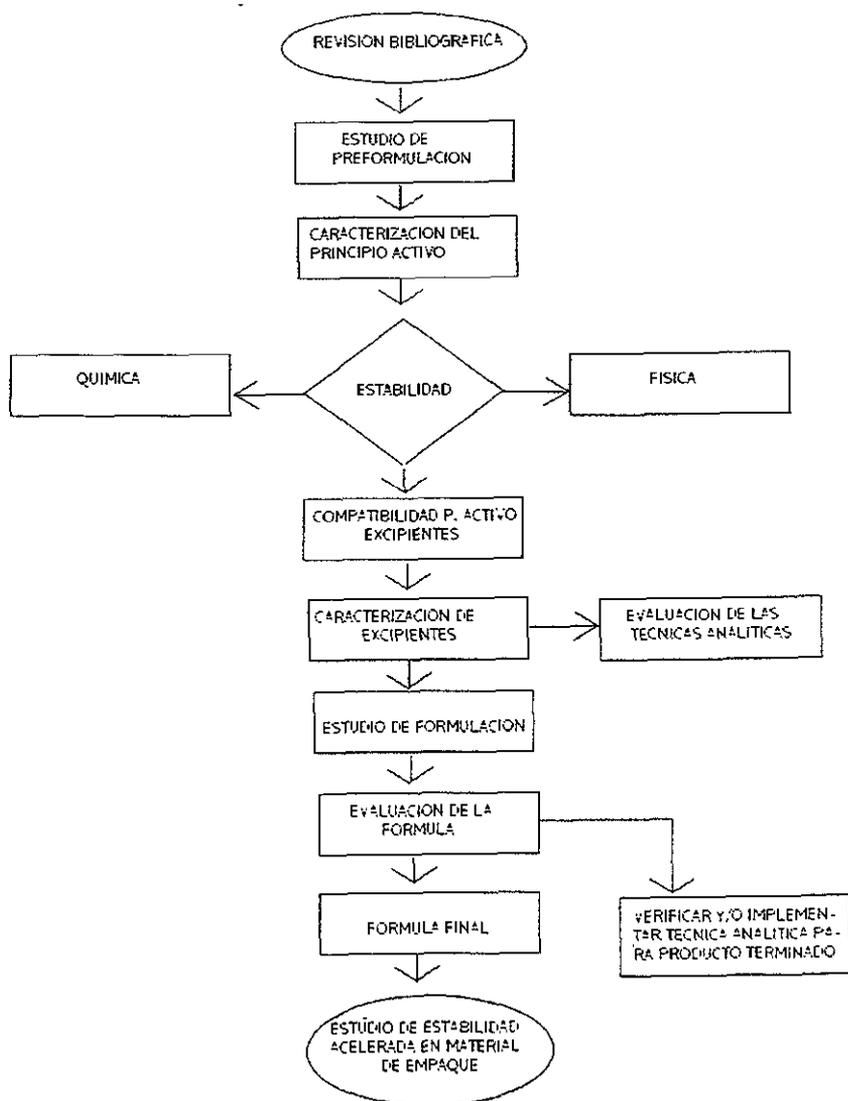
Todos los análisis realizados durante el estudio de estabilidad acelerada deberán de realizarse con métodos analíticos confiables (Métodos indicadores de

estabilidad). Esto significa que los métodos deberán de presentar las siguientes características :

- Especificidad
- Linealidad
- Exactitud y Precisión
- Reproducibilidad y Repetibilidad.

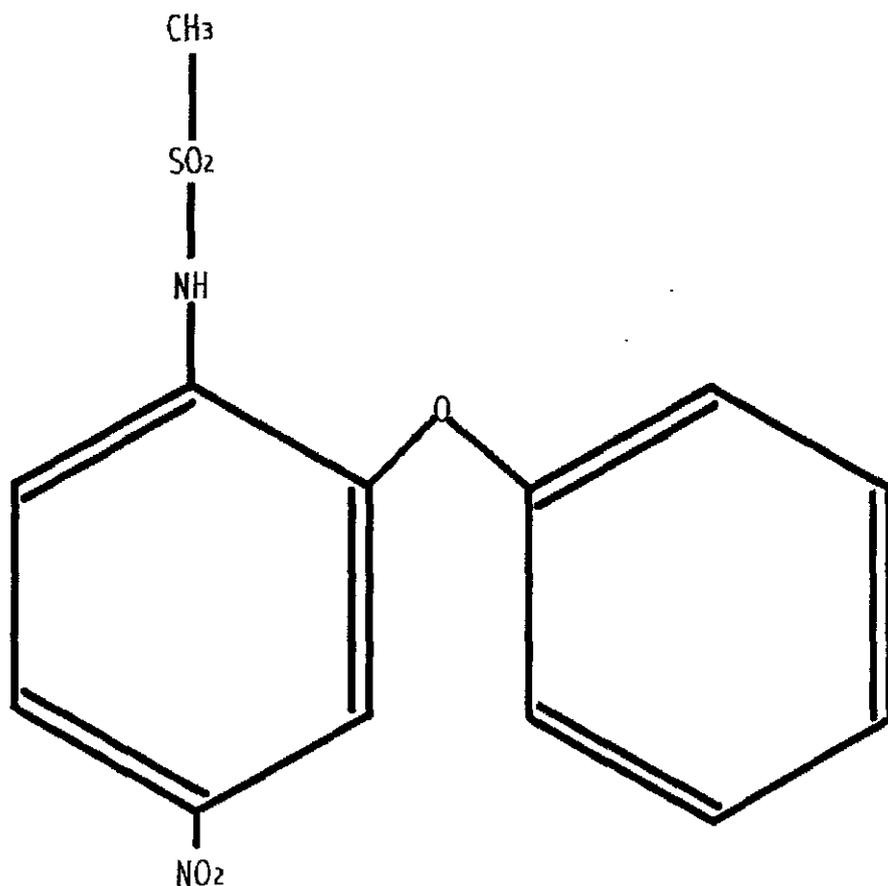
Los estudios de estabilidad pueden presentarse en forma acelerada, durante un periodo de 3 meses y en el cual se demuestre que el producto no pierde más de un 10% del potencial mostrada en el análisis inicial. El diagrama de flujo mostrado en la figura No.1, indica el procedimiento a seguir durante el desarrollo de la formulación.

FIGURA No.1 PROCEDIMIENTO GENERAL PARA EL DESARROLLO DE UNA FORMA FARMACÉUTICA



2.3 CARACTERIZACIÓN DEL PRINCIPIO ACTIVO

FÓRMULA DESARROLLADA:



Fórmula condensada: C₁₃H₁₂N₂O₅S

Peso molecular: 308.31 g/mol

Nombre químico: N-(4-Nitro-2-fenoxifenil)metasulfonamina
4-Nitro-2-fenoximetanosulfonamida.

2.3.1 PROPIEDADES FÍSICAS:

Descripción: Polvo de color amarillo, inodoro, sin sabor.

Temperatura de fusión: 147-151°C MGA0471

2.3.2 PROPIEDADES FISICOQUÍMICAS:

Espectro de Absorción al Infrarrojo:

El $C_{13}H_{12}N_2O_5S$ preparado en una dispersión de bromuro de potasio al 1% presenta picos máximos de absorbancia a las siguientes longitudes de onda:

- | | |
|-------------------|------------------|
| a. 3284 cm^{-1} | f. 973 cm^{-1} |
| b. 1593 cm^{-1} | g. 906 cm^{-1} |
| c. 1518 cm^{-1} | h. 749 cm^{-1} |
| d. 1341 cm^{-1} | i. 515 cm^{-1} |
| e. 1152 cm^{-1} | |

Comparados con los picos obtenidos con la sustancia de referencia de $C_{13}H_{12}N_2O_5S$.

Espectro de absorción al ultravioleta:

Una solución de la muestra con una concentración de 0.01mg/ml de $C_{13}H_{12}N_2O_5S$ en NaOH.01 N, presenta el mismo pico a una longitud de onda de 393 nm que la solución de referencia preparada de la misma forma y con la misma concentración.

2.3.3 ENSAYOS DE IDENTIDAD:

1.- CCF(MGA0241):

Soporte: Placas de silica gel 60F254

Fase móvil: Acetato de etilo en cloroformo(5%v/v)

Solución de referencia: Concentración 25mg/ml en cloroformo.

Solución muestra: Concentración 25mg/ml en cloroformo.

Volumen de inyección: 4µl

Revelador: Luz ultravioleta.

La muestra presenta un Rf similar en color e intensidad al Rf de la sustancia de referencia.

2.- Solubilidad (MGA0821): Casi insoluble en agua, soluble en etanol, metanol, acetona, cloroformo y soluciones alcalinas.

3.- Pérdida por secado (MGA0671): No mas de 0.5% de su peso, cuando se seca a 105°C durante 2 horas.

4.- Residuo de Ignición (MGA0751): No mas de 0.1%

5.- Metales pesados (MGA0561): No mas de 20 ppm

6.- Impurezas relacionadas (MGA 0241): No mas de 0.2%

7.- Valoración (MGA0361): 98.0-101.0% Calculado en base seca.

3. FARMACOLOGÍA DEL C₁₃H₁₂N₂O₅S .

3.1 INDICACIONES TERAPÉUTICAS:

EL C₁₃H₁₂N₂O₅S esta indicado como antiinflamatorio del tejido blando, como coadyuvante del tratamiento de padecimientos que cursen con inflamación, dolor y fiebre:

- Producidos por infecciones agudas de las vías respiratorias superiores.
- Afecciones periarticulares y del aparato musculoesqueletico, como tratamiento analgésico y antiinflamatorio de bursitis, tendinitis, luxaciones y esguinces.
- Pediatria: En padecimientos del tejido blando que cursen con inflamación, dolor y fiebre.
- Cirugía General: En heridas y estados posquirúrgicos.
- Odontología: En cirugía dental y extracciones, como analgésico y antiinflamatorio.
- Dismenorrea

3.2 FARMACOCINÉTICA Y FARMACODINAMIA EN HUMANOS:

El C₁₃H₁₂N₂O₅S se absorbe con rapidez a nivel gastrointestinal.

