

65



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA
DE MEXICO**

**FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES
"ZARAGOZA"**

**FORMULACION DE UNA SUSPENSION
CON ACTIVIDAD PERISTALTICA**

T E S I S

**QUE PARA OBTENER EL TITULO DE:
QUIMICO FARMACEUTICO BIOLOGO**

P R E S E N T A :

CARLOS SANTANDER HERNANDEZ

**DIRECTOR DE TESIS:
Q.F.B. ADOLFO PEREZ DIAZ**

**ASESOR DE TESIS:
Q.F.B. IDALIA LETICIA FLORES GOMEZ**



MEXICO, D. F.

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.

DEDICATORIA

A la FES Zaragoza con toda mi gratitud y cariño por haberme permitido su estancia para formarme profesionalmente.

A mis Padres con la mayor gratitud y con todo mi amor por los esfuerzos realizados para que yo terminara mi carrera profesional.

A mis hermanos con el más grande amor que puedan imaginar.

A mi abuelita por que ha sabido mantener a toda mi familia unida.

A mis tíos y primos por todo el apoyo y cariño brindado.

A Lydia por todo su amor, comprensión y ayuda brindada.

A mis mejores amigos Ricardo, Roberto, Gerardo, Ulises y Sergio por que de cada uno de ellos he aprendido mucho de la vida.

Y a todos aquellos estudiantes que vienen detrás esperando que este trabajo les sea de utilidad.

AGRADECIMIENTOS

DIOS

Gracias por el milagro de la vida la cual es maravillosa y más cuando tienes contigo a los seres que quieres y que te aman.

FÉLIX

Padre gracias por todo tu apoyo, fortaleza, amor y comprensión para hacer posible uno de mis mayores sueños el de contar con mis estudios universitarios.

ELVIRA

Madre gracias por darme en todo momento tu amor, cariño, comprensión, apoyo y amistad necesarios para nunca detenerme ante las adversidades.

OSCAR

Hermano gracias por la dicha de compartir juntos todos los momentos importantes de la vida y por brindarme tu amor y amistad.

DIANA

Hermana gracias por la inmensa felicidad que diste a mi vida desde el primer día que te tuve en mis brazos y por permitirme ser tu mejor compañero de juegos.

IDALIA

Asesora gracias por su tiempo y dedicación para revisar mi trabajo, así como sus aportaciones para la mejora de este.

ADOLFO

Asesor gracias por todo su tiempo y apoyo durante la realización del trabajo experimental y teórico.

CIRENIA

Profesora gracias por su tiempo, aportaciones y sugerencias para la mejora del trabajo.

MAURO

Profesor gracias por su tiempo para revisar el anteproyecto de este trabajo así como su posterior revisión final.

TOMÁS

Profesor gracias por su tiempo brindado para la revisión de este trabajo así como las sugerencias hechas para la mejora de este y sobre todo por brindarme tu amistad.

INDICE

Tema	Página
Introducción	1
1 Fundamentación del tema	3
1.1 Desarrollo farmacéutico	3
1.2 Revisión bibliográfica	5
1.3 Preformulación	5
1.4 Pruebas fundamentales	7
1.5 Pruebas funcionales	7
1.6 Formulación	10
1.7 Optimización de la formulación	12
1.8 Estabilidad	12
1.9 Escalamiento	16
1.10 Validación	17
1.11 Suspensiones	17
1.11.1 Generalidades	18
1.11.2 Tipos de suspensiones farmacéuticas	20
1.11.3 Ventajas	21
1.11.4 Desventajas	22
1.11.5 Características de una suspensión	22
1.12 Principios de formulación	24
1.12.1 Tamaño de partícula	24
1.12.2 Propiedades interfaciales de la partícula	25
1.12.3 Floculación	28
1.12.4 Humectación	29
1.12.5 Sedimentación	31
1.12.6 Viscosidad	34

1.13	Excipientes empleados en las suspensiones	36
1.14	Preparación de suspensiones	41
1.14.1	Problemas más comunes en la preparación de suspensiones	44
1.14.2	Tecnología de fabricación	46
1.14.3	Aspectos fisicoquímicos	47
1.15	Propiedades físicas y químicas de la Cisaprida	51
1.16	Farmacocinética y farmacodinamia de la Cisaprida	52
1.16.1	Efectos farmacológicos en animales	52
1.16.2	En humanos	53
1.16.3	Otros efectos	53
2	Planteamiento del problema	56
3	Objetivos	58
4	Hipótesis	59
5	Metodología	60
6	Resultados	79
7	Análisis de resultados	95
8	Conclusiones	99
9	Referencias	100
10	Anexos	103

INDICE DE TABLAS

Tabla		Página
I.	Propiedades de las partículas floculadas y defloculadas.	28
II.	Problemas más comunes en la formulación de suspensiones.	44
III.	Parámetros a determinar para el análisis del principio activo (cisaprida).	65
IV.	Niveles empleados para la linealidad del sistema.	74
V.	Niveles empleados para la linealidad del método.	75
VI.	Resultados del análisis del principio activo (materia prima).	79
VII.	Propiedades organolépticas del principio activo en solución al 4% p/v.	80
VIII.	Distribución del tamaño de partícula del principio activo (materia prima).	80
IX.	Estabilidad y degradación del principio activo.	81
X.	Interacción del principio activo con agentes suspensores en polvo y solución.	82
XI.	Interacción del principio activo con humectantes en polvo y solución.	82
XII.	Interacción del principio activo con edulcorantes en polvo y solución.	83
XIII.	Interacción del principio activo con agentes conservadores en polvo y solución.	83

XIV. Interacción del principio activo con saborizantes en polvo y solución.	83
XV. Interacción del principio activo con colorantes en polvo y solución.	84
XVI. Tiempo y grado de humectación del principio activo.	84
XVII. Panel de selección de sabor y concentración con el edulcorante 1 al 0.2%.	85
XVIII. Resultados de la selección de sabor y concentración con el edulcorante 2 al 0.2%.	85
XIX. Formulaciones propuestas para la cisaprida-suspensión oral.	86
XX. Volumen de sedimentación de la cisaprida-suspensión oral.	86
XXI. Pruebas de apariencia, viscosidad, pH y CCF para las formulaciones sometidas a ciclado térmico.	87
XXII. Formulación propuesta y sometida a estabilidad acelerada.	88
XXIII. Resultados de la validación del método para cuantificar cisaprida en suspensión.	89
XXIV. Resultados iniciales para la cisaprida- suspensión oral.	90
XXV. Cédula de estabilidad acelerada para la cisaprida-suspensión oral a temperatura ambiente (22 – 25 °C).	91
XXVI. Cédula de estabilidad acelerada para la cisaprida-suspensión oral a 5°C.	92

XXVII. Cédula de estabilidad acelerada para la cisaprida-suspensión oral a 30°C.	93
XXVIII. Cédula de estabilidad de acuerdo a la concentración de cisaprida-suspensión oral en por ciento.	94
XXIX. Linearidad del sistema.	107
XXX. Linearidad del método.	108
XXXI. Exactitud del método.	109
XXXII. Precisión (reproducibilidad) del método.	110
XXXIII. Análisis de varianza.	110
XXXIV. Especificidad del método.	111

INDICE DE FIGURAS

Figura	Página
1. Relación entre empastelamiento, potencial Z y volumen de sedimentación.	27
2. Ángulo de contacto.	30
3. Parámetros de sedimentación de las suspensiones.	33
4. Preparación de suspensiones.	43
5. Molécula de cisaprida.	51
6. Distribución del tamaño de partícula del principio activo.	81
7. Cromatogramas correspondientes a la especificidad del método.	112

1. FUNDAMENTACIÓN DEL TEMA

1.1 DESARROLLO FARMACÉUTICO

El desarrollo farmacéutico es un conjunto de actividades que se realizan dentro del conocimiento de la ciencia, la tecnología, el arte y la ética farmacéutica, destinado a obtener el máximo aprovechamiento de un medicamento. (1)

En el desarrollo de cualquier medicamento se necesitan de estudios que involucren el diseño de una forma farmacéutica definida, donde se requiere del conocimiento técnico, la experiencia acumulada, y herramientas como estadística y administración que apoyen cada decisión tomada; además de la colaboración organizada entre profesionales y de una secuencia lógica de trabajo; por consiguiente se requiere de hacer todo lo necesario para diseñar y perfeccionar un producto farmacéutico que brinde una utilidad farmacológica. (1,2)

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

En la obtención de un medicamento óptimo se necesita de un trabajo de desarrollo farmacéutico que consiga básicamente los atributos de calidad funcionales, que son:

Eficacia terapéutica y seguridad, estabilidad, aceptación (elegancia y conveniencia), calidad y economía.

Por otra parte el desarrollo farmacéutico se vuelve cada vez más complejo ya que no sólo se conocen las propiedades esperadas que deben construirse en el producto, el proceso y metodología de evaluación sino también se tiene que reconocer el carácter científico que está adquiriendo la farmacia y el avance tecnológico que está obteniendo en todas las ramas que soportan y rodean a dicha disciplina. (1)

En resumen las etapas en el desarrollo de una formulación son: (1,3)

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

1.2 REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA

La revisión bibliográfica consiste en la recopilación de datos que son necesarios para el desarrollo de la formulación, es decir todo lo referente al principio activo, al posible producto y proceso, métodos de evaluación, propiedades farmacológicas y mercado a conseguir. (1,3)

1.3 PREFORMULACIÓN

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 comprende 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 realiza la caracterización fisicoquímica del principio activo, y con base a los resultados se establece una formulación tentativa.

Durante el estudio de preformulación se consideran los siguientes parámetros que llevan a la presentación química y física más conveniente, los parámetros son los siguientes:

- Caracterización del principio activo.
- Parámetros fisicoquímicos que afectan la biodisponibilidad del principio activo.
- Estabilidad y compatibilidad del principio activo en los excipientes.
- Estudio de funcionalidad de principios activos y excipientes.

Los excipientes evaluados deben cumplir lo siguiente.

- Deben ser sustancias químicamente definidas.
- Disponibilidad de nivel comercial
- Con las especificaciones de la FEUM u otra.
- Aceptabilidad legal y sanitaria
- Costo reducido

En cuanto a estabilidad debe ser compatible con principios activos, excipientes y con el material de empaque.

1.4 PRUEBAS FUNDAMENTALES

La descripción completa de un fármaco incluye generalmente su nombre, fórmula y peso molecular, apariencia (color y olor) y propiedades físicas (pKa, solubilidad, propiedades cristalinas). El uso de técnicas analíticas es fundamental para asegurar la identidad, la pureza y la calidad del fármaco que se pretende emplear. Son pruebas típicas para su identificación el punto de fusión, la espectroscopía UV e IR, la cromatografía y las reacciones específicas de coloración. La elección del método de análisis depende del propósito de la valoración, según sea cualitativa, cuantitativa o semicuantitativa, y de la complejidad de la muestra. La cantidad y la pureza de ésta, junto con las disponibilidades económicas y de técnicas instrumentales, son los parámetros más determinantes. (4)

1.5 PRUEBAS FUNCIONALES

- Propiedades organolépticas

La apariencia, color y sabor del fármaco es muy importante sobre todo para las formas farmacéuticas líquidas orales, donde si el sabor es muy amargo se debe de enmascarar con algún saborizante ya sea de origen natural o artificial, y si esto no es posible, hay que considerar el empleo de obtener alguna sal del fármaco que sea menos soluble y así evitar el mal sabor. (5)

- *Tamaño de la partícula*

El tamaño de partícula y el área superficial de un fármaco son parámetros muy importantes en la formulación, ya que de ellos dependen varias de las características del medicamento resultante, es decir puede verse afectada la biodisponibilidad del fármaco, la homogeneidad de algunas mezclas, la apariencia y la textura (en casos de semisólidos). Así mismo hay que controlar el tamaño de partícula de los excipientes utilizados al formular, ya que puede modificar algunas propiedades de la forma farmacéutica que se está diseñando. (4,5)

- *Compatibilidad con excipientes*

El éxito de una formulación estable depende de la cuidadosa selección de los excipientes empleados para facilitar su administración, liberación y biodisponibilidad del fármaco y protegerlo de una posible degradación. (6)

En los estudios de compatibilidad no sólo hay que considerar la estructura de la sustancia activa, sino también la forma farmacéutica deseada ya que a partir de ella se efectúa la elección de los excipientes. La predicción de posibles interacciones potenciales entre principio activo-excipiente se basan en el conocimiento del tipo de compuestos químicos involucrados, con lo que se pueden establecer los factores probables que alteren la estabilidad de la forma farmacéutica. (6, 7, 8)

Hay cuatro características en un estudio de compatibilidad de fármaco-excipiente, que se describen a continuación:

1. *Preparación de la muestra.* La técnica más empleada es la mezcla entre el fármaco y el excipiente en seco y en solución (empleando como disolvente el agua o algún alcohol), las proporciones pueden variar, generalmente estas dependen de la dosis y la concentración final del fármaco en el producto, algunos autores recomiendan proporciones de principio activo-excipiente en partes iguales, en relaciones de 1:10, 5:1 o 50:1, por supuesto que la potencia del fármaco es fundamental para esta decisión. Otra forma de realizar este tipo de estudios es preparando microformulaciones en la forma farmacéutica deseada; con esta sofisticada técnica se toma en cuenta la disponibilidad del equipo, operaciones (mezclado, compactación, etc.) y examinar una serie de variables que no son consideradas en el método clásico. (6,7,8)
2. *Diseño estadístico.* Es empleado para reducir el número de muestras que son probadas, pudiéndose emplear por ejemplo un diseño factorial para identificar los excipientes óptimos y la proporción adecuada. (8)
3. *Condiciones de almacenamiento.* Las mezclas son sometidas a condiciones aceleradas de temperatura, usualmente se recomienda un almacenamiento de 50°C a temperatura ambiente por tres semanas que equivalen a 12 semanas a temperatura ambiente (comúnmente es un acuerdo aceptado por algunos autores).