Los parámetros evaluados para la administración oral fueron:

Vida Media	3.61 horas
Concentración máxima	4.72 mcg/ml
Tiempo de concentración máxima	2.32 horas
Volumen de Distribución	328.2 ml/kg
Depuración total	76.2 ml/kg/horas

La vinculación de $C_{13}H_{12}N_2O_5S$ con las proteínas plasmáticas es del 96%, siendo esta unión directamente proporcional a la concentración plasmática. En el hombre, $C_{13}H_{12}N_2O_5S$ se metaboliza en forma extensa; el metabolito 4-hidroximesulide es el único identificado en el plasma humano. $C_{13}H_{12}N_2O_5S$ se elimina principalmente por vía urinaria como fármaco biotransformado. El resto es eliminado por las heces.

In vivo, $C_{13}H_{12}N_2O_5S$ demuestra una potencia antiinflamatoria tres veces superior a la indometacina. Se ha demostrado que $C_{13}H_{12}N_2O_5S$ inhibe la biosíntesis de las prostaglandinas con una potencia superior a la del ácido acetilsalicílico.

Consideraciones de orden químico sobre la estructura molecular de $C_{13}H_{12}N_2O_5S$, atribuyen a este producto una actividad inhibidora o neutralizadora de los radicales superóxido producidos por los neutrófilos y macrófagos, que en la oxidación del ácido araquidónico están presentes en gran cantidad durante el transcurso de los procesos inflamatorios, dando lugar de este modo a su potente acción antiinflamatoria.

Los radicales libres de oxígeno, son capaces de alterar reversible e irreversiblemente compuestos bioquímicos, como ácidos nucleicos, proteínas, aminoácidos libres, lípidos, lipoproteínas, carbohidratos y moléculas presentes en el tejido conectivo causando daño tisular directo. Por otro lado se ha demostrado que en condiciones normales la alfa - 1-antitripsina, regula la actividad proteolítica de la elastasa y es capaz de pasar de la circulación sanguínea a los tejidos inflamados y de inhibir esta enzima, debido a la afinidad que tienen los radicales superóxido con la alfa-1-antitripsina.

El descubrimiento de que la elastasa de los neutrófilos contribuye substancialmente a la destrucción del tejido conjuntivo en varias condiciones patológicas, particularmente las actividades del aparato respiratorio, a conducido a buscar inhibidores adecuados de esta enzima para uso terapéutico. De esta forma, se encontró que el $C_{13}H_{12}N_2O_5S$ logro reducir eficazmente la disponibilidad del radical superóxido en el microambiente de los neutrófilos, logrando un efecto protector sobre la alfa-1-antitripsina, contribuyendo de este modo a su acción antiinflamatoria al limitar la actividad destructiva de la elastasa y evitar así, el daño tisular, marcando una diferencia con los AINEs que no actúan sobre los radicales superóxido.

El mecanismo de acción del $C_{13}H_{12}N_2O_5S$ sobre el radical superóxido, confiere a la molécula un diferente perfil terapéutico con respecto de aquellos fármacos antiinflamatorios que funcionan únicamente como inhibidores de la biosíntesis de las prostaglandinas. Por ello, con el $C_{13}H_{12}N_2O_5S$ se logra el control de la inflamación y del dolor, ya que permite mejoría clínica a partir de la primera dosis.

En conclusión, la acción antiinflamatoria del $C_{13}H_{12}N_2O_5S$ es producida al limitar la acción de los radicales superóxido que provocan daño tisular. El efecto antipirético se debe a que reduce la vasodilatación. La acción analgésica se deriva de la inhibición de la síntesis de prostaglandinas reduciendo así el dolor.

Diferentes estudios, han demostrado que en las afecciones de las vías respiratorias, $C_{13}H_{12}N_2O_5S$ gracias a su mecanismo de acción, facilita la

penetración del antibiótico coadyuvando a una efectiva remisión sintomatológica.

En estudios comparativos con ibuprofen, se ha demostrado un mayor efecto antiinflamatorio y analgésico. La vida media prolongada del $C_{13}H_{12}N_2O_5S$, permite una cómoda posología de cada 12 horas lo que conduce a un mayor apego al tratamiento por los pacientes. Experimentalmente, $C_{13}H_{12}N_2O_5S$ no induce alteraciones gástricas de la biosíntesis del PGI₂ y PGE₂, que fueran significativas para la citoprotección gástrica a diferencia del ácido acetilsalicílico, naproxen y de la indometacina. Por esta razón, $C_{13}H_{12}N_2O_5S$ tiene buena tolerancia y baja incidencia de efectos secundarios gástricos.

3.3 CONTRAINDICACIONES:

El $C_{13}H_{12}N_2O_5S$ esta contraindicado en pacientes con hipersensibilidad al mismo, al ácido acetilsalicílico o a otros fármacos antiinflamatorios no esteroides. No se debe administrar en sujetos con hemorragia gastrointestinal activa o úlcera gastroduodenal en fase activa, citopenias, insuficiencia cardíaca, renal y hepática, e hipertensión arterial severa. No se administre a niños menores de 2 años.

3.4 PRECAUCIONES O RESTRICCIONES DE USO

3.4.1 DURANTE EL EMBARAZO Y LA LACTANCIA:

Aunque la investigación con $C_{13}H_{12}N_2O_5S$ no ha demostrado toxicidad embriofetal, al igual que como sucede con todos los fármacos nuevos, no se recomienda su uso durante el embarazo. El $C_{13}H_{12}N_2O_5S$ se excreta en la leche materna, por lo tanto, no se aconseja su administración durante la lactancia.

3.4.2 REACCIONES SECUNDARIAS Y ADVERSAS:

El $C_{13}H_{12}N_2O_5S$ es bien tolerado a las dosis recomendadas. Ocasionalmente se observa la aparición de efectos secundarios como pirosis, náuseas y gastralgias leves y transitorias, sin que se requiera la suspensión del tratamiento. Se han observado casos raros de erupción cutánea de tipo alérgico. Aunque durante el uso del $C_{13}H_{12}N_2O_5S$ no se han advertido señales en este sentido, se deberá tener presente que este producto de manera similar a lo que sucede con otros fármacos no esteroideos, podría causar vértigo y somnolencia, sensibilidad o úlceras pépticas y sangrado gastrointestinal. No se ha observado síndrome de Stevens-Johnson.

3.4.3 INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS Y DE OTRO GENERO:

Los pacientes deberán ser vigilados muy rigurosamente sí al mismo tiempo se están administrando otras sustancias que tienen tolerancia gástrica limitada. El uso simultáneo del $C_{13}H_{12}N_2O_5S$ y fármacos anticoagulantes hacen aumentar el efecto de estos últimos.

La administración simultánea de litio con $C_{13}H_{12}N_2O_5S$, provoca un aumento con los niveles plasmáticos de litio. A causa del elevado índice de unión del $C_{13}H_{12}N_2O_5S$ con las proteínas plasmáticas, los pacientes que reciben simultáneamente hidantoinas e hipoglucemiantes orales del tipo de los sulfamidicos, deberán ser vigilados rigurosamente.

3.4.4 ALTERACIONES DE PRUEBAS DE LABORATORIO:

En los estudios realizados, no hubo variaciones significativas en los exámenes de laboratorio.

3.5 PRECAUCIÓN Y RELACIÓN CON EFECTOS DE CARCINOGENESIS, MUTAGENESIS, TERATOGENESIS Y SOBRE LA FERTILIDAD:

El $C_{13}H_{12}N_2O_5S$ debe ser utilizado con precaución en pacientes con antecedentes de padecimientos hemorrágicos, en pacientes con patología del aparato gastrointestinal superior y en sujetos sometidos a tratamiento con anticoagulantes o fármacos que inhiben la agregación plaquetaria.

Dado que el fármaco se elimina predominantemente por vía renal, en los pacientes que padecen insuficiencia renal, es necesario reducir la posología en relación a la tasa de filtración glomerular. Este producto no se debe administrar a pacientes con insuficiencia renal grave. Si se llegaran a producir alteraciones de tipo ocular como con otros fármacos antiinflamatorios no esteroideos o si ocurrieran trastornos de la visión, será necesario interrumpir el tratamiento y llevar a cabo un examen oftalmológico. El producto deberá administrarse con cautela, especialmente si padecen constipación intestinal.

En los estudios de toxicidad crónica de 21 meses de duración, no se encontró efecto carcinogénico ni tumorigénico, durante ni después de la administración del $C_{13}H_{12}N_2O_5S$.

La investigación sobre la posible actividad mutagénica in vitro del $C_{13}H_{12}N_2O_5S$, utilizando diferentes pruebas, permitieron establecer que el producto no causa ningún efecto mutagénico. En los estudios de teratogenicidad en animales de experimentación, con diferentes dosificaciones del $C_{13}H_{12}N_2O_5S$, el producto no mostró acción teratogénica.

También utilizando diferentes niveles de dosificación del $C_{13}H_{12}N_2O_5S$, administrando el producto experimentalmente, no se observaron efectos sobre el crecimiento, fertilidad, comportamiento de apareamiento, tasa de concepción, tamaño de la camada, ni duración de la gestación en animales de laboratorio.

3.6 DOSIS Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN:

Oral.

Adultos: La dosis consistirá en dos cucharadas de 5 mL (50mg), cada 12 horas.

Niños: La dosis recomendada es de 5mg/kg/día, dividida en 2 dosis (cada 12 horas), o de acuerdo al esquema posológico que se presenta a continuación.

De 2 a 3 años de edad, media cucharada (2.5mL), dos veces al día.

De 4 a 7 años de edad, una cucharada (5mL), dos veces al día.

De 8 a 10 años de edad, una y media cucharada (7.5mL), dos veces al día.

Un mililitro de la suspensión proporciona 10 mg del $C_{13}H_{12}N_2O_5S$ (una cucharada de 5mL, contiene 50mg).

3.7 SOBREDOSIFICACIÓN O INGESTA ACCIDENTAL:

3.7.1 MANIFESTACIONES Y MANEJO (ANTÍDOTOS):

En caso de sobredosis del producto, se recomienda inducir el vómito, lavado gástrico y administración de carbón activado.

Si ocurre una intoxicación, puede ser necesario el empleo de diuréticos alcalinos y en caso de verse comprometido el funcionamiento renal, puede realizarse hemodiálisis.

3.8 RECOMENDACIONES PARA EL ALMACENAMIENTO:

Consérvese el frasco bien cerrado a temperatura ambiente, a no más de 30 °C

4. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

En la actualidad se ha difundido enormemente el uso de quimioterapia antiinflamatoria a nivel pediátrico y geriátrico, debido a la aparición de nuevos agentes antiinflamatorios, los cuales además de poseer una mayor actividad antiinflamatoria que sus antecesores presentan una menor incidencia de efectos colaterales.

La inflamación es considerada como un proceso normal dentro del transcurso de un estado patológico, al reestablecerse el estado de salud, este proceso puede continuar y ocasionar un daño aun mayor que el provocado por el estado patológico, es por esta razón que debe de utilizarse un agente antiinflamatorio.

$C_{13}H_{12}N_2O_5S$ presenta una gran potencia antiinflamatoria y menos efectos adversos.

Las suspensiones orales presentan una mayor biodisponibilidad que una tableta, por este motivo se propone desarrollar una suspensión oral con un sabor agradable, ya que este producto esta orientado a la población infantil y geriátrica, la aceptación que presenta la suspensión es mayor que una forma farmacéutica sólida como son las tabletas. Esta suspensión debe cumplir con una estabilidad física, química, microbiológica y farmacológica, esto con la finalidad de proporcionar una seguridad terapéutica cuando sea administrada al paciente.

5. OBJETIVOS

5.1 OBJETIVO GENERAL

Desarrollar una formulación de una suspensión oral estable, química, física y fisicoquímicamente de $C_{13}H_{12}N_2O_5S$.

5.2 OBJETIVOS PARTICULARES.

1. Mediante un estudio de preformulación determinar los excipientes compatibles con el principio activo.
2. Realizar un estudio de formulación en base a los resultados obtenidos en el estudio de preformulación.
3. Someter el producto desarrollado a un estudio de estabilidad acelerada en frasco de polietileno de alta densidad blanco para 60mL, como material de empaque primario.

6. HIPOTESIS

El estudio de preformulación y formulación detalladamente establecido, permitirá desarrollar una formulación de suspensión oral del $C_{13}H_{12}N_2O_5S$, que cumpla con los parámetros de calidad establecidos internamente (aparición, pH, viscosidad, control microbiológico y contenido del principio activo), además de una aceptable estabilidad física, química y fisicoquímica.

7. DESARROLLO EXPERIMENTAL

7.1 REACTIVOS

NaOH 0.1N	Metil parabeno
NaOH 0.01N	Propil parabeno
C ₁₃ H ₁₂ N ₂ O ₅ S std Referencia	Propilenglicol
Cloroformo	Azúcar granulada
Acetato de Etilo al 5%	Dióxido de Titanio
Agua purificada	Goma Xantana
Carboximetilcelulosa RC-591	Acido Cítrico Anh
Dióxido de silicio	Sabor durazno
Polisorbato 20	C ₁₃ H ₁₂ N ₂ O ₅ S

7.2 MATERIAL

Barras magnéticas de 1/2 pulgadas
Espátulas de acero inoxidable
Agitador de propela
Frasco de polietileno de alta densidad blanco para 60mL
Vasos de acero inoxidable de 1L
Cromatofolios de Silicagel 60 F254
Malla monyl
Papel Glassine

7.3 MATERIAL DE VIDRIO

Frasco de color ámbar de 1000 mL

Probetas de 100 mL

Vasos de precipitado de 50 y 250 mL

Pipetas volumétricas de 3,4,5 y 10 mL

Matraces aforados de 100 mL

Matraces aforados de 1000 mL

Cámara de elución

Viales

Aplicadores de vidrio

7.4 EQUIPO E INSTRUMENTOS

Espectrofotómetro Bauch & Lomb

Balanza Analítica

Parrilla magnética

Estufas de estabilidad (30°C, 40°C)

Aparato para determinar punto de fusión

Medidor de pH

Refrigerador

Lámpara de luz U.V.

Viscosímetro

Balanza granataria

Estufas a 65°C (para estabilidad y degradación del Principio Activo)

7.5 PREFORMULACIÓN:

Para realizar el estudio de preformulación se realizaron las siguientes pruebas, mostradas en los diagramas de flujo:

FIGURA No. 2 METODOLOGÍA A SEGUIR DURANTE EL ESTUDIO DE ESTABILIDAD AL PRINCIPIO ACTIVO

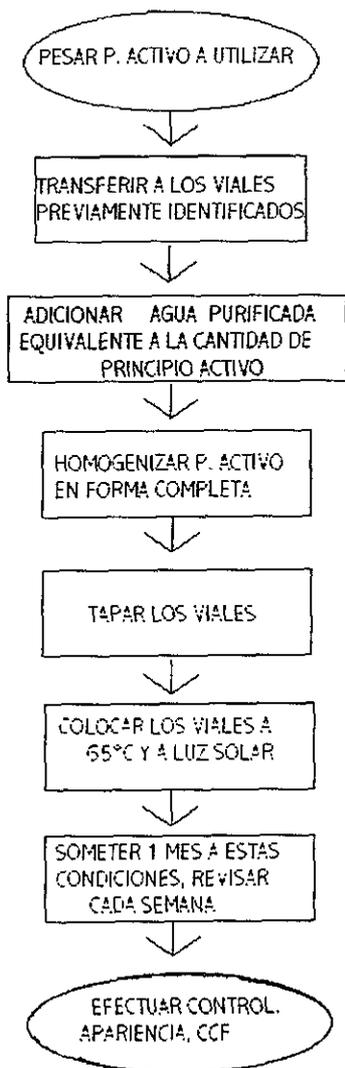
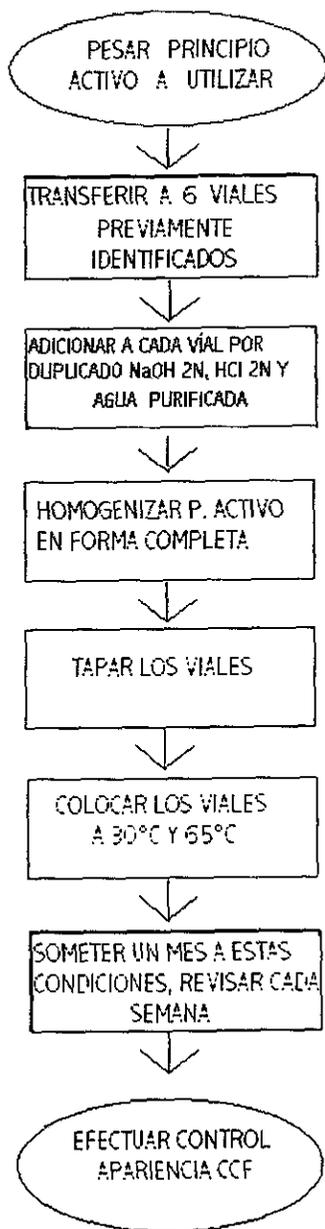
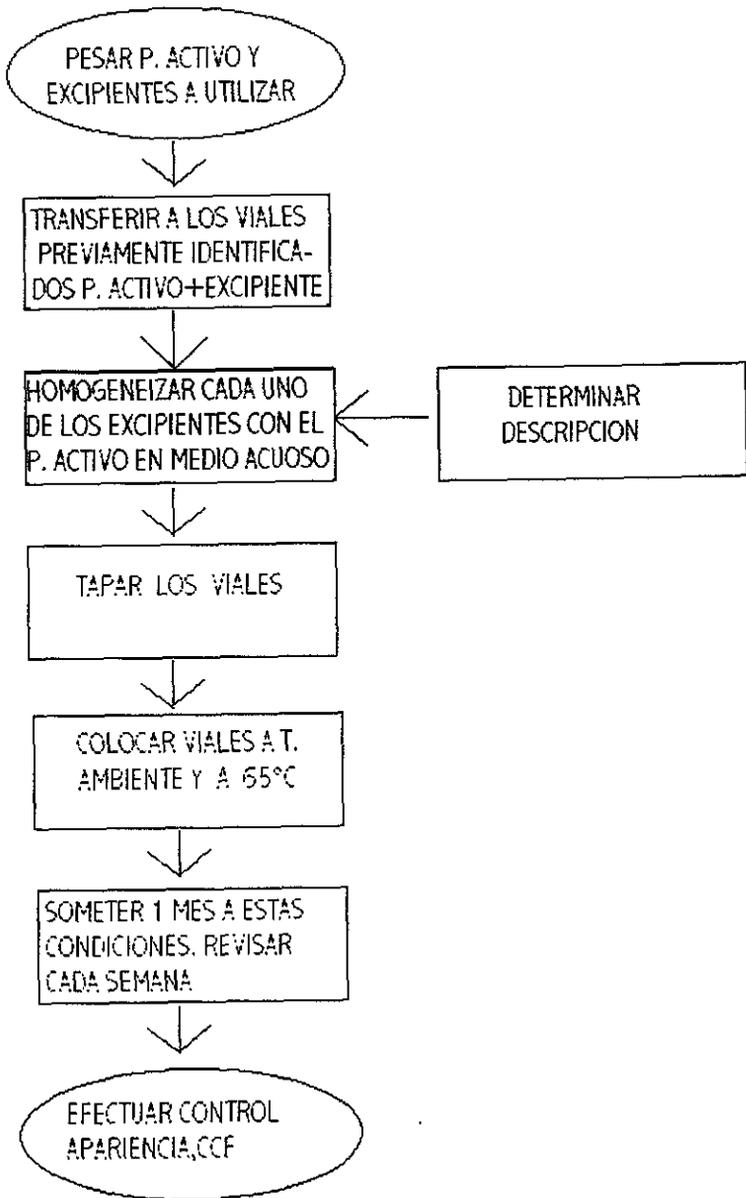