Estas condiciones pueden variar de acuerdo a los requerimientos establecidos por el laboratorio o formulador (costo, tiempo, disponibilidad de: material, equipo, áreas, personal, etc.) (6,8)

4. *Métodos de análisis.* Algunas técnicas para evaluar las interacciones entre fármaco-excipiente son:

- Visual
- Cromatografía en capa fina
- Cromatografía líquida de alta resolución
- Calorimetría diferencial de barrido.

1.6 FORMULACIÓN

Los estudios de *formulación* son aquellos que involucran el diseño de una forma farmacéutica, empleando todas las herramientas disponibles para llegar al desarrollo de la misma. (3)

En lo que se refiere específicamente a la selección de la forma farmacéutica y presentación definitiva del producto que se desea, se basa en los resultados de preformulación preliminares, tomando en cuenta la capacidad tecnológica de la empresa y en la definición terapéutica y el estudio de mercado del medicamento. (1)

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

En general la formulación consiste en: (3)

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

Finalmente con el estudio de formulación, el resultado que se debe de obtener es: (3)

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

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. Estos estudios van encaminados a determinar cómo las características físicas, químicas, fisicoquímicas y biológicas de un medicamento varían con el tiempo bajo la influencia de factores ambientales. (9)

1.7 OPTIMIZACIÓN DE LA FORMULACIÓN

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

Dentro de las mejoras que se pueden hacer es la apariencia de la forma farmacéutica, color, sabor, consistencia, concentración de agentes estabilizantes, amortiguadores de pH, antioxidantes, condiciones de manufactura, modificaciones de equipo, variables de operación, por mencionar algunas. (1, 3)

1.8 ESTABILIDAD

Otra de las funciones de un formulador es predecir la estabilidad física y química del fármaco en estudios, para poder recomendar la fórmula, junto con los demás estudios, la forma farmacéutica apropiada para el fármaco, el empaque adecuado y las condiciones adecuadas de fabricación y almacenaje, con el fin de que este sea estable, biodisponible y seguro. (5)

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

El criterio de estabilidad es de gran importancia durante el estudio de preformulación y formulación. La presencia de impurezas puede conducir a conclusiones erróneas en tal evaluación. Los tipos de estabilidad durante el diseño son: (2)

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

Los estudios de estabilidad pueden efectuarse a largo plazo y aceleradamente, siendo éste último el que más comúnmente se emplea, ya que ésta diseñado para incrementar la velocidad de degradación química o biológica o el cambio físico de un medicamento, por medio del empleo de condiciones exageradas de almacenamiento. Obteniéndose mayor información acerca del producto terminado; empleado más de un lote piloto para comparar las pérdidas del fármaco u otros componentes importantes; las pruebas deberán realizarse después de la manufactura y del almacenaje, estos últimos a diferentes condiciones de temperatura, así mismo es necesario e importante realizar el escalamiento para garantizar la reproducibilidad del producto a gran escala. (10,11,12)

Las alteraciones que puede sufrir una forma farmacéutica pueden agruparse en tres partes.

(5,11)

Alteraciones químicas. Involucran tanto al fármaco como el excipiente, a pesar de que los estudios de estabilidad se dirijan exclusivamente al contenido del principio activo.

Las alteraciones químicas son provocadas por hidrólisis, oxidación, reducción, descarboxilación, desesterificación, polimerización, despolimerización, etc.

Alteraciones físicas. Estas pueden ser detección de polimorfismo, cambios de solubilidad, cambios del estado de agregación, cambios en la distribución del tamaño de la partícula, alteraciones coloidales, cambios de coloración, etc.

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

La estabilidad de un fármaco en suspensión ésta controlada por el hecho de que la velocidad de degradación se relaciona con la concentración del fármaco en solución, más que la concentración total del fármaco en el producto.

Un fármaco suspendido se descompone sólo en solución conforme la fase sólida se disuelve gradualmente; así, siempre se mantiene una concentración constante igual a la solubilidad del fármaco en la fase continua.

Normalmente la degradación en una suspensión sigue una cinética de orden cero con una constante de velocidad igual a la solubilidad del fármaco, en otras palabras al disminuir la solubilidad del fármaco en el vehículo disminuye también la degradación de éste en la suspensión. La mejora en la estabilidad se puede obtener con un intervalo de valores de pH donde el fármaco sea menos soluble o reemplazando el fármaco por una sal o un derivado más insoluble. (8,11,13)

La predicción de la estabilidad física de suspensiones se basa en la determinación de las relaciones hidrostáticas simples utilizadas para definir la velocidad de sedimentación (*Ley de Stokes*) la cual supone que las partículas son esféricas, defloculadas y de caída libre, lo cual toma en cuenta las interacciones partícula-partícula o partícula-vehículo. Las suspensiones que exhiben flujo no newtoniano también son difíciles de definir en términos de las expresiones básicas, además las suspensiones descritas en término de una sola partícula representativa no reflejan la influencia de la distribución completa del tamaño de partícula. (13,14)

Ahora bien la predicción de la estabilidad química a veces se complica por la dificultad de determinar el pH de las suspensiones, la cual puede cambiar por el potencial de la solución líquida del electrodo, parte de esto resulta por el desgaste del recubrimiento del electrodo; y parcialmente por la diferencia en el valor de pH entre la suspensión y el líquido sobrenadante, por lo que hace que se obtengan variantes en la determinación.

Las pruebas de estabilidad acelerada a temperaturas elevadas tienen un efecto adverso pronunciado sobre la viscosidad de la suspensión, solubilidad de las partículas y distribución del tamaño de partícula. (11,12,15)

1.9 ESCALAMIENTO

El escalamiento puede definirse como el proceso de incrementar el tamaño de lote, es decir, es el desarrollo de una metodología para la producción de un medicamento a escala industrial, basado en la producción realizada a nivel piloto. (3,5)

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

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

Se recomienda realizar el escalamiento en una proporción mínima del 10% con relación al tamaño de lote de producción (el cual está determinado por el tipo y capacidad del equipo, así como de las necesidades de la empresa). (1)

1.10 VALIDACIÓN

La validación dentro del desarrollo farmacéutico contribuye a establecer evidencia documentada, con alto grado de seguridad, de que un proceso específico constantemente producirá un producto que cumpla las especificaciones y atributos de calidad diseñados. La validación es importante ya que se reducen costos, existe una mayor eficiencia, garantiza la calidad del producto; para ello debe contarse con los protocolos correspondientes (métodos analíticos y de proceso), así como la calificación de los equipos empleados. (1,16)

1.11 SUSPENSIONES

Las suspensiones farmacéuticas consisten de una fase interna (partículas sólidas de un intervalo de tamaño específico), la cual está dispersa en una segunda fase (por medio de un agente o una combinación particular de agentes suspensores) que se le denomina fase externa o continua y esta por lo general es un líquido o un semisólido. Cuando los sólidos de la fase interna tienen un tamaño menor de $1\mu\text{m}$ el sistema se conoce como una *suspensión coloidal* y más de $1\mu\text{m}$ el sistema se denomina *suspensión ordinaria*. El límite superior de tamaño para las partículas sólidas suspendidas es de aproximadamente de $50\text{-}75\mu\text{m}$. (13,14,17)

Las suspensiones son dispersiones de partículas sólidas en un líquido, en una masa plástica o en un fundido solidificado. Son preparaciones destinadas a uso interno (dosificadas "a cucharadas") o a uso externo (para tratamientos de la piel). (18)

1.11.1 GENERALIDADES

Determinadas suspensiones de uso externo ("pincelaciones", "pólvos líquidos", "suspensiones de zinc") cuyo dispersante es predominantemente acuoso, se suelen agrupar bajo la denominación de lociones. Muchas formas farmacéuticas tienen carácter de suspensión, por ejemplo, pomadas (gel de suspensión), supositorios (supositorios de suspensión), píldoras (píldoras de suspensión) inyectables y colirios con medicamentos suspendidos (preparaciones acuosas y oleosas), suspensiones como materiales de relleno para cápsulas. Una forma especial la constituyen las suspensiones secas que sólo se transforman en suspensión, por adición de agua, poco antes de su empleo. La insuficiente conservación de ciertos medicamentos en agua, pero también la formación de sedimentos escasamente homogeneizables por agitación, pueden evitarse de esta manera. (18)

Las suspensiones utilizadas en farmacia son consideradas como sistemas dispersos. Las partículas suspendidas tienen un diámetro mayor de $1 \mu\text{m}$ (el orden de magnitud también es más elevado que en las soluciones coloidales) y pueden alcanzar hasta $100 \mu\text{m}$ y más. Según el tipo de aplicación a que se destine, la parte sólida de una suspensión oscila entre el 0.5 y el 40 %.

Análogamente a las emulsiones, hay que distinguir entre fase dispersa y medio dispersante, pero, realmente, en las suspensiones la fase dispersa está constituida por sustancias sólidas que deben ser prácticamente insolubles (o, por lo menos, escasamente solubles) en la fase externa, líquida. Las sustancias parcialmente solubles en el medio de dispersión son menos adecuadas para la preparación de suspensiones, pues puede producirse un incremento sustancial de partículas de la fase dispersa, debido al crecimiento de cristales. En tales casos también se incrementan los problemas de estabilidad de la parte del medicamento que ha entrado en solución.

Por este motivo, debe procurarse una menor solubilidad pudiendo utilizar, sin olvidar tomar en cuenta las características de cada paciente, derivados (Benzatin-Penicilina con una hidrosolubilidad del 0.02 %) o empleando sustancias como bases (oxitetraciclina) o como esteres (cloranfenicol-palmitato). Si existieran diversas sales de una combinación, se preparará la suspensión utilizando la sal que muestre menor solubilidad en la fase líquida. Los medicamentos hidrosolubles (e insolubles en aceite) sólo pueden prepararse en suspensión recurriendo a un medio dispersante lipóideo. (18)

Puesto que los medicamentos insolubles o escasamente solubles (sulfonamidas, antibióticos hipnóticos, antiácidos, etc.) se elaboran en forma farmacéutica de tipo suspensión y pueden, por tanto, ofrecerse en forma fluida que facilite su utilización por vía oral, especialmente en pediatría, estas suspensiones tienen gran importancia. La posibilidad de corregir su sabor también es otra ventaja. (18)

1.11.2 TIPOS DE SUSPENSIONES FARMACÉUTICAS

Las suspensiones suelen dividirse en tres tipos:

- Suspensiones Orales

Las suspensiones orales constituyen la fracción más grande de las suspensiones farmacéuticas. Aquí el o los principios activos están finamente divididos y dispersados a través de un medio líquido; las partículas sólidas se encuentran entre el 0,5% y el 40% de la fórmula total. Esta clase es muy efectiva farmacológicamente como consecuencia al tamaño de partícula empleada que le provee una mayor biodisponibilidad. (15,18)

- Suspensiones de Aplicación Externa (lociones tópicas)

A esta clase de suspensiones también se les conoce como lociones tópicas. Son preparaciones líquidas que contienen partículas sólidas dispersadas en un vehículo líquido destinadas para aplicarlas sobre la piel.