FIGURA NO. 3 METODOLOGÍA APLICADA DURANTE EL ESTUDIO DE DEGRADACIÓN DEL PRINCIPIO ACTIVO



**FIGURA No. 4 METODOLOGÍA EMPLEADA EN EL ESTUDIO DE
"COMPATIBILIDAD FÁRMACO-EXCIPIENTE"**



De acuerdo al estudio bibliográfico realizado de los componentes más comúnmente utilizados en la formulación de suspensiones orales, los excipientes que fueron sometidos a estudio de compatibilidad de acuerdo al diagrama de flujo de la figura No. 4 son los siguientes:

EXCIPIENTES	PRINCIPIO ACTIVO
Carboximetil Celulosa RC-591	C ₁₃ H ₁₂ N ₂ O ₅ S
Dióxido de Silicio	C ₁₃ H ₁₂ N ₂ O ₅ S
Polisorbato 20	C ₁₃ H ₁₂ N ₂ O ₅ S
Metilparabeno	C ₁₃ H ₁₂ N ₂ O ₅ S
Propilparabeno	C ₁₃ H ₁₂ N ₂ O ₅ S
Propilenglicol	C ₁₃ H ₁₂ N ₂ O ₅ S
Azúcar Granulada	C ₁₃ H ₁₂ N ₂ O ₅ S
Dióxido de Titanio	C ₁₃ H ₁₂ N ₂ O ₅ S
Goma Xantana	C ₁₃ H ₁₂ N ₂ O ₅ S
Ácido Cítrico Anh	C ₁₃ H ₁₂ N ₂ O ₅ S
Sabor Durazno	C ₁₃ H ₁₂ N ₂ O ₅ S

Los excipientes antes mencionados se sometieron en relación 1:1 con el C₁₃H₁₂N₂O₅S en medio acuoso.

7.6 FORMULACIÓN:

Después de realizado el estudio de preformulación (compatibilidad de excipientes con principio activo) se realizó una caracterización de los excipientes que no presentaron incompatibilidad con el principio activo bajo las condiciones que se mencionan en el diagrama de flujo de la figura No.4

Esta caracterización se realizó por medio de un análisis de cromatografía de capa fina y aspecto físico de las muestras del excipiente con el principio activo. Obtenidos los resultados de esta caracterización se procedió a la propuesta de formulaciones en la cual se mantendrá como constante el principio activo (1g por cada 100mL de suspensión).

La metodología utilizada para la fabricación de los lotes se expone en la figura No.5

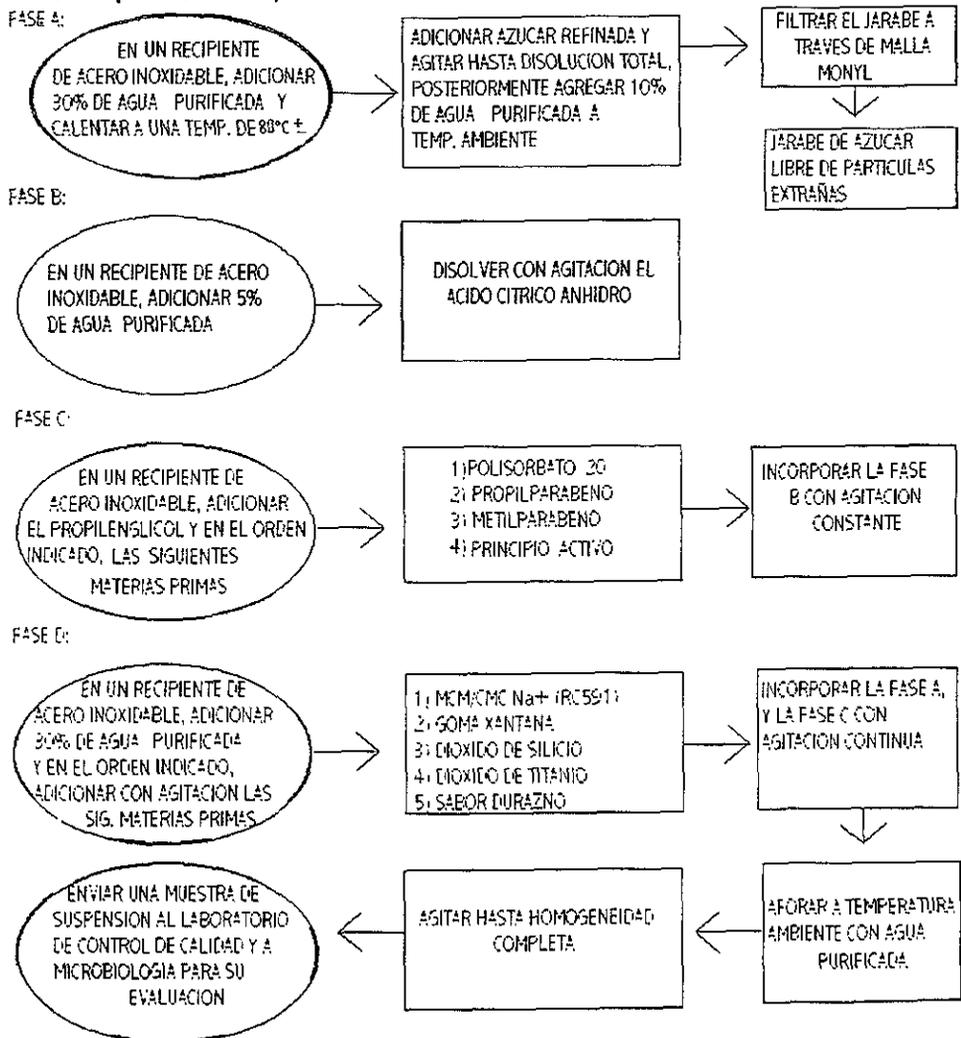
7.7 ESTABILIDAD ACELERADA

El estudio de estabilidad acelerada se realizó de acuerdo a la Norma Oficial Mexicana NOM -073 -SSA-1993 "Estabilidad de Medicamentos".

FIGURA No.5 METODOLOGÍA UTILIZADA PARA LA FABRICACIÓN DE LOTES PILOTO.

1.- Verificar que las áreas y equipos de proceso de fabricación estén limpios e identificados.

2.- Verificar que el nombre, peso, número de lote y número de análisis de las materias primas correspondan con la orden de fabricación.



7.7.1 PROTOCOLO DE ESTABILIDAD ACELERADA

Producto: Suspensión oral de $C_{13}H_{12}N_2O_5S$ al 1%.

Se evaluó la estabilidad sobre tres lotes piloto de $C_{13}H_{12}N_2O_5S$ suspensión oral a 30°C y 40°C +/- 2°C, en material de empaque primario, en el cual se pretende comercializar el producto.

Material de Envase:

Frasco de polietileno de alta densidad pigmentado blanco con tapa del mismo material a un volumen de 60mL.

NUMERO DE LOTE	TAMAÑO DE LOTE	TAMAÑO DEMUESTRA
DF-OG302	3 LITROS	50 FRASCOS
DF-OG303	3 LITROS	50 FRASCOS
DF-OG304	3 LITROS	50 FRASCOS

7.7.2 CONDICIONES DE ALMACENAMIENTO:

Temperatura y humedad ambiente (control interno)

30°C +/- 2°C a humedad ambiente.

40°C +/- 2°C a humedad ambiente

5°C +/- 2°C a humedad ambiente (control interno)

7.7.3 PLAN DE MUESTREO:

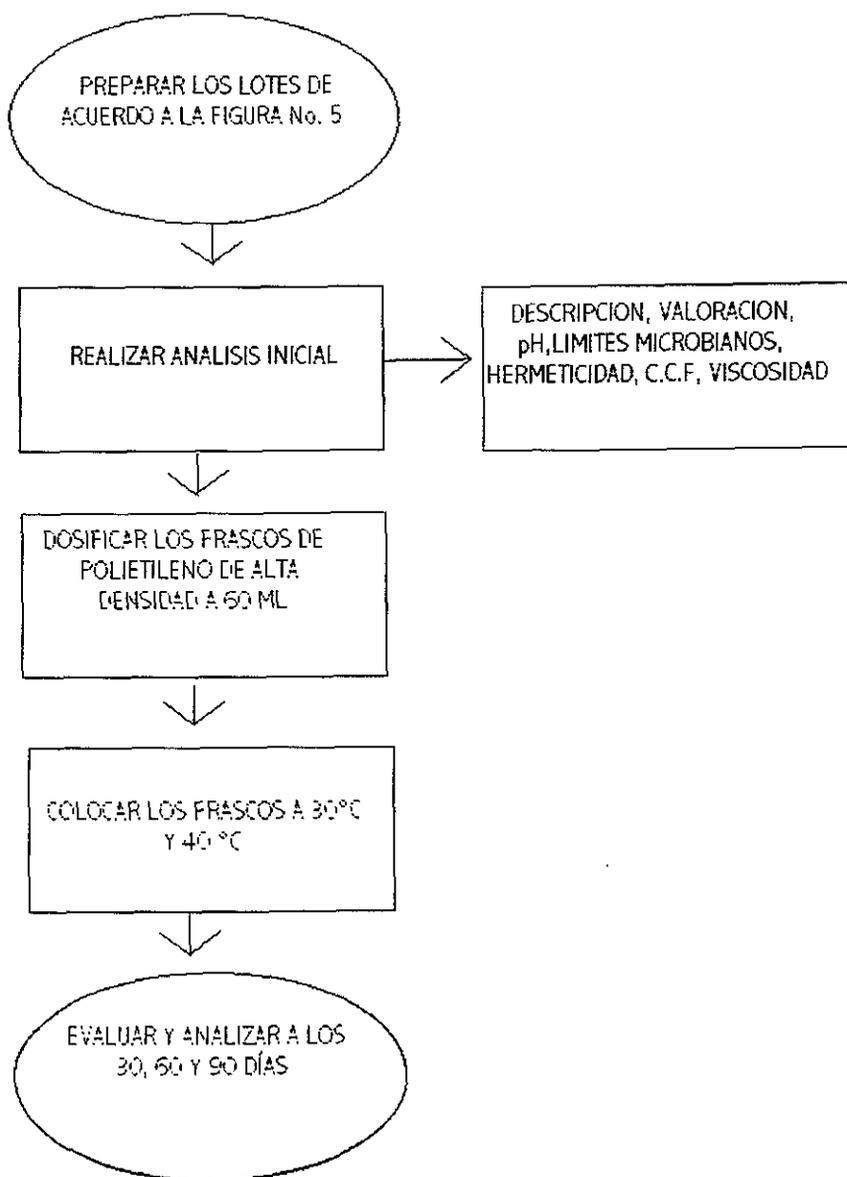
Se sometieron muestras suficientes de cada lote en su envase primario, para realizar un muestreo a los 30, 60 y 90 días, bajo las condiciones antes mencionadas.

El diagrama de flujo mostrado en la figura No. 6 representa el estudio de estabilidad acelerada.

7.7.4 DETERMINACIONES A REALIZAR:

Descripción, Valoración, pH, Límites Microbianos, Hermeticidad, C.C.F,
Viscosidad

FIGURA No.6 ESTABILIDAD ACELERADA DE LA SUSPENSIÓN ORAL ANTIINFLAMATORIA DE C₁₃H₁₂N₂O₅S.



7.8 ESPECIFICACIONES DE PRODUCTO TERMINADO

PRODUCTO: Suspensión oral de C₁₃H₁₂N₂O₅S al 1%

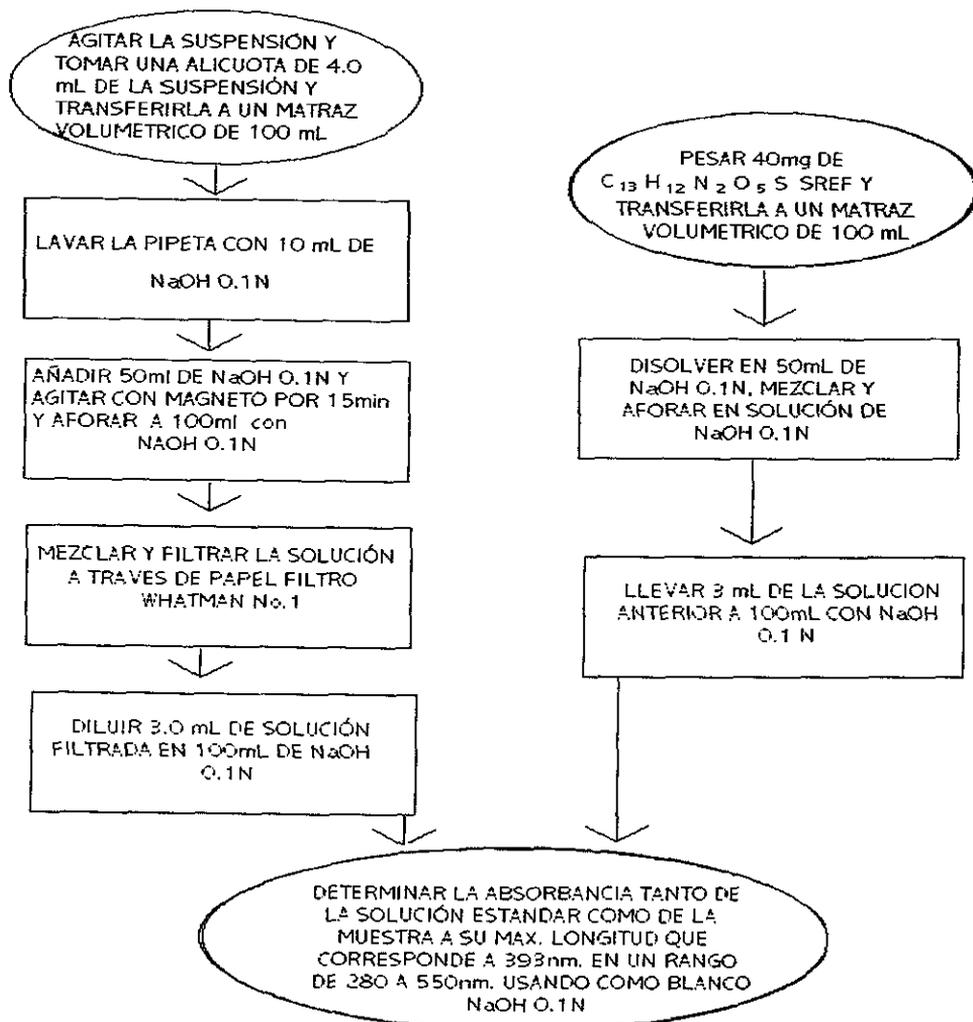
DETERMINACIONES	ESPECIFICACIÓN
A) DESCRIPCIÓN	Suspensión de color blanca, con olor y sabor a durazno, que fluye libremente; libre de partículas extrañas.
B) ENSAYOS DE IDENTIDAD	C.C.F: La mancha principal obtenida en el cromatograma en la preparación de la muestra debe corresponder en tamaño, color y R _f a la mancha obtenida en el cromatograma con la preparación de referencia.
C) pH	4.2-4.8
D) VARIACIÓN DE VOLUMEN	60.0-62.0mL/Frasco
E) VISCOSIDAD	300-500 cps
F) LÍMITES MICROBIANOS	Ausencia de E.coli, Salmonella, P. aeruginosa, S.aureus. No más de 100 UFC/mL de mesófilos aerobios. No más de 10 UFC/mL de hongos y levaduras
G) CONTENIDO DE C ₁₃ H ₁₂ N ₂ O ₅ S	La suspensión oral contiene no menos del 90.0% y no más del 110.0% de la cantidad declarada de C ₁₃ H ₁₂ N ₂ O ₅ S indicada en el marbete en base anhidra. 45.0 mg/5mL-55.0mg/5mL.
H) HERMETICIDAD	El 100% de frascos inspeccionados pasan la prueba.
I) VOLUMEN DE SEDIMENTACIÓN	Hu/Ho ≥ 90% a las 24 hrs a T.A.

FIGURA No. 7 MÉTODO ANALÍTICO UTILIZADO PARA LA CUANTIFICACIÓN DE $C_{13}H_{12}N_2O_5S$.

Método Analítico utilizado para la cuantificación de $C_{13}H_{12}N_2O_5S$ en la suspensión oral.

MUESTRA

REFERENCIA



8. RESULTADOS

8.1 CARACTERIZACIÓN DEL PRINCIPIO ACTIVO.

Los resultados obtenidos en la caracterización fisicoquímica del principio activo se representan en la Tabla No.1

Tabla No. 1

RESULTADOS DE LA CARACTERIZACIÓN FISCOQUÍMICA DEL $C_{13}H_{12}N_2O_5S$.

DETERMINACIONES	ESPECIFICACIÓN	RESULTADOS
DESCRIPCIÓN	Polvo de color amarillo, inodoro, insípido.	CORRESPONDE
SOLUBILIDAD	Casi insoluble en agua, soluble en etanol, metanol, acetona, cloroformo y soluciones alcalinas.	CUMPLE
ENSAYOS DE IDENTIDAD	CCF: La muestra debe presentar un Rf similar en color e intensidad al Rf de la sustancia de referencia.	CUMPLE
TEMPERATURA DE FUSIÓN	147 – 151 °C	147 - 150 °C
PÉRDIDA POR SECADO	No más de 0.5 %	0.12%
RESIDUO DE LA IGNICIÓN.	No más del 0.1%	0.04%
METALES PESADOS.	No más de 20 ppm	Menos de 20 ppm
IMPUREZAS RELACIONADAS	No más del 0.2%	Menos de 0.2%
CONTENIDO DE $C_{13}H_{12}N_2O_5S$.	98.0 – 101.0% calculado en base seca.	99.61% en base seca

8.1.1 CROMATOGRAFÍA EN CAPA FINA

Durante las pruebas realizadas para elegir el sistema de elución, se determinó que el sistema más eficiente para la identificación del $C_{13}H_{12}N_2O_5S$, por este método es el que corresponde al sistema descrito en la tabla No.2, debido a que con otros sistemas se presentaba muy poca separación de la muestra partiendo del punto de aplicación.

- SOPORTE:	Silica Gel 60 F ₂₅₄
- SISTEMA DE ELUCIÓN:	CHCl ₃ - Ac. de Etilo
- GRADIENTE:	95:5
- Rf:	0.73

Tabla No. 2 Sistema de elución para el $C_{13}H_{12}N_2O_5S$ en CCF.