Proporcionan seguridad debido a su poca toxicidad dermatológicamente hablando. La acción protectora y las propiedades cosméticas de las lociones tópicas usualmente requieren de altas concentraciones de la fase dispersa, aproximadamente del 20% de exceso. (15,17)

- Suspensiones Inyectables (Parenterales)

Estas suspensiones son diseñadas para administrarse por vía intramuscular, intradérmica, intraarticular o subcutánea, por lo que deben ser estériles. Los sólidos contenidos usualmente son de 0.5% a 5.0% y el tamaño de partícula es menor de 5 μm , la viscosidad es sumamente baja para facilitar su inyección. Los vehículos más comunes son soluciones de cloruro de sodio o aceites vegetales (en el caso de oftálmicos son preparados de forma estéril y los vehículos empleados son isotónicos y de composición acuosa). (15)

1.11.3 VENTAJAS

Las suspensiones ofrecen una variedad de ventajas en comparación a otras formas farmacéuticas, algunas de ellas se mencionan a continuación. (14,15,19,20)

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

1.11.4 DESVENTAJAS

Entre las desventajas que presentan las suspensiones se encuentran las siguientes: (14,19)

- Debido a su vida media se tienen que administrar de una a tres veces al día.
- No se pueden administrar a pacientes inconscientes.
- En ocasiones son difíciles de redispersar.

1.11.5 CARACTERÍSTICAS DE UNA SUSPENSIÓN

Las suspensiones farmacéuticas generalmente cuentan con las siguientes características:
(14,19,20)

- I El fármaco suspendido no debe sedimentarse rápidamente, y tiene que contar con una de las siguientes formas:
 - o El material insoluble sedimenta pero es fácil resuspenderlo, es decir, existe separación de las fases pero sin formarse una pasta dura de las partículas sólidas.

- El material insoluble se mantiene en suspensión con muy poca o escasa separación de las fases.
-
- 2 Las partículas del fármaco sedimentan, pero es fácil de redispersarlo mediante agitación.
 - 3 La suspensión no debe ser muy viscosa para que pueda fluir libremente en el envase.
 - 4 La suspensión debe ser física y químicamente estable en la vida media del producto.
 - 5 Debe ser de sabor, color, y olor agradable.
 - 6 Tiene que ser resistente al ataque microbiano.

1.12 PRINCIPIOS DE FORMULACIÓN

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

1.12.1 TAMAÑO DE PARTÍCULA

Una de las consideraciones más importantes en la formulación es el tamaño de la partícula, ya que es una propiedad que tiene influencia sobre la estabilidad física, apariencia, velocidad de sedimentación, solubilidad del fármaco, resuspendibilidad y biodisponibilidad. (14,15)

Cuando se reduce el tamaño de un sólido, los poros entre las partículas se vuelven más pequeños y por tanto el área superficial se hace más accesible a la penetración de líquido; produciendo velocidades de sedimentación lentas y uniformes. Para la disminución del tamaño como la micropulverización o molido por energía fluida. (13,15)

Ahora bien, las pequeñas desviaciones de la forma de la partícula y la uniformidad de tamaño tienen sólo efectos menores sobre la densidad de empacamiento (que es la razón entre la masa y el volumen del sedimento) de las suspensiones.

Y el crecimiento de las partículas en suspensión puede darse por un cambio polimórfico o cuando las formas amorfas de un fármaco tienen una mayor solubilidad que en comparación a la estructura cristalina; también hay crecimiento cristalino debido a las fluctuaciones de temperatura durante el almacenamiento o cuando son sometidas a ciclado térmico. (13,21)

1.12.2 PROPIEDADES INTERFACIALES DE LA PARTÍCULA

Las interacciones entre las partículas deben considerarse para la estabilización termodinámica de las partículas suspendidas, estas son la energía libre de la superficie y la presencia de una carga eléctrica sobre la superficie de las partículas. Cuando un sólido se le disminuye su tamaño, el área superficial del material subdividido se incrementa; como el área superficial incrementa, la energía es positiva. Esto significa que las moléculas en la superficie tienen un estado energético mayor que debajo de su superficie.

En el intento de las partículas de alcanzar un estado energético más estable, las partículas tienden a aglomerarse o adherirse entre sí, con lo cual se reduce el área superficial y disminuye la energía libre positiva hacia cero. (15,21)

Las fuerzas de atracción y repulsión entre las partículas, afectan el grado de floculación y aglomeración de una suspensión.

Estas fuerzas de atracción entre las partículas hidrofóbicas originan un nivel molecular predominante y son del tipo de Vander Waals; estas fuerzas dependen del área, aproximada de contacto entre dos partículas, cuanto más grande sea esta área, tanto mayor será la fuerza de atracción. Y las fuerzas de repulsión están dadas por una carga eléctrica de cada partícula; las cargas del mismo signo producen fuerzas de repulsión electrostáticas, las cargas son originadas por diversas fuentes, por ejemplo el material puede tener composición iónica como las sales insolubles o electrolitos. (15)

La carga de la partícula resulta de un potencial de superficie de las partículas. Cuando se suspenden partículas hidrofóbicas finas en solución acuosa, ocurre una adsorción de los iones existentes en la solución que imparte una carga fija superficial a éstas. Puesto que la mayoría de las partículas del fármaco en suspensión tienen cargas negativas, atraerán a una capa de iones de carga opuesta (iones positivos) que se mantienen en una capa, los contraiones restantes que estén alejados pero aún en la proximidad inmediata de la partícula, formarán lo que se conoce como la doble capa eléctrica. (13,21)

El potencial zeta (Z) representa la carga total efectiva sobre la superficie de la partícula o el potencial a través de la capa difusa de contraiones que rodea la partícula. Puede calcularse por mediciones microelectroforéticas de movilidad de las partículas cargadas en un campo eléctrico. Cuando es relativamente alto (25 mv o más) las fuerzas de repulsión entre dos partículas son mayores que las fuerzas de atracción de London. Por lo tanto las partículas se dispersan y se dice que están defloculadas. (21)

La adición de ión absorbido cuya carga es de signo contrario a la carga de la partícula reduce progresivamente el potencial Z. Alguna concentración del ion añadido, las fuerzas eléctricas de repulsión disminuye 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. (20,21)

La determinación del potencial zeta de las partículas en una suspensión suministra información útil concerniente al signo y magnitud de la carga y su efecto en la estabilidad física del sistema con respecto al tiempo. (13)

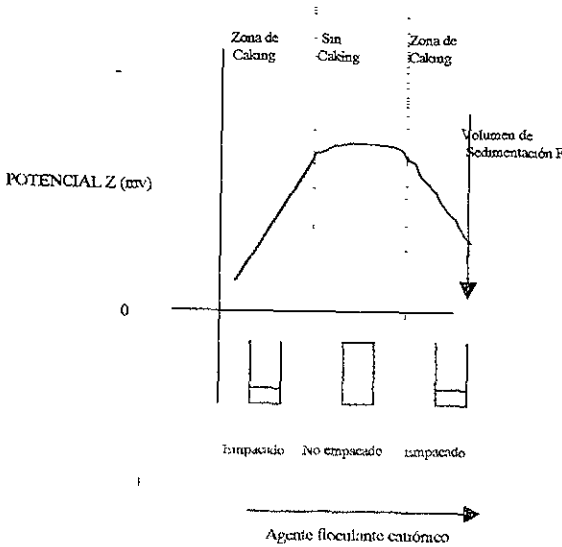


Figura 1. Relación entre empastelamiento, potencial Z y volumen de sedimentación cuando un agente floculado se agrega a una suspensión de partículas cargadas negativamente (se conoce como un caking al fenómeno de agregación de las partículas que se depositan en el fondo). (13)

1.12.3 FLOCULACIÓN

Las suspensiones pueden formarse por sistemas floculados donde se forman agregados no compactos llamados floculos o copos, esta agregación se debe a puentes químicos. Estos floculos se sedimentan y el sedimento producido es poco denso, por lo que es fácil de redispersar. Para obtener una floculación apropiada generalmente se hace uso de agentes suspensores, coloides protectores, agente humectantes y electrolitos. (15, 20).

A continuación en la siguiente tabla, se muestran las propiedades de las partículas floculadas y defloculadas.

Tabla I. Propiedades de las partículas floculadas y defloculadas.

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

Las principales ventajas de obtener un floculo estable son las siguientes: (14, 15)

- Los agregados tienden a romperse fácilmente bajo la aplicación de pequeñas cantidades de esfuerzo de corte, tales como la agitación suave de una botella o frasco vial, o por el flujo a través de un pequeño orificio, y reformar una extensa red de partículas después de que se remueve la fuerza. Por lo tanto, la floculación imparte una estructura a la suspensión virtualmente sin incremento en la viscosidad.
- En contraste con un sistema peptizado o defloculado, el floculo sedimentará rápida y generalmente con un volumen de sedimentación y puede suspender fácilmente incluso después de almacenarse por largos períodos.

1.12.4 HUMECTACIÓN

Un paso importante en la preparación de suspensiones es la dispersión inicial del fármaco en el vehículo. Algunos sólidos son humectados fácilmente por los líquidos, mientras que otros no, el grado de humectación depende de la afinidad de los fármacos por el agua, y de ahí que existan sólidos hidrofílicos e hidrofóbicos. La mayoría de los fármacos pertenecen a esta última categoría y por lo tanto son difíciles de suspender y frecuentemente flotan en la superficie del agua y de líquidos polares debido al aire atrapado y a la pobre humectación.

Las sustancias hidrofílicas son fácilmente humectadas por el agua o por un medio acuoso; las sustancias hidrofóbicas son humectadas con líquidos orgánicos o polares.

(13, 14, 21)

Cuando se prepara una suspensión el activo debe ser primeramente suspendido separadamente en partículas finamente divididas, el líquido empleado como humectante debe desplazar el aire de la superficie del sólido, adheriéndose hacia este. (13)

La humectación de un sólido puede observarse por el ángulo de contacto del sólido con la superficie del líquido. Esto se puede ver en la figura 2, cuando el ángulo de contacto entre el líquido y el sólido es de 0° , significa que hay una humectación completa; si tiene más de 180° la humectación es incompleta con el líquido de prueba. (13, 21).

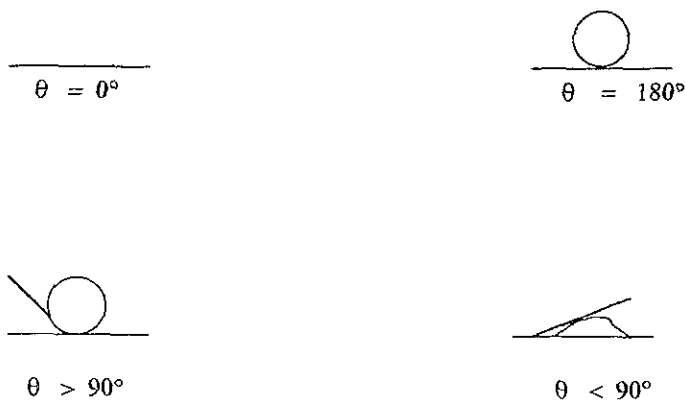


Figura 2. Ángulo de contacto.

La velocidad de humectación puede determinarse colocando una cantidad determinada del fármaco sobre la superficie del agente humectante a varias concentraciones y midiendo el tiempo requerido para completar la humectación y sumergir el polvo; básicamente consiste en la cantidad necesaria para humedecer todo el polvo (es un proceso similar a la granulación húmeda de un sólido). (15)

1.12.5 SEDIMENTACIÓN

Con el fin de proveer una adecuada y uniforme dosis de fármaco, es necesario el control de la sedimentación de la partículas. La velocidad a la cual sedimentan las partículas en una suspensión tiene relación con su tamaño, densidad de la partícula y del medio, y con la viscosidad del medio de dispersión. (15,20).

Cuando un fármaco sedimenta como consecuencia de una distribución no uniforme del tamaño de partícula. La relación de los factores que describen la velocidad de sedimentación de las partículas esta dada por la *Ley de Stokes*. (15).

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

Donde:

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

d = diámetro de la partícula (cm)

δ_1 = densidad de la partícula (g/mL)

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

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

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

La (ecuación 1) muestra que la velocidad de sedimentación es directamente proporcional al diámetro de la partícula. Si las partículas son menores de 3 μm , y su densidad no difiere por más del 20% de la densidad del vehículo, entonces las partículas pueden ser mantenidas en suspensión por medio de un movimiento *Browniano*. En la práctica esto resulta difícil, ya que el reducir el tamaño de la partícula implica un aumento en el tiempo y el equipo empleado; además de que el movimiento *Browniano* produce agregación seguida de sedimentación de agregados y frecuentemente un "caking" (se conoce como *caking* al fenómeno de agregación de las partículas que se depositan en el fondo) originando una redispersión difícil y en algunas ocasiones imposibles. (15)

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

$$F = V_u / V_o \dots\dots\dots(\text{ec.2})$$

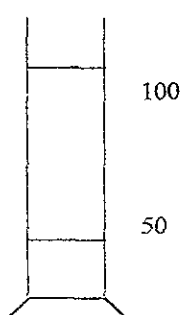
Cuando aumenta el volumen de suspensión que aparece ocupado por el sedimento, también aumenta el valor de F , que normalmente es de casi 0 a 1. En el sistema donde F es igual a 0.75, el 75 % del volumen total en el recipiente está aparentemente ocupado por los floculos porosos que forman el sedimento.

Esto se observa en la figura 3. En una suspensión determinada es posible hacer que F se acerque más a la unidad, el producto se hace más aceptable porque el volumen de sobrenadante (considerado antiestético) se reduce progresivamente.

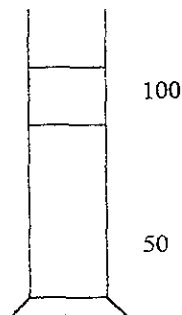
Cuando F es igual a 1 no hay sedimento visible aunque el sistema está defloculado. Esta es la suspensión ideal porque en estas condiciones no hay sedimento ni "caking" y la suspensión tiene un aspecto estético, por que no presenta un sobrenadante visible. (20, 21)

DEFLOCULADA

FLOCULADA



$$F = \frac{25 \text{ mL}}{100 \text{ mL}} = 0.25$$



$$F = \frac{75 \text{ mL}}{100 \text{ mL}} = 0.75$$

Figura 3. Parámetros de sedimentación de las suspensiones.

1.12.6 VISCOSIDAD

La viscosidad en una suspensión esta afectada por la estabilidad de las partículas dispersadas, el cambio de las propiedades de flujo de la suspensión cuando es agitada. La Ley de Stokes muestra que la viscosidad del medio de dispersión es inversamente proporcional a la velocidad de sedimentación de las partículas. Un incremento en la viscosidad produce una sedimentación lenta y un aumento en la estabilidad física. Para incrementar la viscosidad se adiciona un agente suspensor. (15,21)

Las suspensiones responden de diferente forma cuando se aplica una fuerza, comportándose como *fluidos no newtonianos*. Cuando en una suspensión se les aplica una fuerza tienden a aglomerarse o unirse, son tan concentradas que puentes continuos de partículas se extienden por toda la suspensión formado redes tridimensionales. Este comportamiento *plástico o de Bingham* es una característica importante ya que se requiere un esfuerzo de corte mínimo para que fluya libremente y el arreglo es mínimo en el sistema. A esta fuerza necesaria es referida como valor de rendimiento (ejemplo de este caso son, geles de pomadas, cremas y la mayoría de las pastas). (15,18, 20)

El flujo *pseudoplástico* es muy común en las suspensiones. En estos casos, el valor de rendimiento puede no existir, pero hay una aparente disminución en la viscosidad cuando la velocidad de corte aumenta. Esto se observa en dispersiones con polímeros de alto peso molecular, como los hidrocolooides otros ejemplos son, preparaciones líquidas de derivados de celulosas y mucilagos vegetales, así como las suspensiones de baja concentración. (15, 18)

El flujo *dilatante* es poco común y puede ocasionalmente ser observado en dispersiones defloculadas con alta concentración de sólido. En este caso la viscosidad aparente es directamente proporcional a la velocidad de corte. Esto es cuando las partículas que no tienden a agregarse o unirse, siempre que la cantidad de líquido presente no sea mucho mayor que la necesaria para llenar los espacios vacíos entre las partículas; si se agita lentamente hay el líquido suficiente para permitir el deslizamiento de las partículas y por tanto la viscosidad es baja; cuando se agita con rapidez las partículas chocan, se bloquean y se agrupan en vez de deslizarse, los sólidos suspendidos parecen estar expandidos o dilatados. Este fenómeno lo presentan las suspensiones con elevada proporción de sustancias sólidas y algunas pomadas. (15, 18, 20)

Otro sistema reológico es el fluido *tixotrópico* que es una transición gel-solución isotérmica, reversible y dependiente del tiempo; estos sistemas exhiben un flujo rápido a velocidades de corte relativamente altas, pero cuando el esfuerzo de corte desaparece el sistema se reforma lentamente para convertirse en un vehículo estructurado. Esta propiedad resulta de la ruptura y reconstitución de floculos bajo tensión. Después de la agitación existe una pequeña sedimentación de la partícula hasta que el sistema desarrolla un suficiente valor de rendimiento. La principal ventaja de tixotropía es la facilidad de administrar después de agitar ya una alta viscosidad durante el reposo que impide la sedimentación, siendo así el comportamiento reológico ideal en una suspensión oral. Este comportamiento lo presenta el gel de bentonita; también productos lácteos, como el yoghurt. (15, 18)

1.13 EXCIPIENTES EMPLEADOS EN LAS SUSPENSIONES

Durante la preparación de una suspensión se requiere cierto número de componentes, unos para mantener las partículas en suspensión, mientras otros son solamente parte del vehículo. Estos componentes pueden clasificarse como sigue: (14, 15, 19)

1. PRINCIPIO ACTIVO.

2. COMPONENTES DEL SISTEMA SUSPENSOR.

A. Agentes humectantes

B. Agentes suspensores

C. Agentes floculantes

3. COMPONENTES DEL VEHÍCULO O FASE EXTERNA.

A. Agentes conservadores

B. Agentes edulcorantes

C. Sistema amortiguador

D. Saborizantes

E. Colorantes

F. Vehículo

1. PRINCIPIO ACTIVO.

El diámetro de las partículas sólidas deberán tener un intervalo entre 50 a 75 μm . Los métodos más comunes empleados para la reducción de las partículas son por medio de la micropulverización, uso de molinos como el de rodillo, de bolsas, universal y de martillos, o el molino de energía fluida.

1. COMPONENTES DEL SISTEMA SUSPENSOR.

A. Agentes humectantes

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

B. Agentes suspensores

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

C. Agentes floculantes

Estos agentes son agregados para formar agregados o floculos con la partículas, estos sedimentan rápidamente pero son fácilmente redispersables.

Pueden ser divididos en tensoactivos, polímeros hidrofílicos y electrolitos (monovalentes, divalentes o trivalentes), algunos de ellos son: lauril de sulfato de sodio, polisorbato 80, goma de xantana, cloruro de sodio y cloruro de aluminio, también pueden usarse iónicos y no iónicos como agentes floculantes en concentraciones de 0.001 a 1.0%.

3. COMPONENTES DEL VEHÍCULO O FASE EXTERNA.

A. Agentes conservadores

Son sustancias que evitan que la suspensión sufra un ataque microbiológico. Esto con la finalidad que durante el tiempo de vida útil del producto no presente una contaminación ya sea por hongos, bacterias y levaduras, manteniendo así la integridad física de la suspensión. Los agentes más comunes son, los derivados de parabenos, benzoatos, etc.

B. Agentes edulcorantes

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

C. Sistema amortiguador

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

D. Saborizantes

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

E. Colorantes

En la mayoría de los casos el color se usa para conferirle una mejor apariencia estética y elegante, provocando que sea de mejor aceptación visual por el paciente. En algunas ocasiones los colorantes son empleados para distinguir durante la fabricación de las suspensiones y escasas veces para proteger el principio activo. Estos, de preferencia deben ser los aceptados por la FD&C.

F. Vehículo

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

1.14 PREPARACIÓN DE SUSPENSIONES

La preparación en pequeña escala de suspensiones puede ser abordada sin dificultades por el farmacéutico con un mínimo de equipo. Y es probable que pueda ser tan buena como la dispersión inicial de las partículas. Este paso preliminar debe hacerse de preferencia por trituración en un mortero añadiendo incrementos del agente humectante al polvo. Una vez que las partículas están humectadas, el siguiente paso es decidir cómo habrán de suspenderse. (20)

Existen tres métodos generales para la preparación de suspensiones, los cuales tienen en común las partículas humectadas en el medio para lograr una dispersión uniforme de partículas defloculadas (ver figura 4). (15, 20)

El procedimiento general para elaborar una suspensión se describe a continuación: (15)

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

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

Las suspensiones son evaluadas después de su fabricación, como producto terminado y durante su almacenaje (estudio de estabilidad), las pruebas que se realizan son: (10, 15)

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

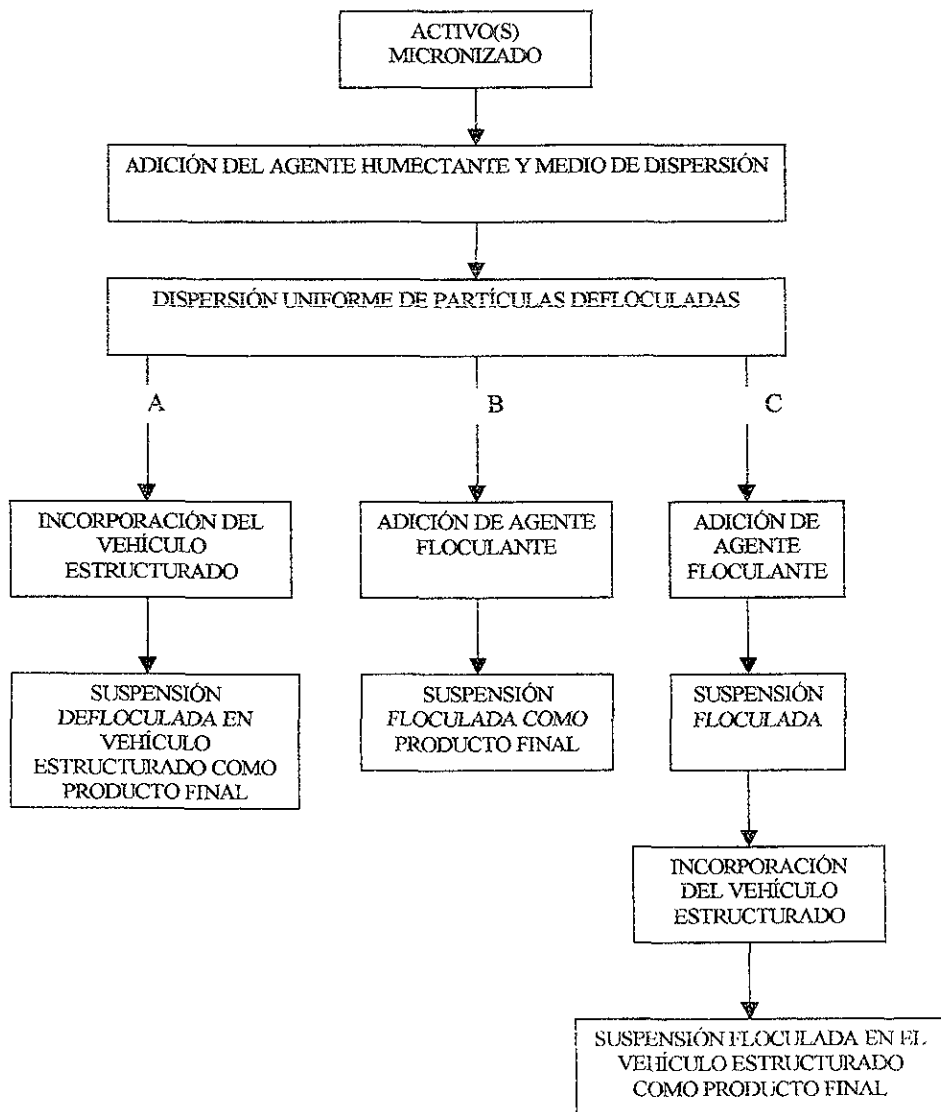


Figura 4. Preparación de suspensiones. (14, 20)

1.14.1 PROBLEMAS MÁS COMUNES EN LA PREPARACION DE SUSPENSIONES

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

Tabla II. Problemas más comunes en la formulación de suspensiones

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

Tabla II. Problemas más comunes en la formulación de suspensiones (continuación)

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

1.14.2 TECNOLOGÍA DE FABRICACIÓN

En la fabricación de una suspensión se pueden considerar cuatro fases:

1. Pulverización de la fase dispersa.
2. Mezcla y distribución de la fase dispersa en el medio dispersante.
3. Estabilización (para impedir o disminuir la separación de fases).
4. Homogeneización, con el fin de igualar el estado de dispersión en la masa del medio dispersante.