8.2 ESTUDIO DE PREFORMULACIÓN

8.2.1 ESTABILIDAD DEL PRINCIPIO ACTIVO

Los resultados de estabilidad que presento el Principio Activo (Tabla No. 3), utilizando la CCF, como técnica de control de estudio, ya que tal prueba se realizó de manera cualitativa, fueron las siguientes:

Condición	Estado Físico	Cambio Físico	Rf
T.Ambiente/ Luz Solar	Mezcla homogénea de color amarillo	Sin Cambio	0.73
65°C	Mezcla homogénea de color amarillo	Sin cambio	0.73

Tabla No. 3. Estabilidad del Principio Activo por C.C.F

Al revelar nuestra placa en U.V, utilizando como sistema de elución: Acetato de Etilo al 5% en cloroformo, se observo que tanto nuestro estándar de referencia, como las muestras, presentaron un Rf similar de: 0.73, además de que las manchas presentaron un tamaño y color semejantes.

Por lo tanto el Principio Activo resulto ser: estable a la luz solar y a una temperatura de 65°C.

8.2.2 DEGRADACIÓN DEL PRINCIPIO ACTIVO

Los resultados de degradación que presentó el Principio Activo (Tabla No. 4) utilizando la CCF, como técnica de control de estudio, a las diferentes condiciones a la que fue sometida fueron las siguientes.

MEZCLA (1:1)	DEGRADACIÓN				Rf OBTENIDO
	30°C/S		65°C/S		
	Vis	ccf	Vis	ccf	
P. Activo + NaOH 2N	-	-	-	-	0.73
P. Activo + HCL 2N	-	-	-	-	0.73
P Activo + Agua purificada	-	-	-	-	0.73
30°C/S = 30°C en solución. 65°C/S = 65°C en solución. VIS= Visual CCF= Cromatografía en capa fina	Apariencia de las Mezclas: mezclas homogéneas de color amarillo, sin cambio.				

Tabla N°4 Degradación del Principio Activo por CCF.

Al revelar nuestra placa en U.V, utilizando como sistema de elución; Acetato de Etilo al 5% en Cloroformo, se observó que tanto nuestro estándar de referencia, como las muestras, presentaron un Rf similar de: 0.73, además de que las manchas presentaron un tamaño y color semejantes. Por lo tanto concluimos que el Principio Activo no sufrió degradación, en medio alcalino, tampoco en medio ácido ni a temperatura de 65°C.

8.2.3 COMPATIBILIDAD “FÁRMACO- EXCIPIENTE”

Los resultados de compatibilidad que presentó el Principio Activo con los diferentes excipientes, utilizando la CCF, como técnica de control de estudio, a las condiciones que fueron sometidas, se muestra en la tabla No. 5

MEZCLA	COMPATIBILIDAD		Rf OBTENIDO
	25°C en solución	65°C en solución	
C ₁₃ H ₁₂ N ₂ O ₅ S + CMC- Na+RC-591	+	+	0.73
P. Activo + Dióxido de Silicio	+	+	0.73
P. Activo + Polisorbato 20	+	+	0.73
P. Activo + Metilparabeno	+	+	0.73
P. Activo + Propilparabeno	+	+	0.73
P. Activo + Propilenglicol	+	+	0.73
P. Activo + Azúcar Granulada	+	+	0.73
P. Activo + Dióxido de Titanio	+	+	0.73
P. Activo + Goma Xantana	+	+	0.73
P. Activo + Ácido Cítrico Anh	+	+	0.73
P. Activo + S. Durazno	+	+	0.73

Tabla No. 5 Compatibilidad del Principio Activo con diferentes excipientes en solución por CCF.

Al revelar nuestra placa en U.V. utilizando como sistema de elución:

Acetato de Etilo al 5% en Cloroformo, se pudo observar que el Principio Activo fue compatible con cada uno de los excipientes utilizados, además de presentar un Rf similar de: 0.73, así como una intensidad y color semejante.

Cabe mencionar que esta prueba, tuvo una duración de 1 mes, y la revisión se realizó cada semana.

8.3 FORMULACIÓN.

En la tabla No.6 se presentan las formulaciones propuestas y desarrolladas para la suspensión oral de $C_{13}H_{12}N_2O_5S$

TABLA No.6

FORMULACIONES EFECTUADAS PARA EL DESARROLLO DE UNA SUSPENSIÓN ORAL DE $C_{13}H_{12}N_2O_5S$.

COMPONENTE	FÓRMULA (GRAMOS POR CADA 100mL)						
	1	2	3	4	5	6	7
$C_{13}H_{12}N_2O_5S$	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00
CMC/CMC-Na+	1.30	1.00	1.30	0.7	1.30	1.30	1.30
Dióxido de Silicio	0.15	0.40	0.10	0.40	0.20	0.40	0.40
Polisorbato 20	0.02	0.05	0.05	0.05	0.05	0.05	0.05
Metilparabeno	0.18	0.18	0.18	0.18	0.18	0.18	0.18
Propilparabeno	0.02	0.02	0.02	0.02	0.02	0.02	0.02
Propilenglicol	5.00	5.00	5.00	5.00	5.00	5.00	5.00
Azúcar refinada	30.00	30.00	30.00	30.00	30.00	30.00	30.00
Dióxido de Titanio	0.15	0.15	0.15	0.15	0.15	0.15	0.15
Goma Xantana	0.05	0.05	0.05	0.05	0.05	0.02	0.05
Acido Cítrico Anh	0.03	0.03	0.03	0.03	0.03	0.03	0.03
Sabor Durazno	0.12	0.12	0.12	0.12	0.12	0.12	0.12
Agua purificada	100	100	100	100	100	100	100

En la tabla No. 7 se describen las diferentes etapas del desarrollo de la formulación de la suspensión oral de $C_{13}H_{12}N_2O_5S$.

Tabla No. 7

ESTUDIOS REALIZADOS PARA EL DESARROLLO DE LA SUSPENSIÓN ORAL DE $C_{13}H_{12}N_2O_5S$.

FORMULACIÓN	ESTUDIO
1	Se evaluó 1 nivel de Polisorbato 20
2,4	Se evaluaron 2 niveles de CMC/CMC-Na ⁺
1,3,5	Se evaluaron 3 niveles de Dióxido de Silicio
6	Se evaluó 1 nivel de Goma Xantana

8.3.1 FORMULACIÓN PROPUESTA PARA LA ELABORACIÓN DE UNA SUSPENSIÓN ORAL DE $C_{13}H_{12}N_2O_5S$.

En base a los resultados del estudio de preformulación y formulación, la fórmula que se desarrollo y se propuso para someter al estudio de estabilidad acelerada fue la siguiente:

SUSPENSIÓN AL 1% FÓRMULA CUALITATIVA

CADA FRASCO CONTIENE:

$C_{13}H_{12}N_2O_5S$
CELULOSA/CMC RC-591
DIÓXIDO DE SILICIO
POLISORBATO 20
METILPARABENO
PROPILPARABENO
PROPILENGLICOL
AZÚCAR GRANULADA
DIÓXIDO DE TITANIO
GOMA XANTANA
ÁCIDO CÍTRICO ANH
SABOR DURAZNO
AGUA PURIFICADA

**SUSPENSIÓN AL 1%
FÓRMULA CUANTITATIVA**

Cada frasco de 60 ml contiene:

C ₁₃ H ₁₂ N ₂ O ₅ S	1.00%
CELULOSA/CMC RC-591	1.30%
DIÓXIDO DE SILICIO COLOIDAL	0.40%
POLISORBATO 20	0.05%
METILPARABENO	0.18%
PROPILPARABENO	0.02%
PROPILENGLICOL	5.00%
AZUCAR GRANULADA	30.00%
DIÓXIDO DE TITANIO	0.15%
GOMA XANTANA	0.05%
ÁCIDO CÍTRICO ANH	0.03%
SABOR DURAZNO	0.12%
AGUA PURIFICADA c.b.p	0.10 L

La formulación anterior presentó un volumen de sedimentación del 99% y una viscosidad de 300 centipouse por lo que se procedió a elaborar 3 lotes piloto para evaluar su estabilidad.

8.3.2 CERTIFICADO DE PRODUCTO TERMINADO.

NOMBRE: Suspensión oral de $C_{13}H_{12}N_2O_5S$ al 1%.

PRESENTACIÓN FARMACEUTICA: Frasco de polietileno blanco de 60mL.

LOTE DE FABRICACIÓN: DF-0G302.

TAMAÑO DE LOTE: 3000 mL.

DETERMINACIÓN	RESULTADO	ESPECIFICACIÓN
A) DESCRIPCIÓN	Suspensión de color blanca, con olor y sabor a durazno, que fluye libremente, libre de partículas extrañas.	Suspensión de color blanca, con olor y sabor a durazno, que fluye libremente, libre de partículas extrañas
B) ENSAYOS DE IDENTIDAD	Rf muestra= 0.73 Rf std=0.73 Tamaño y color de ambos: el mismo	C.C.F: Tamaño, color y Rf std= Tamaño, color y Rf muestra.
C) pH	4.43	4.2- 4.8
D) VARIACIÓN DE VOLUMEN	60.2-61.3mL / Frasco	60.0-62.0 mL/Frasco
E) VISCOSIDAD	300cps	300-500 cps
F) LÍMITES MICROBIANOS	Ausencia de E.coli, Salmonella, P.aeruginosa y S.aureus <10 UFC/mL de mesófilos aerobios. <10UFC/mL de Hongos y levaduras	Ausencia de E.Coli, Salmonella, P.aeruginosa y S.aureus. No más de 100UFC/mL de mesófilos aerobios. No más de 10 UFC/mL de hongos y levaduras.
G) CONTENIDO DE $C_{13}H_{12}N_2O_5S$	98.6 % de ($C_{13}H_{12}N_2O_5S$) en base anhidrida 49.3mg /5mL	90.0% - 110.0 % de ($C_{13}H_{12}N_2O_5S$) en base anhidra. 45.0mg/5ml-55.0mg/5mL
H) HERMETICIDAD	El 100% de frascos inspeccionados, aprueban	El 100% de frascos inspeccionados pasan la prueba
I) VOLUMEN DE SEDIMENTACIÓN	99% a las 24 horas a T.A.	Hu/Ho \geq 90% a las 24 hrs a T.A

CERTIFICADO DE PRODUCTO TERMINADO.NOMBRE: Suspensión oral de C₁₃H₁₂N₂O₅S al 1%.

PRESENTACIÓN FARMACEUTICA: Frasco de polietileno blanco de 60mL.

LOTE DE FABRICACIÓN: DF-0G303.

TAMAÑO DE LOTE: 3000 mL.

DETERMINACIÓN	RESULTADO	ESPECIFICACIÓN
A) DESCRIPCIÓN	Suspensión de color blanca, con olor y sabor a durazno, que fluye libremente, libre de partículas extrañas.	Suspensión de color blanca, con olor y sabor a durazno, que fluye libremente, libre de partículas extrañas
B) ENSAYOS DE IDENTIDAD	Rf muestra= 0.73 Rf std=0.73 Tamaño y color de ambos: el mismo	C.C.F: Tamaño, color y Rf std= Tamaño, color y Rf muestra.
C) pH	4.45	4.2- 4.8
D) VARIACIÓN DE VOLUMEN	60.4-61.7mL / Frasco	60.0-62.0 mL/Frasco
E) VISCOSIDAD	300cps	300-500 cps
F) LÍMITES MICROBIANOS	Ausencia de E.coli Salmonella, P.aeruginosa y S.aúreus <10 UFC/mL de mesófilos aerobios. <10 UFC/mL de Hongos y levaduras	Ausencia de E.Coli, Salmonella, P.aeruginosa y S.aureus. No más de 100UFC/mL de mesófilos aerobios. No más de 10 UFC/mL de hongos y levaduras.
G) CONTENIDO DE C ₁₃ H ₁₂ N ₂ O ₅ S	98.9 % de (C ₁₃ H ₁₂ N ₂ O ₅ S) en base anhidrida 49.4mg /5mL	90.0% - 110.0 % de (C ₁₃ H ₁₂ N ₂ O ₅ S) en base anhidra. 45.0mg/5ml-55.0mg/5mL
H) HERMETICIDAD	El 100% de frascos inspeccionados, aprueban	El 100% de frascos inspeccionados pasan la prueba
I) VOLUMEN DE SEDIMENTACIÓN	99% a las 24 horas a T.A.	Hu/Ho≥ 90% a las 24 hrs a T.A.

CERTIFICADO DE PRODUCTO TERMINADO.NOMBRE: Suspensión oral de $C_{13}H_{12}N_2O_5S$ al 1%.

PRESENTACIÓN FARMACEUTICA: Frasco de polietileno blanco de 60mL.

LOTE DE FABRICACIÓN: DF-0G304.

TAMAÑO DE LOTE: 3000 mL.

DETERMINACIÓN	RESULTADO	ESPECIFICACIÓN
A) DESCRIPCIÓN	Suspensión de color blanca, con olor y sabor a durazno, que fluye libremente, libre de partículas extrañas.	Suspensión de color blanca, con olor y sabor a durazno, que fluye libremente, libre de partículas extrañas
B) ENSAYOS DE IDENTIDAD	Rf muestra= 0.73 Rf std=0.73 Tamaño y color de ambos: el mismo	C.C.F: Tamaño, color y Rf std= Tamaño, color y Rf muestra.
C) pH	4.44	4.2- 4.8
D) VARIACIÓN DE VOLUMEN	60.4-61.5mL / Frasco	60.0-62.0 mL/Frasco
E) VISCOSIDAD	300cps	300-500 cps
F) LÍMITES MICROBIANOS	Ausencia de E.coli, Salmonella, P.aeruginosa y S.aureus <10 UFC/mL de mesófilos aerobios. <10UFC/mL de Hongos y levaduras	Ausencia de E.Coli, Salmonella, P.aeruginosa y S.aureus. No más de 100UFC/mL de mesófilos aerobios. No más de 10 UFC/mL de hongos y levaduras.
G) CONTENIDO DE $C_{13}H_{12}N_2O_5S$	98.2 % de ($C_{13}H_{12}N_2O_5S$) en base anhidrida 49.1mg /5mL	90.0% - 110.0 % de ($C_{13}H_{12}N_2O_5S$) en base anhidra. 45.0mg/5ml-55.0mg/5mL
H) HERMETICIDAD	El 100% de frascos inspeccionados, aprueban	El 100% de frascos inspeccionados pasan la prueba
I) VOLUMEN DE SEDIMENTACIÓN	99% a las 24 horas a T.A.	Hu/Ho \geq 90% a las 24 hrs a T.A.

8.4 ESTABILIDAD ACELERADA.

Los resultados de los tres lotes que fueron sometidos a estabilidad acelerada se muestran en las tablas No. 8,9 y 10, como se observa, la valoración al igual que los límites microbianos se encuentran dentro de los límites establecidos tanto al inicio como al final del estudio. Por lo que se puede decir que la suspensión se mantiene estable.

ESTUDIO DE ESTABILIDAD ACELERADA.PRODUCTO: C₁₃H₁₂N₂O₅S suspensión al 1%No. LOTE: **DF-0G302**

MATERIAL DE ENVASE / EMPAQUE PRIMARIO: FRASCO DE POLIETILENO DE ALTA DENSIDAD PIGMENTADO BLANCO CON TAPA DEL MISMO MATERIAL CON LINER DE POLIETILENO ESPUMADO (POLYFOAM)

OBSERVACIONES: EL MATERIAL DE EMPAQUE NO INTERFIERE CON LA ESTABILIDAD DEL PRODUCTO.

DETERMINACIÓN / ESPECIFICACIÓN

TIEMPO DE ANALISIS	CONDICION DE ESTUDIO	DESCRIPCIÓN	CONTENIDO DE	pH	LIMITES MICROBIANOS	HERMETICIDAD	VISCOSIDAD	ENSAYOS DE IDENTIDAD
		SUSPENSIÓN DE COLOR BLANCA CON OLOR Y SABOR A DURAZNO, QUE FLUYE LIBREMENTE, LIBRE DE PARTICULAS EXTRAÑAS	C ₁₃ H ₁₂ N ₂ O ₅ S 90.0-110.0% 45.0mg/5mL- 55.0mg/5mL.	4.2-4.8	AUS. DE μ . O. PATÓGENOS < 100 UFC/mL DE MESÓFILOS <10 UFC/mL DE HONGOS Y LEVADURAS	100% DE FRASCOS INSPECCIONADOS APRUEBAN	300-500 cps	IGUAL A std DE REFERENCIA
INICIAL	INICIAL	CUMPLE	98.67% 49.33mg/5mL	4.39	CUMPLE	CUMPLE	300cps	+
30 DIAS	30°C+/-2°C	CUMPLE	99.39% 49.69mg/5mL	4.43	CUMPLE	CUMPLE	300cps	+
30 DIAS	40°C+/-2°C	CUMPLE	99.19% 49.59mg/5ml	4.39	CUMPLE	CUMPLE	300cps	+
60 DIAS	30°C+/-2°C	CUMPLE	99.20% 49.60 mg/5mL	4.44	CUMPLE	CUMPLE	300cps	+
60 DIAS	40°C+/-2°C	CUMPLE	99.20% 49.60 mg/5mL	4.43	CUMPLE	CUMPLE	300cps	+
90 DIAS	30°C+/-2°C	CUMPLE	99.31% 49.65 mg/5mL	4.44	CUMPLE	CUMPLE	300cps	+
90 DIAS	40°C+/-2°C	CUMPLE	99.50% 49.75mg/5mL	4.45	CUMPLE	CUMPLE	300cps	+

ESTUDIO DE ESTABILIDAD ACCELERADA.

PRODUCTO: C₁₃H₁₂N₂O₅S suspensión al 1%

No. LOTE: **DF-0G303**

MATERIAL DE ENVASE / EMPAQUE PRIMARIO: FRASCO DE POLIETILENO DE ALTA DENSIDAD PIGMENTADO BLANCO CON TAPA DEL MISMO MATERIAL CON LINER DE POLIETILENO ESPUMADO (POLYFOAM).

OBSERVACIONES: EL MATERIAL DE EMPAQUE NO INTERFIERE CON LA ESTABILIDAD DEL PRODUCTO.

DETERMINACIÓN / ESPECIFICACIÓN

TIEMPO DE ANALISIS	CONDICION DE ESTUDIO	DESCRIPCIÓN	CONTENIDO DE	pH	LIMITES MICROBIANOS	HERMETICIDAD	VISCOSIDAD	ENSAYOS DE IDENTIDAD
		SUSPENSIÓN DE COLOR BLANCA CON OLOR Y SABOR A DURAZNO, QUE FLUYE LIBREMENTE, LIBRE DE PARTICULAS EXTRAÑAS	C ₁₃ H ₁₂ N ₂ O ₅ S 90.0-110.0% 45.0mg/5mL- 55.0mg/5mL.	4.2-4.8	AUS. DE μ O. PATÓGENOS < 100 UFC/mL DE MESÓFILOS. <10 UFC/mL DE HONGOS Y LEVADURAS.	100% DE FRASCOS INSPECCIONADOS APRUEBAN	300-500 cps	IGUAL A std DE REFERENCIA
INICIAL	INICIAL	CUMPLE	98.90% 49.45mg/5mL	4.39	CUMPLE	CUMPLE	300cps	+
30 DIAS	30°C+/-2°C	CUMPLE	99.19% 49.59mg/5mL	4.43	CUMPLE	CUMPLE	300cps	+
30 DIAS	40°C+/-2°C	CUMPLE	99.19% 49.59mg/5ml	4.44	CUMPLE	CUMPLE	300cps	+
60 DIAS	30°C+/-2°C	CUMPLE	98.60 % 49.30 mg/5mL	4.45	CUMPLE	CUMPLE	300cps	+
60 DIAS	40°C+/-2°C	CUMPLE	100 00% 50.00 mg/5mL.	4.45	CUMPLE	CUMPLE	300cps	+
90 DIAS	30°C+/-2°C	CUMPLE	99.13% 49.56 mg/5mL	4.44	CUMPLE	CUMPLE	300cps	+
90 DIAS	40°C+/-2°C	CUMPLE	99.31% 49.65 mg/5mL	4.45	CUMPLE	CUMPLE	300cps	+

ESTUDIO DE ESTABILIDAD ACCELERADA.PRODUCTO: C₁₃H₁₂N₂O₅S suspensión al 1%No. LOTE: **DF-0G304**

MATERIAL DE ENVASE / EMPAQUE PRIMARIO: FRASCO DE POLIETILENO DE ALTA DENSIDAD PIGMENTADO BLANCO CON TAPA DEL MISMO MATERIAL CON LINER DE POLIETILENO ESPUMADO (POLYFOAM).