Tras la pulverización hasta el grado de granulación deseado, se trabajan homogéneamente las sustancias sólidas con una pequeña cantidad del medio dispersante y luego se va añadiendo el resto de este último fluido, en pequeñas porciones. Si el vehículo dispersante consta de varios líquidos, se realiza el trabajo con el líquido de mayor viscosidad, o bien, con el de mejor humectabilidad con respecto a las partículas que han de dispersarse. (18)

Para la preparación de suspensiones resulta conveniente recurrir a dispositivos mecánicos, dando preferencia, como más adecuados, a las máquinas mezcladoras de alta velocidad de giro (agitadoras de varilla, mezcladoras de cuchillas giratorias, aparato "Elmix") así como el aparato denominado "Ultra-Turrax". Con dichos dispositivos dispersantes, sólo se alcanza, por lo general, un cierto grado de distribución de la fase dispersa.

Suele ser necesario, por lo tanto, homogeneizar la suspensión, mediante una disgregación de partículas secundarias y una distribución especialmente fina y homogénea de la fase dispersa, e incluso una reducción adicional de las partículas primarias que aún resulten gruesas. Los dispositivos de homogeneización que tienen utilidad en tecnología de las emulsiones (aparatos de tobera y de rebote) son menos adecuados en este caso, y tampoco es recomendable en todos los casos la utilización de ultrasonidos. (2)

1.14.3 ASPECTOS FÍSICO-QUÍMICOS

- Humectación de las fases dispersas, flotación

A veces, las sustancias pulveriformes se dejan dispersar fácilmente en líquidos, pero en ocasiones puede resultar difícil conseguir tal dispersión.

El grado de humectación es el responsable del diverso comportamiento de las sustancias pulveriformes, en cuanto a la fase dispersa. Los cuerpos sólidos, insolubles, pueden fijar o almacenar líquidos en su superficie. Esta adsorción se denomina liosorción, y de ella depende la humectación de una sustancia. La capa de solvato que se forma se denomina liosfera. La humectación depende de las características químicas de ambas fases.

Las sustancias pulveriformes sólo producen suspensiones homogéneas y de baja viscosidad cuando gozan de suficiente humectación.

Los polvos hidrófilos son combinaciones que contienen oxígeno: por ejemplo, óxidos, sulfatos, carbonatos (óxido de zinc, sulfato de bario, carbonato de calcio); y se caracterizan por su buena humectación. En estos casos, el ángulo del borde o ángulo húmedo (θ) formado entre la superficie del sólido y el líquido de dispersión es un ángulo agudo. En el agua, se forma así (alrededor de cada partícula) una capa de solvato constituida por moléculas del disolvente. Esto evita la aglomeración en forma de agregados de las partículas individuales, lo que garantiza la formación de una suspensión finamente dispersada. La capa de adsorción tiene la estructura complicada y está constituida tanto por moléculas del medio dispersante como por iones o moléculas de la fase dispersa. La cubierta de solvato opone cierta resistencia mecánica a la aglomeración y, además, la nube iónica formada por adsorción de iones produce fuerzas de repulsión de Coulomb. Cuanto más fuerte sea la cubierta de solvato y cuanto mayor sea su carga eléctrica, tanto más intensa es la repulsión mecánica y eléctrica desarrollada. Por este motivo, dos partículas sólo pueden acercarse hasta una determinada distancia.

(18)

Solamente cuando las partículas disponen de gran energía cinética y entran en colisión por su movimiento browniano también grande, pueden confluir dos cubiertas de solvato formando entre las dos partículas una sola unidad. Si las partículas pierden su carga eléctrica por adición de un coagulador, y su lioférica por deshidratación, se producirá el contacto directo de las partículas.

Por lo contrario, si se trata de sustancias difícilmente humectables (ángulo del borde más obtuso), que deban ser elaboradas para formar suspensión o si se trata de sustancias hidrófobas como, por ejemplo, combinaciones no oxigenadas (azufre, grafito, sulfuros), tales sustancias poseen mayor afinidad por el aire que por el agua. Numerosos medicamentos orgánicos lipofílicos muestran un comportamiento hidrófobo semejante. En presencia de agua se agrupan formando aglomerados que contienen inclusiones gaseosas, aun que tales sustancias tienen sin duda mayor densidad que el agua, las inclusiones de aire o las burbujas que se fijan a la superficie hacen flotar al aglomerado en el líquido de suspensión por lo que, en definitiva, la fase sólida suspendida se acumula total o parcialmente en la superficie del medio líquido. Este fenómeno se denomina flotación.

Este concepto tiene su origen en la industria de minería. En ese tipo de explotaciones, las tierras se hacen hidrófobas e inhumectables mediante la adecuada adición de complementos y, por la incorporación de aire, la tierra pulveriforme "flota" con facilidad. Junto con espuma y aire se reúne en la superficie, y por tanto, puede separarse sin dificultad del material sedimentado.

La hidrofobia impide que el agua llegue a todos los puntos de la superficie de la partícula. Gracias a la elevada tensión superficial, se impide especialmente que las moléculas de agua lleguen a formar la cubierta de solvato, actuando como límite entre las partículas individuales y disminuyendo las fuerzas de adhesión.

La elaboración de sustancias hidrófobas en formas de suspensiones presenta notables dificultades que, no obstante, pueden soslayarse por adición de tensoides y peptizadores. (18)

- Tensoides y peptizadores como dispersantes

Por adición de combinaciones anfífilas (especialmente Tween en el caso de medios hidrófilos de suspensión) se consigue una disminución de la tensión superficial entre las sustancias dispersadas y la fase líquida, mejorando notablemente la humectación de la partícula. Los coadyuvantes anfífilos utilizados con este fin se denominan agentes de suspensión. Las moléculas de tensoides son absorbidas por las partículas y forman una película alrededor de ellas, lo cual impide, o por menos disminuye, la formación de grumos de partículas en el líquido (floculación), y los fenómenos de flotación. La concentración necesaria de tensoides debe determinarse experimentalmente. Está en relación con la superficie limitante presente que ha de recubrirse con moléculas del tensoides y depende, por lo tanto, del tamaño de las partículas y de la concentración de la fase sólida. Un exceso de adición de combinaciones anfífilas da lugar a una sobrecarga superficial que, por otra parte, aumenta la tendencia a la aglomeración. La carga superficial óptima se determina mediante medidas reológicas. Tanto una cantidad insuficiente como excesiva de tensoides da lugar a una energía de adhesión grande entre las partículas, lo que condiciona una alteración significativa de su fluidez.

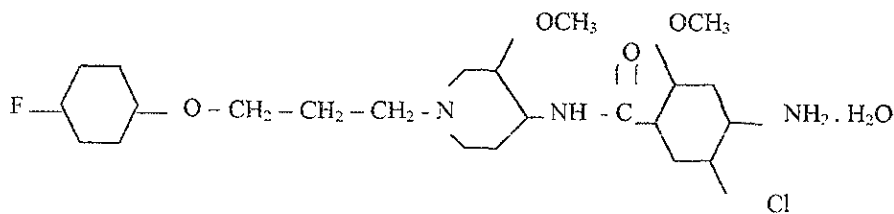
Los correspondientes grupos moleculares del tensoide no pueden penetrar en la superficie de las partículas sólidas. Únicamente se presenta una adsorción en la superficie. Si existe solamente una capa incompleta de solvato, los tensoide pueden potenciarla o producirse una película de tensoide que reemplaza a la cubierta de solvato.

Si se han formado o completado las cubiertas de solvato o de tensoide, no se producirán (o lo harán en muy pequeña medida) aglomeraciones, floculación, flotación, sedimentación o apelmazamiento. (18)

1.15 PROPIEDADES FÍSICAS Y QUÍMICAS DE LA CISAPRIDA

La cisaprida es un polvo blanco o casi blanco, prácticamente insoluble en agua, libremente soluble en dimetilformamida, soluble en cloruro de metileno, escasamente soluble en metanol. (22)

La forma monohidratada es un polvo inodoro, blanco a ligeramente beige. Cada 1.04 mg de la forma monohidratada es equivalente a 1.00 mg de la forma anhidra. (23)



PM = 480 g/mol

1.16 FARMACOCINÉTICA Y FARMACODINAMIA DE LA CISAPRIDA

1.16.1 EFECTOS FARMACOLÓGICOS EN ANIMALES:

- En órganos aislados previene la atonía gástrica y aumenta la actividad peristáltica gástrica, la coordinación antroduodenal y la motilidad del intestino delgado y grueso.
- En los perros, aumenta la motilidad digestiva antroduodenal lo mismo que la coordinación, acelera el vaciamiento gástrico, aumenta las contracciones propulsivas del *intestino delgado y grueso*, y disminuye el tránsito intestinal. No se afecta la secreción gástrica.
- Su mecanismo de acción puede explicarse en su mayor parte por un aumento de la liberación fisiológica de acetilcolina en el plexo mientérico.
- No induce la estimulación de receptores muscarínicos o nicotínicos ni inhibe la actividad de la acetilcolinesterasa. No posee propiedades bloqueadoras de los receptores dopamínicos. se distribuye específicamente en los tejidos intestinales y gástricos.

(24)

1.16.2 EN HUMANOS:

- Motilidad gastrointestinal:

1. En esófago aumenta la actividad peristáltica esofágica y el tono del esfínter esofágico inferior. Disminuye el reflujo esofágico del contenido gástrico y mejora la depuración esofágica.
2. En estómago aumenta la contractilidad gástrica y duodenal, y la coordinación antroduodenal. Disminuye el reflujo duodenogástrico y acelera el vaciamiento gástrico y duodenal.
3. En intestino aumenta la actividad propulsiva intestinal y acelera el tránsito del intestino delgado y grueso. (24)

1.16.3 OTROS EFECTOS

- Por su ausencia de efectos colinomiméticos, no aumenta la secreción ácida gástrica basal ni la inducida por pentagastrina.
- De igual forma, y con base en su carencia relativa de propiedades antagonistas de la dopamina, muy rara vez afecta los niveles plasmáticos de prolactina.

- Carece de efectos sobre la función psicomotriz, presión sanguínea, frecuencia respiratoria, temperatura, peso corporal o efectos antihemostáticos. El comienzo de la acción farmacológica de este fármaco se reproduce, aproximadamente, de 30 a 60 minutos después de la administración oral.
- Es rápida y completamente absorbida. Los niveles plasmáticos máximos se alcanzan de 1 a 2 horas, la vida media de eliminación es de 10 horas.
- Es extensamente metabolizado por N-dealquilación oxidativa e hidroxilación aromática. La excreción exclusivamente de metabolitos es casi igual en orina y heces. La excreción en leche materna es limitada.
- La biodisponibilidad absoluta del fármaco administrado por vía oral es de aproximadamente de 40 %. Los niveles plasmáticos aumentan proporcionalmente con las dosis orales de 5 a 20 mg. A niveles plasmáticos estables los niveles matutinos predosis y los de en la noche fluctúan entre 10 a 20 mcg/mL y 30 a 60 mcg/mL para 5 mg de principio activo 3 veces al día y de 20 a 40 mcg/mL y de 50 a 100 mcg/mL para 10 mg 3 veces al día. La farmacocinética y los niveles plasmáticos estables no están relacionados con la duración del tratamiento. El tratamiento concomitante con cimetidina aumenta levemente la biodisponibilidad oral del fármaco.

- Se une extensamente a las proteínas plasmáticas (97.5 %). (24)
- El activo es metabolizado principalmente vía el citocromo por la enzima P 450 3A4.
El principal metabolito en plasma, heces y orina se forma por N-dealquilación. (23)

2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Debido a los problemas que presenta el País en cuanto a buenos hábitos alimenticios e higiénicos y que la población presenta casos de estreñimiento, siendo los niños la clase más vulnerable. El problema puede tratarse con eficacia mediante fibra dietética, líquidos, ejercicio; además de contar con fármacos que pueden alterar el flujo activo de solutos y agua, y agentes que pueden producir evacuación del intestino cuando así se requiera.

Siendo la finalidad de la terapéutica del estreñimiento incrementar el contenido de agua de las heces (es decir, ablandarlas) y propiciar la motilidad intestinal.

También ciertas alteraciones gastroesofágicas por reflujo como es el caso de la esofagitis trae como consecuencia en los lactantes, regurgitaciones o vómitos crónicos y excesivos. Por otro lado una pseudoobstrucción intestinal, asociada con alteraciones de la motilidad traerá como consecuencia un peristaltismo propulsivo insuficiente y éxtasis del contenido gástrico e intestinal, presentándose una autoinfección.