OBSERVACIONES: EL MATERIAL DE EMPAQUE NO INTERFIERE CON LA ESTABILIDAD DEL PRODUCTO.

DETERMINACIÓN / ESPECIFICACIÓN

TIEMPO DE ANALISIS	CONDICION DE ESTUDIO	DESCRIPCIÓN SUSPENSIÓN DE COLOR BLANCA CON OLOR Y SABOR A DURAZNO, QUE FLUYE LIBREMENTE, LIBRE DE PARTICULAS EXTRAÑAS	CONTENIDO DE C ₁₃ H ₁₂ N ₂ O ₅ S	pH	LÍMITES MICROBIANOS AUS. DE μ . O PATÓGENOS < 100 UFC/mL DE MESÓFILOS <10 UFC/mL DE HONGOS Y LEVADURAS	HERMETICIDAD 100% DE FRASCOS INSPECCIONADOS APRUEBAN	VISCOSIDAD 300-500 cps	ENSAYOS DE IDENTIDAD IGUAL A std DE REFERENCIA
INICIAL	INICIAL	CUMPLE	98.22% 49.11mg/5mL	4.2-4.8 4.39	CUMPLE	CUMPLE	300cps	+
30 DIAS	30°C+/-2°C	CUMPLE	100.20% 50.10mg/5mL	4.44	CUMPLE	CUMPLE	300cps	+
30 DIAS	40°C+/-2°C	CUMPLE	100.20% 50.10mg/5ml	4.38	CUMPLE	CUMPLE	300cps	+
60 DIAS	30°C+/-2°C	CUMPLE	99.20 % 49.60 mg/5mL	4.44	CUMPLE	CUMPLE	300cps	+
60 DIAS	40°C+/-2°C	CUMPLE	100.00% 50.00 mg/5mL	4.44	CUMPLE	CUMPLE	300cps	+
90 DIAS	30°C+/-2°C	CUMPLE	99.13% 49.56 mg/5mL	4.44	CUMPLE	CUMPLE	300cps	+
90 DIAS	40°C+/-2°C	CUMPLE	99.13% 49.56 mg/5mL	4.44	CUMPLE	CUMPLE	300cps	+

9. ANÁLISIS DE RESULTADOS

- La cromatografía en capa fina utilizada como técnica de control de estudio, demostró que el $C_{13}H_{12}N_2O_5S$ resulto ser compatible y estable, además de no sufrir degradación con los excipientes utilizados, esto al presentar un Rf, tamaño y color similar el estándar de referencia y cada una de las muestras analizadas.
- En base a los resultados del estudio de preformulación, se diseñaron varias fórmulas, modificando la cantidad en algunos componentes, esto con el fin de obtener una formulación que cumpla con los parámetros de control de calidad establecidos internamente.
- Una vez seleccionada la formulación adecuada, se fabricaron los lotes DF-OG302 , DF-OG303 Y DF-OG304, los cuales fueron sometidos a estabilidad acelerada por 90 días a $30^{\circ}C$ y a $40^{\circ}C \pm 2^{\circ}C$ respectivamente utilizando como material de empaque primario; frasco de polietileno de alta densidad blanco. Los parámetros de control que fueron utilizados para la evaluación fueron:
Descripción, Valoración, pH, Límites Microbianos, Hermeticidad, Viscosidad y Ensayos de Identidad.
- Los resultados de las determinaciones antes mencionadas, se encontraron dentro de los límites establecidos.

10. CONCLUSIONES

Con base a los resultados obtenidos durante todo el estudio se puede concluir lo siguiente:

- Los resultados obtenidos demuestran que el: $C_{13}H_{12}N_2O_5S$ cumple con las especificaciones de calidad internas del laboratorio, por lo que es considerado apto para fabricar la suspensión oral.
- En el estudio de preformulación determinamos la compatibilidad y estabilidad del principio activo con todos y cada uno de los excipientes utilizados, el $C_{13}H_{12}N_2O_5S$ resultó ser compatible, con cada uno de los excipientes utilizados, además de no presentar degradación al someterlo a compuestos como: NaOH 2N o HCl 2N a temperatura de 30°C y 65°C.
- La etapa de formulación se cumplió de manera satisfactoria dado que se desarrollo una suspensión oral de $C_{13}H_{12}N_2O_5S$ al 1%.
- Las características fisicoquímicas y organolépticas del producto, no se alteraron significativamente durante el tiempo y las condiciones de estudio establecidas, por lo que se puede concluir que la formulación es estable en el material de envase propuesto y por ello, se propone un período de caducidad de 24 meses a temperatura ambiente, a no más de 30 °C.
- Escalar el producto a nivel industrial, bajo un procedimiento normalizado de operación con la finalidad de optimizar las condiciones de fabricación.

- Someter el producto a un estudio de estabilidad a largo plazo, para evaluar las características físicas, químicas, fisicoquímicas y microbiológicas del medicamento bajo condiciones de almacenamiento normales.
- Con lo anterior se concluye que el desarrollo de una formulación para una forma farmacéutica líquida estable y efectiva; depende de la adecuada selección de los excipientes usados para su elaboración, facilitando así su administración, promoviendo su liberación y biodisponibilidad del fármaco, así como también, protegiéndolo para evitar su degradación.

BIBLIOGRAFÍA

1. BOWMAN, W.C. and RAND M.J. Textbook of Pharmacology, 2a Ed. Blackwell Scientific Publications, London. 1980
2. JOSE HELMAN, Farmacotecnia teorica y practica, vol II Edit. Continental S.A. México 1980, pag. 501-509.
3. BROGDEN, R.N. HELL, R.C, SPEIGHT, T.M. and AVERY, G.S. Fenbufen: A review of its pharmacological properties an therapeutic use in rheumatic diseases and acute pain.
Drugs, 1981,21,1
4. FIESE, F.E and HAGEN A.T. Preformulation in the Theory and Practice of Industrial Pharmacy by LIEBERMAN H.A and LACHMAN, L. 3a Ed, Philadelphia USA. 1986. pag. 479-501.
5. JAMES SWARBRICK and JAMES C. BOYLAN. Encyclopedia of Pharmaceutical Technology Vol. 1 Marcel Dekker, Inc. New York and Basel 1988. pag. 189-216.
6. CARTENSEN J.T. Preformulation in Modern Pharmaceutical by BANKER, S. and RHODES. CH.T Ed Marcel Dekker New York, USA, 1990, cap 7.
7. FERNANDO D. ROMAN. Innovación y desarrollo farmacéutico. Asociación Farmaceutica Mexicana, A.C. 1990. pag. 271-283.
8. GOTH. A, WESLEY G . CLARK D. CARIG B. and JOHNSON R.A, Farmacología, Editorial America Panamericana, 1990. Buenos Aires Argentina. Clinica

9. REMINGTON'S Pharmaceutical Sciences 18th Edition. Mack Publishing Company. Easton, Pennsylvania , 1990 pag. 1538-1543.
10. KATZUNG, B.G. Farmacología básica y clínica, 4a edición, el Manual Moderno, 1991. México D.F.
11. VELO, G.P The anti-inflammatory, analgesic and antipyrestic activity of C13H12N2O5S in experimental methods. Drug invents 3/suppl. 2,10,13 (1991).
12. WELLS JI. Pharmaceutical preformulation. Simon and Schuster International Group England 1993. pp 113-7,152-90,215-8.
13. AINLEY WADE and PAUL J WELLER. Handbook of Pharmaceutical Excipients 2nd Ed . American Pharmaceutical Washington, 1994.
14. THE UNITED STATES PHARMACOPOEIA XXIII AND NATIONAL FORMULARY XVIII Mack Publishing Co. 1995
15. NOM- 073-SSA-1993 "Estabilidad de Medicamentos" emitida el 8 de Marzo de 1996.
16. The Merck Index. Twelfth Edition. Merck and CO, Inc. 1996 pag 1125.
17. LITTER, M. Farmacología: Experimental y clínica, 7a Ed. El Ateneo, Buenos Aires Argentina, 1998.
18. HERBET A. LIEBERMAN and MARTIN M. RIEGER Pharmaceutical Dosage Forms. Disperse Systems. Vol 2 pag. 265-316.
19. SYDNEY H. WILLIG and MURRAY M. TUCKERMAN. Good Manufacturing Practices for Pharmaceuticals. A plan for Total Quality Control. Vol. 16 2a Edición.

20. GILBERT S. BANKER and CHRISTOPHER T. RHODES. Modern Pharmaceutic. 3rd Edi. Pag 310-318.
21. BERNARD J. IDSONN, PHD. Suspensiones, Manual de FMC.
22. GOODMAN AND GILMAN. Las bases Farmacologicas de la Terapeutica, 9a Ed, Mc Graw Hill, Interamericana.
23. ROSENSTEIN S.E Diccionario de Especialidades Farmacéuticas (PLM) 46^a Edición, México 2000, pag. 1228-1229.
24. FARMACOPEA DE LOS ESTADOS UNIDOS MEXICANOS 7a Ed. México 2000