Si consideramos que el cuerpo humano es un todo integrado, cualquier alteración en una zona específica será razón suficiente para que se afecten en menor o mayor grado todas las demás partes del cuerpo, entonces un aparato gastroesofágico cuyos órganos accesorios no funcionen adecuadamente afectarán la distensión abdominal, así como la motilidad intestinal obteniéndose un cuadro patológico más severo; y tomando en cuenta que en México la tasa de morbilidad y mortalidad por esta enfermedad es significativa, sera necesario administrar un fármaco que disminuya este padecimiento.

Es por ello de la importancia de diseñar una formulación en presentación de suspensión, con un fármaco que tenga como ventaja coordinar la motilidad a lo largo del tubo digestivo reflejando su efecto en la restauración de la motilidad propulsiva colónica y una frecuencia del peristaltismo de todos los segmentos del aparato gastrointestinal.

Además de que sea eficaz en el tratamiento de los trastornos de hipomotilidad gástrica, que favorezca el vaciamiento gástrico, incremente el tono del esfínter esofágico inferior y estimule el peristaltismo esofágico. Y que sea útil para tratar el estreñimiento idiopático crónico y la hipomotilidad del colon.

3. OBJETIVOS

OBJETIVO GENERAL:

Diseñar una formulación para una suspensión con actividad peristáltica, la cual será estable física, química, fisicoquímica y biológicamente, y que satisfaga las normas de calidad.

OBJETIVOS PARTICULARES:

- Evaluar la caracterización del principio activo.
- Establecer los excipientes compatibles con el principio activo mediante un estudio de preformulación y a partir de los resultados de este desarrollar un estudio de formulación.
- Establecer la compatibilidad entre principio activo-material de empaque primario.
- Validar el método analítico como método rutinario de control de calidad para cuantificar al principio activo.
- Someter la fórmula seleccionada a un estudio de estabilidad acelerada en frascos de polipropileno y tapa de propileno como material de envase primario.

4. HIPÓTESIS

A través de un estudio de preformulación y formulación se podrá obtener una formulación fisicoquímica y biológicamente estable de una suspensión oral con actividad peristáltica y que cumpla además con las especificaciones establecidas para esta forma farmacéutica.

5. METODOLOGÍA

5.1 MATERIAL

Equipos:

- Estufas de estabilidad (40 y 70°C) marca Blue M.
- Estufa Thelco
- Cámara climática Hotpack
- R.O-Tap
- Refrigerador Kelvinator
- Lámpara de luz UV
- Caframo
- Parrilla de agitación y calentamiento marca Fisher Scientific
- Parrilla de calentamiento Thermolyne

Instrumentos

- Balanza analítica Sartorius
- Balanza semianalítica Mettler BB240
- Fisher-Johns, Fisher Scientific Company
- Cronómetro Hanhart
- Balanza granataria de un platino marca Ohaus
- Potenciómetro marca Corning
- Viscosímetro Brookfield RVT
- Cromatógrafo de líquidos marca Hewlett Packard Ultra VGA 1280.
- Karl Fisher Mettler DL18.
- Espectrofotómetro UV/VIS de arreglo de diodos Hewlett Packard Modelo 8452.

Material

- Frascos viales transparentes de 10 mL.
- Microjeringa de 1 mL (Hamilton)
- Cámara de elución
- Pesafiltros
- Crisoles de platino y porcelana
- Vasos de precipitados de 50, 100 y 250 mL (marca Pyrex).
- Pipetas volumétricas de 1, 2, 5 y 10 mL (marca Pyrex).
- Pipetas graduadas de 1, 5 y 10 mL. (marca Pyrex).
- Probeta de 100 mL (marca Pyrex)
- Tamices FIICSA No. 20, 24, 60, 80, 100, 150 y 200
- Embudo metálico
- Matraces volumétricos 50, 100 y 200 mL (marca Pyrex).
- Matraces Erlenmeyer de 125, 250 y 500 mL (marca Pyrex)
- Espátula de acero inoxidable
- Placas de silica gel 60 F254, Merck
- Placas de celulosa F, Merck.
- Soporte universal
- Vernier Mitutoyo
- Papel milimétrico
- Papel filtro Whatman No. 5
- Vasos de acero inoxidable
- Barras de agitación

Reactivos

- Ácido perclórico 0.1 M.
- Ácido clorhídrico
- Peróxido de hidrógeno
- Hidróxido de sodio
- Acetato de amonio
- Nitrato de circonilo
- Fosfato de sodio monobásico monohidratado y dibásico anhidro
- Tolueno
- Metanol
- Cloroformo
- Ácido acético glacial
- Dimetilformamida
- Dietilamina
- Cloruro de metileno
- Agua desmineralizada
- Metanol grado HPLC
- Agua grado HPLC
- Acetonitrilo grado HPLC

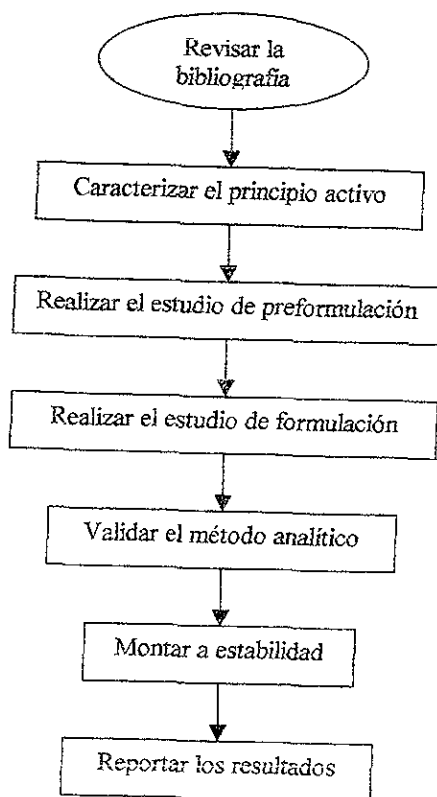
Materias Primas (excipientes)

- Celulosa microcristalina/carboximetilcelulosa sódica (CMC/CMCNa , RC-591)
- Hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC)
- Carboximetilcelulosa sódica
- Goma de xantana
- Polisorbato 20
- Azúcar refinada
- Solución al 70% de Sorbitol
- Manitol
- Metilparabeno (nipagin)
- Propilparabeno (nipasol)
- Citrato de sodio
- Propilenglicol
- Color rojo FD&C No. 40
- Rojo No. 40
- Rojo No. 6
- Color naranja
- Sabor cereza, tutifruiti y frutas frescas

5.2 PROCEDIMIENTO

La metodología general a seguir durante el desarrollo de este trabajo se muestra en el siguiente diagrama de flujo.

DIAGRAMA DE FLUJO



A. CARACTERIZACIÓN DEL PRINCIPIO ACTIVO.

Efectuar la caracterización del principio activo siguiendo la *European Pharmacopoeia* 3rd edition, 1998.

Las pruebas a efectuar son las que se muestran en la siguiente tabla.

Tabla III. Parámetros a determinar para el análisis del principio activo (cisaprida).

DETERMINACIÓN	ESPECIFICACIÓN
DESCRIPCIÓN	Polvo blanco o casi blanco.
SOLUBILIDAD	Prácticamente insoluble en agua, libremente soluble en dimetilformamida, soluble en cloruro de metileno, escasamente soluble en metanol.
PUNTO DE FUSIÓN	109-110°C
ENSAYOS DE IDENTIDAD	a) I.R.: El espectro de absorción de la región infrarroja es similar al de la Sref del principio activo. b) La solución de prueba es amarilla y el blanco es rojo.
ROTACIÓN ÓPTICA	El ángulo de rotación óptica es de -0.05° a $+0.05^\circ$
SUSTANCIAS RELACIONADAS	CCF: La muestra debe presentar un Rf similar en color e intensidad al Rf de la sustancia de referencia.
RESIDUO DE IGNICIÓN	No más del 0.1%.
CONTENIDO DE AGUA	3.4% a 4.0%
METALES PESADOS	No más de 20 ppm.
VALORACIÓN	No menos del 99.0% y no más del 101.0% del principio activo, calculado con referencia a la sustancia seca.

Nota: Ver anexo I (página 103).

B. ESTUDIO DE PREFORMULACIÓN.

1. Propiedades organolépticas.

Realizar una solución del principio activo al 4 % p/v, emplear como disolvente agua dismineralizada, reportar su apariencia, color, olor y sabor para esta última determinación probar la solución.

2. Distribución del tamaño de partícula.

Emplear el método de tamices y el equipo Rotap, pesar por separado cada tamiz y la base, registrar los pesos. Colocar las mallas en el siguiente orden: base, 200, 150, 100, 80, 60 y tapa. Después colocar 20 g de la muestra del principio activo sobre la malla No. 60, accionar el equipo por 15 minutos. Una vez transcurrido el tiempo pesar individualmente los tamices y finalmente realizar los cálculos de % retenido por triplicado de acuerdo a la siguiente ecuación:

$$\% \text{ RETENIDO} = [(P_f - P_i) / m] \cdot 100 \quad (\text{ec. 3})$$

Donde:

P_f = Peso final individual de cada tamiz

P_i = Peso inicial individual de cada tamiz

m = Cantidad de muestra empleada (equivale al 100% de la masa)

3. Estabilidad del Principio activo.

En frascos viales transparentes de 10 mL colocar 100 mg del principio activo y someter a temperatura ambiente/luz, temperatura ambiente/5 mL de agua desmineralizada/luz y temperatura de 65 °C durante un mes.

Evaluar la degradación por observación visual y por cromatografía de capa fina (CCF), cada tres días, comparar la muestra con un estándar del principio activo preparado en el momento de la prueba, emplear sílica gel como fase estacionaria y clorofomo-metanol-tolueno-ácido acético (18:9:18:0.3) como fase móvil.

4. Degradación del Principio Activo.

Colocar en frascos viales transparentes 100 mg del principio activo, adicionar a cada frasco 5 mL de hidróxido de sodio 2 N, ácido clorhídrico 2 N, agua desmineralizada y peróxido de hidrógeno al 35%. Colocar los tres primeros a 65°C y el último a 30°C. Someterlos a estas condiciones durante 30 días. Evaluar por observación visual y por CCF cada tres días, comparar la muestra con una sustancia de referencia del principio activo recientemente preparada, emplear sílica gel como fase estacionaria y clorofomo-metanol-tolueno-ácido acético (18:9:18:0.3) como fase móvil.

5. Compatibilidad con excipientes.

En frascos viales de vidrio transparentes colocar el principio activo con el excipiente a utilizar en una proporción 1:1 por duplicado, homogeneizar cada mezcla en seco y en solución (adición de 5 mL de agua desmineralizada). Someter todos los frascos a 65°C por 30 días. Los excipientes a emplear son:

Agentes suspensores

- Celulosa microcristalina/carboximetilcelulosa sódica
- Carboximetilcelulosa
- Hidroxipropilmetilcelulosa
- Goma de xantana

Agentes humectantes

- Propilenglicol
- Tween 20

Agentes edulcorantes

- Azúcar
- Sorbitol
- Manitol

Agentes conservadores

- Metilparabeno
- Propilparabeno
- Citrato de sodio

Saborizantes

- Cereza
- Tutifruiti
- Frutas frescas

Colorantes

- Rojo No. 40
- Rojo FD&C No. 40
- Rojo No. 6.
- Naranja

Evaluar cada mezcla por:

- a) Cromatografía de capa fina (CCF), emplear sílica gel como fase estacionaria y clorofomo-metanol-tolueno-ácido acético (18:9:18:0.3) como fase móvil; al principio cada tercer día y después cada 5 días durante un total de 30 días.

- b) Observación visual de las mezclas, al inicio cada tercer día y posteriormente cada 5 días durante un período de 30 días.

- c) Y reportar cualquier cambio físico y/o químico aparecido en las muestras.

C. ESTUDIO DE FORMULACIÓN.

De acuerdo a los resultados que se obtengan durante el estudio de preformulación proceder a seleccionar el agente suspensor, humectante, edulcorante y saborizante. Al realizar varios ensayos de formulaciones a una concentración de 1 mg del principio activo p/mL obtener 3 posibles fórmulas, someterlas a ciclado térmico de 24 por 24 horas a 5°C – 37°C por un período de 30 días. Evaluar diariamente por observación visual y por CCF (de la misma forma que en la preformulación) y las pruebas de volumen de sedimentación (a las 24 hrs y a los 2, 5, 8, 15 y 30 días), pH y viscosidad de cada una de ellas. Seleccionar así la fórmula más estable para la fabricación de tres lotes piloto para realizar el estudio de estabilidad acelerada.

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

1. Dispersar en agua los agentes suspensores a temperatura ambiente.
2. Disolver los conservadores, saborizante, colorante y agente edulcorante a una temperatura entre 60-70°C.
3. Humectar el principio activo.
4. Adicionar la mezcla obtenida en el paso 2 a la mezcla del paso 1 (agitando constantemente).
5. Adicionar al paso anterior la mezcla del paso 3, suspender el calentamiento y mantener la agitación hasta obtener una mezcla homogénea.

Acondicionar la suspensión obtenida en frascos de polipropileno y tapa de polietileno provista de liner.

D. VALIDACIÓN DEL MÉTODO ANALÍTICO.

A. Procedimiento.

Preparación de referencia:

Pesar 10.4 mg de Sref de cisaprida, pasar a un matraz volumétrico de 50 mL, disolver con 4 mL de dimetilformamida, agregar 20 mL de metanol, sonicar por 5 minutos y llevar al aforo con metanol, pasar una alícuota de 5 mL de esta solución a un matraz de 50 mL, llevar al aforo con fase móvil y mezclar. Esta solución contiene 20 µg/mL de cisaprida.

Preparación de la muestra:

Pasar una alícuota de la muestra (suspensión), previamente agitada y libre de burbujas, equivalente a 10.4 mg de cisaprida, a un matraz volumétrico de 50 mL, adicionar 4 mL de dimetilformamida más 20 mL de metanol y sonicar por 5 minutos, llevar al aforo con metanol y mezclar. Transferir una alícuota de 5 mL de la solución anterior a un matraz de 50 mL, llevar al aforo con fase móvil y mezclar.

Condiciones del cromatógrafo de líquidos:

Detector de ultravioleta, longitud de onda a 276 nm, columna C₁₈ y una velocidad de flujo de 1 mL/minuto.

Generalidades:

Una vez ajustados los parámetros de operación, inyectar al cromatógrafo por separado, volúmenes iguales (20 μ l) de la preparación de referencia y de la muestra, obtener sus correspondientes cromatogramas y programar el instrumento para obtener las áreas bajo los picos y el por ciento de principio activo.

B. Parámetros a evaluar.

1. Sistema

A. Linealidad

B. Precisión

2. Método

A. Linealidad

B. Exactitud y repetibilidad al 100%

C. Precisión (reproducibilidad)

C. Especificidad

1. Sistema

A. Linealidad

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

Pesar el equivalente a 25 mg de Cisaprida Sref y transferir a un matraz volumétrico de 100 mL, agregar 8 mL de dimetilformamida más 40 mL de metanol, sonicar durante 15 minutos y aforar con metanol. (Solución patrón con 250 $\mu\text{g/mL}$). Tomar el volumen de alícuota de acuerdo con la siguiente tabla y llevar a 50 mL con fase móvil.

Tabla IV. Niveles empleados para la linealidad del sistema.

Nivel %	Vol. alícuota mL	Concentración $\mu\text{g/mL}$	No. replicas
50	2	10	3
75	3	15	3
100	4	20	6
125	5	25	3
150	6	30	3

Leer todas las muestras a una velocidad de flujo de 1 mL/minuto a 276 nm y registrar los resultados.

B. Precisión

A partir de la linealidad del sistema tomar los resultados obtenidos con el nivel al 100 %

2. Método

A. Linealidad

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

En matraces volumétricos de 100 mL, para cada vez adicionar la cantidad especificada de cisaprida de acuerdo a la siguiente tabla:

Tabla V. Niveles empleados para la linealidad del método.

Nivel %	mg adicionados	Concentración $\mu\text{g/mL}$	No. replicas
0	0	0	6
60	12	12	6
80	16	16	6
90	18	18	6
100	20	20	6
110	22	22	6
120	24	24	6

Adicionar 10 mL de placebo a cada matraz , 8 mL de dimetilformamida más 40 mL de metanol, sonicar por 5 minutos y llevar al aforo con metanol.

De la solución anterior tomar una alícuota de 5 mL y llevar al aforo en un matraz de 50 mL con fase móvil.

Proceder siguiendo las condiciones de cromatografía de líquidos citadas anteriormente.

Realizar de ser posible, el análisis al azar y calcular los mg recuperados.

B. Exactitud y repetibilidad al 100 %

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

C. Precisión (reproducibilidad)

Realizar el análisis siguiendo el procedimiento general para preparar la solución de referencia y de la muestra, con 2 analistas, en dos días diferentes, por triplicado. Calcular los por cientos recuperados. Calcular el C.V. y realizar el análisis de varianza.

D. Especificidad

Determinar el % de respuesta de un placebo contra la sustancia de referencia. Esto se puede realizar de la linealidad del método, tomando los resultados de la respuesta al 0 % de 6 replicas involucrando solo el 100 % de placebo y evaluando su interferencia.

E. ESTABILIDAD ACELERADA.

Efectuar conforme a la Norma Oficial Mexicana 073, de la siguiente manera: (10)

1. Fabricar tres lotes piloto de la formulación obtenida.
2. Acondicionar la suspensión en el material de envase primario.
3. Evaluar los tres lotes durante 3 meses, al someterse a las siguientes condiciones:

A. Temperatura ambiente.

B. 5°C

C. 30°C

4. Muestrear cada mes y realizar las siguientes pruebas:

A. Apariencia.

B. Resuspendibilidad.

C. pH.

D. Viscosidad.

E. Valoración.

F. Límites microbianos.

G. Eficacia y/o cuantificación de conservadores.

6. RESULTADOS

A. ANÁLISIS DE MATERIA PRIMA.

En la tabla VI se muestra en forma resumida los resultados del análisis efectuado al principio activo (materia prima).

Tabla VI. Resultados del análisis del principio activo (materia prima).

DETERMINACIÓN	ESPECIFICACIÓN	RESULTADO
DESCRIPCIÓN	Polvo blanco o casi blanco.	Cumple
SOLUBILIDAD	Prácticamente insoluble en agua, libremente soluble en dimetilformamida, soluble en cloruro de metileno, escasamente soluble en metanol.	Cumple
PUNTO DE FUSIÓN	109-110°C	109.8°C
ENSAYOS DE IDENTIDAD	a) I.R.: El espectro de absorción de la región infrarroja es similar al de la Sref del principio activo.	Cumple
	b) La solución de prueba es amarilla y el blanco es rojo.	Cumple
ROTACIÓN ÓPTICA	El ángulo de rotación óptica es de -0.05° a $+0.05^\circ$	El ángulo es de 0.005°
SUSTANCIAS RELACIONADAS	CCF: La muestra debe presentar un Rf similar en color e intensidad al Rf de la sustancia de referencia.	Cumple
RESIDUO DE IGNICIÓN	No más del 0.1%.	0.029%
CONTENIDO DE AGUA	3.4% a 4.0%	3.97%
METALES PESADOS	No más de 20 ppm.	Menor de 20 ppm.
VALORACIÓN	No menos del 99.0% y no más del 101.0% del principio activo, calculado con referencia a la sustancia seca.	99.91%

B. PREFORMULACIÓN.

a. Propiedades organolépticas.

Los resultados obtenidos de una solución del principio activo al 4% (p/v) se observan en la tabla VII.

Tabla VII. Propiedades organolépticas del principio activo en solución al 4% p/v.

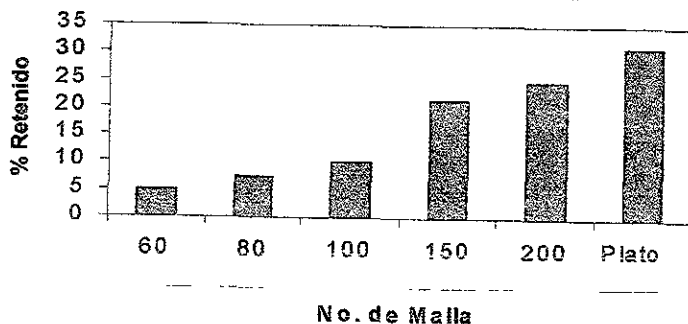
PRUEBA	RESULTADO
Apariencia	Una porción pequeña del principio activo permanece sobre la superficie y la mayor parte se sedimenta en el fondo.
Color	Solución blanca opaca.
Olor	Inodora.
Sabor	Insabora

b. Distribución del tamaño de partícula.

Tabla VIII. Distribución del tamaño de partícula del principio activo (materia prima).

No. Malla	Apertura de malla μm	Gramos de principio activo retenidos	% Retenido
60	250	1.0	5.0
80	180	1.5	7.5
100	150	2.0	10.0
150	106	4.3	21.5
200	75	5.0	25.0
Base		6.2	31.0

Figura 6. Distribución del tamaño de partícula del principio activo.



c. Estabilidad y Degradación del Principio Activo.

Tabla IX. Estabilidad y degradación del principio activo en frascos viales transparentes después de un mes bajo estas condiciones (0 = sin cambio, Rf STD = 0.61).

CONDICIÓN	EVALUACIÓN		
	FÍSICA	QUÍMICA	Rf
Luz a temperatura ambiente.	Sin cambio	0	0.60
Luz / H ₂ O / Temperatura ambiente.	Sin cambio	0	0.60
65°C (Polvo).	Sin cambio	0	0.62
65°C / H ₂ O.	Sin cambio	0	0.61
NaOH 2N a 65°C.	Cambio de coloración de una solución transparente (inicio) a una solución amarilla tenue (al término del estudio).	0	0.61
HCl 2N a 65°C.	Cambio de coloración de una solución transparente (inicio) a un sólido amarillento y duro (al término del estudio).	0	0.62
H ₂ O ₂ / 30°C.	Sin cambio	0	0.60

d. Compatibilidad Principio Activo-Excipiente.

A continuación se presentan las interacciones sufridas en las mezclas de principio activo-excipiente (ver las tablas X y XI).

➤ Compatibilidad con agentes suspensoros.

La apariencia inicial de las mezclas al comienzo del estudio de compatibilidad fue homogénea de color blanco.

Tabla X. Interacción del principio activo con agentes suspensoros en polvo y solución a 65°C por 30 días en frascos viales transparentes.

MEZCLA	DEGRADACIÓN			
	POLVO		SOLUCIÓN	
	Visual	CCF	Visual	CCF
Suspensor 1	0	0	0	0
Suspensor 2	0	0	0	0
Suspensor 3	1 y am	1	1, cf y *	1 y cf
Suspensor 4	1 y cf	1	1 y amo	0

(0 = sin cambio, 1 = con cambio, cf= café; am = amarillo claro, amo = amarillo oscuro y * = presencia de cristales).

➤ Compatibilidad con agentes humectantes.

Tabla XI. Interacción del principio activo con humectantes en polvo y solución a 65°C por 30 días en frascos viales transparentes.

MEZCLA	DEGRADACIÓN			
	POLVO		SOLUCIÓN	
	Visual	CCF	Visual	CCF
Humectante 1	0	0	0	0
Humectante 2	0	0	0	0

(0 = sin cambio)

➤ Compatibilidad con agentes edulcorantes.

Tabla XII. Interacción del principio activo con edulcorantes en polvo y solución a 65°C por 30 días en frascos viales transparentes.

MEZCLA	DEGRADACIÓN			
	POLVO		SOLUCIÓN	
	Visual	CCF	Visual	CCF
Edulcorante1	0	0	0	0
Edulcorante2	0	0	0	0
Edulcorante3	0	0	1 y cf	0

(0 = sin cambio, 1 = con cambio, cf = café)

➤ Compatibilidad con agentes conservadores.

Tabla XIII. Interacción del principio activo con agentes conservadores en polvo y solución a 65°C por 30 días en frascos viales transparentes.

MEZCLA	DEGRADACIÓN			
	POLVO		SOLUCIÓN	
	Visual	CCF	Visual	CCF
Conservador1	0	0	0	0
Conservador2	0	0	0	0
Conservador3	0	0	1 y cm	0

(0 = sin cambio, 1 = con cambio, cm = crema)

➤ Compatibilidad con saborizantes.

Tabla XIV. Interacción del principio activo con saborizantes en polvo y solución a 65°C por 30 días en frascos viales transparentes.

MEZCLA	DEGRADACIÓN			
	POLVO		SOLUCIÓN	
	Visual	CCF	Visual	CCF
Saborizante1	0	0	0	0
Saborizante2	0	0	1 y cf	1
Saborizante3	0	0	0	0

(0 = sin cambio, 1 = con cambio, cf = café)

➤ Compatibilidad con colorantes.

Tabla XV. Interacción del principio activo con colorantes en polvo y solución a 65°C por 30 días en frascos viales transparentes.

MEZCLA	DEGRADACIÓN			
	POLVO		SOLUCIÓN	
	Visual	CCF	Visual	CCF
Colorante1	0	0	0 y *	0
Colorante2	0	0	0	0
Colorante3	0	0	1	0
Colorante4	0	0	0	0

(0 = sin cambio, 1 = con cambio y * = presencia de cristales)

C. FORMULACIÓN.

➤ Humectación.

Debido a que los dos agentes humectantes resultaron ser compatibles química y físicamente con el principio activo, se evaluaron a diferentes concentraciones, las cuales se presentan a continuación.

Tabla XVI. Tiempo y grado de humectación del principio activo.

Principio activo-Humectante1.	Principio activo-Humectante2.	Tiempo min.	Grado de Humectación.
4g + 1.5g	4g + 0.15 g	60	Ninguno
4g + 2.5g	4g + 0.25 g	35	Incompleto
4g + 5.0g	4g + 0.50 g	6.5	Completo
4g + 7.5g	4g + 0.75 g	5.0	Completo
4g + 10.0g	4g + 1.00 g	2.5	Completo

➤ Selección de sabor y concentración.

Se realizaron pruebas sensoriales con los tres sabores y los dos edulcorantes que fueron compatibles con el principio activo, los resultados obtenidos se muestran en las tablas XVII y XVIII.

Tabla XVII. Panel de selección de sabor y concentración con el edulcorante 1 al 0.2%.

Sabor	Concentración					
	0.05%	0.10%	0.15%	0.20%	0.25%	0.30%
1	A	A	MA	MA	A	A
2	PD	PD	D	D	PA	A
3	PD	PD	D	D	D	MD

(A = Agradable, MA = Muy agradable, PA = Poco agradable, D = Desagradable, PD = Poco desagradable y MD = Muy desagradable)

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

Sabor	Concentración					
	0.05%	0.10%	0.15%	0.20%	0.25%	0.30%
1	PA	PA	A	A	PA	PA
2	MD	MD	D	PA	PA	A
3	PD	PD	D	D	D	MD

(A = Agradable, MA = Muy agradable, PA = Poco agradable, D = Desagradable, PD = Poco desagradable y MD = Muy desagradable)

En la tabla XIX se muestran las 3 formulaciones elegidas para el estudio de ciclado térmico, en las tablas XX y XXI se presentan los resultados de los controles evaluados a las formulaciones que se sometieron a ciclaje térmico.

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

Tabla XIX. Formulaciones propuestas para la cisaprida-suspensión oral.

Materia Prima	Formulas (%)		
	I	II	III
Cisaprida	0.104	0.104	0.104
Agente Suspensor 1	1.200	1.500	1.800
Agente Suspensor 4	0.100	0.200	0.100
Agente Humectante 1	0.100	0.150	0.200
Agente Humectante 2	5.000	5.000	5.000
Agente Conservador 1	0.180	0.180	0.180
Agente Conservador 2	0.020	0.020	0.020
Agente Edulcorante 1	30.00	30.00	30.00
Saborizante 1	0.140	0.140	0.140
Colotante 2	0.002	0.002	0.002
Agua (c.b.p.)	100.0	100.0	100.0

Los resultados evaluados a las formulaciones de cisaprida-suspensión oral durante el ciclaje térmico se muestran en las tablas XX y XXI.

Tabla XX. Volumen de sedimentación de la cisaprida-suspensión oral.

Formulación	Cociente de sedimentación					
	24 hrs.	48 hrs.	5 días	8 días	15 días	30 días
I	1.00	1.00	1.00	1.00	0.99	0.97
II	0.90	0.80	0.70	0.59	0.50	0.50
III	0.99	0.86	0.72	0.63	0.60	0.60

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

Las pruebas realizadas y los resultados obtenidos de las 3 formulaciones seleccionadas y sometidas al estudio de ciclaje térmico se muestran en la tabla XXI.

Tabla XXI. Pruebas de apariencia, viscosidad, pH y CCF para las formulaciones sometidas a ciclado térmico.

Período de Análisis	Formulación	Apariencia	Viscosidad (cps)	pH	CCF
		Suspensión homogénea, de color rosa viscosa, con olor y sabor a cereza, que fluye libremente y libre de partículas extrañas.	Viscosímetro Brookfield RV, aguja No.2, 20 rpm, 60 seg.	5.5-6.5	La mancha de la muestra en el cromatograma debe corresponder a la de referencia.
Inicio	1	Cumple	453	6.32	Cumple
	2	Cumple	300	5.92	Cumple
	3	Cumple	420	6.15	Cumple
15 Días	1	Cumple	435	6.30	Cumple
	2	Cumple	282	5.89	Cumple
	3	Cumple	400	6.11	Cumple
30 Días	1	Cumple	418	6.30	Cumple
	2	Cumple	268	5.87	Cumple
	3	Cumple	380	6.08	Cumple

La formulación 1 mostró mejores propiedades físicas y químicas, siendo la que se propuso para someterla al estudio de estabilidad acelerada, esta se describe en la tabla XXII.

Tabla XXII. Formulación propuesta y sometida a estabilidad acelerada.

COMPONENTES	%
Cisaprida	0.104
Agente Suspensor 1	1.200
Agente Suspensor 4	0.100
Agente Humectante 1	0.100
Agente Humectante 2	5.000
Agente Conservador 1	0.180
Agente Conservador 2	0.020
Agente Edulcorante 1	30.00
Sabor 1	0.140
Colorante 2	0.002
Agua (c.b.p.)	100.0

A partir de esta formulación se procedió a la elaboración de tres lotes piloto, cada uno de ellos de 5.0 litros; envasados en frascos de polietileno de alta densidad de 60 mL con tapa rosca de polipropileno de color blanco con liner, sometiendo cada lote a: temperatura ambiente, 5°C y 30°C.

D. VALIDACIÓN DEL MÉTODO ANALÍTICO

TABLA XXIII. Resultados de la validación del método para cuantificar cisaprida en Suspensión.

Parámetro	Criterio	Resultado
Linealidad del sistema	$CV \leq 1.5\%$ $r \geq 0.99$ $r^2 \geq 0.98$	$CV = 0.387\%$ $r = 0.99998$ $r^2 = 0.99997$
Precisión del sistema	$CV \leq 1.5\%$	$CV = 0.591\%$
Linealidad del método	$r \geq 0.98$ $CV \leq 2.0\%$	$r^2 = 0.9988$ $CV = 1.74\%$
Exactitud y repetibilidad al 100 %	98 - 102 % de recobro. $CV \leq 2.0\%$	99.59 % de recobro. $CV = 1.29\%$
Precisión (reproducibilidad) del método	$CV \leq 2.0\%$	$CV = 1.30\%$
Especificidad del método	El método desarrollado es capaz de cuantificar la cisaprida sin que exista interferencia aún en presencia de otras sustancias.	Cumple

Nota: Los datos completos de la validación del método analítico, así como los cromatogramas correspondientes a la especificidad del método se encuentran en el anexo II y III respectivamente (página 107-112).

E. ESTABILIDAD

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

Tabla XXIV. Resultados iniciales para la cisaprida-suspensión oral.

DETERMINACIÓN/ESPECIFICACIÓN	Lote A	Lote B	Lote C
DESCRIPCIÓN Suspensión de color rosa, homogénea, viscosa con olor a cereza, que fluye libremente; libre de partículas extrañas, con ligera o nula sedimentación a las 24 horas de reposo.	Cumple	Cumple	Cumple
ENSAYOS DE IDENTIDAD A) La mancha principal obtenida en el cromatograma en la preparación de la muestra debe corresponder en tamaño, color y Rf a la mancha obtenida en el cromatograma con la preparación de la Sref. B) Los tiempos de retención en el cromatograma con la preparación de la muestra, deben corresponder a los tiempos de retención en el cromatograma con la preparación de la Sref.	Cumple Cumple	Cumple Cumple	Cumple Cumple
RESUSPENDIBILIDAD Suspensión de fácil resuspendibilidad.	Cumple	Cumple	Cumple
pH Entre 5.5 a 6.5.	6.09	6.10	6.07
VISCOSIDAD De 300 a 700 cps.	430	483	451
LÍMITES MICROBIANOS Mesofilos aeróbios (No más de 100 UFC/mL). Hongos y levaduras (No más de 10 UFC/mL). Microorganismos patógenos (Ausencia).	Menos de 100 UFC/mL. Menos de 10 UFC/mL. Ausente	Menos de 100 UFC/mL. Menos de 10 UFC/mL. Ausente	Menos de 100 UFC/mL. Menos de 10 UFC/mL. Ausente
EFFECTIVIDAD DE CONSERVADORES	Cumple	Cumple	Cumple
VALORACIÓN No menos del 90.0% y no más del 110.0% de la cantidad declarada del principio activo indicada en el marbete en base anhidra. (0.936 - 1.144 mg/mL de suspensión)	105.57 1.098	106.16 1.104	105.50 1.097

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

Tabla XXV. Cédula de estabilidad acelerada para la cisaprida-suspensión oral a temperatura ambiente (22-25°C).

DETERMINACIÓN/ ESPECIFICACIÓN	TIEMPO (MESES)								
	1 er. Mes			2 do. Mes			3 er. Mes		
	LOTE A	LOTE B	LOTE C	LOTE A	LOTE B	LOTE C	LOTE A	LOTE B	LOTE C
DESCRIPCIÓN									
Suspensión de color rosa, homogénea, viscosa con olor a cereza, que fluye libremente; libre de partículas extrañas, con ligera o nula sedimentación a las 24 horas de reposo.	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple
pH									
Entre 5.5 a 6.5.	5.87	5.88	5.88	5.87	5.87	5.85	5.85	5.86	5.85
VISCOSIDAD									
De 300 a 700 cps.	510	593	551	483	559	520	442	513	485
LÍMITES MICROBIANOS									
Mesófilos aeróbicos (No más de 100 UFC/mL).	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	Menos de 100 UFC/mL	Menos de 100 UFC/mL	Menos de 100 UFC/mL
Hongos y levaduras (No más de 10 UFC/mL).							Menos de 10 UFC/mL	Menos de 10 UFC/mL	Menos de 10 UFC/mL
Microorganismos patógenos (Ausencia).							Ausente	Ausente	Ausente
EFFECTIVIDAD DE CONSERVADORES									
DF	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	Cumple	Cumple	Cumple
VALORACIÓN									
No menos del 90.0% y no más del 110.0% de la cantidad declarada del principio activo indicada en el marbete en base anhidra.	104.09	104.82	104.47	104.02	104.32	103.61	102.81	102.95	102.71
(0.936 - 1.144 mg/mL de suspensión)	1.032	1.090	1.086	1.081	1.085	1.077	1.069	1.070	1.068

N/A = No aplica ya que sólo se realiza al inicio y a los tres meses.

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

Tabla XXVI. Cédula de estabilidad acelerada para la cisaprida-suspensión oral a 5°C.

DETERMINACIÓN / ESPECIFICACIÓN	TIEMPO (MESES)								
	1 er. Mes			2 do. Mes			3 er. Mes		
	LOTE A	LOTE B	LOTE C	LOTE A	LOTE B	LOTE C	LOTE A	LOTE B	LOTE C
DESCRIPCIÓN Suspensión de color rosa, homogénea, viscosa con olor a cereza, que fluye libremente; libre de partículas extrañas, con ligera o nula sedimentación a las 24 horas de reposo.	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple
pH Entre 5.5 a 6.5.	5.89	5.90	5.90	5.87	5.90	5.89	5.87	5.89	5.88
VISCOSIDAD De 300 a 700 cps.	573	628	602	556	607	580	530	582	549
LÍMITES MICROBIANOS Mesofilos aeróbicos (No más de 100 UFC/mL). Hongos y levaduras (No más de 10 UFC/mL). Microorganismos patógenos (Ausencia).	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	Menos de 100 UFC/mL	Menos de 100 UFC/mL	Menos de 100 UFC/mL
EFFECTIVIDAD DE CONSERVADORES	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	Menos de 10 UFC/mL Ausente	Menos de 10 UFC/mL Ausente	Menos de 10 UFC/mL Ausente
VALORACIÓN No menos del 90.0% y no más del 110.0% de la cantidad declarada del principio activo indicada en el rótulo en base anhidra. (0.936 - 1.144 mg/mL de suspensión).	104.62	104.86	104.74	103.58	104.22	103.22	102.71	103.57	102.01
	1.088	1.090	1.089	1.077	1.083	1.073	1.068	1.077	1.061

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

Tabla XXVII. Cédula de estabilidad acelerada para la cisaprida-suspensión oral a 30°C.

DETERMINACIÓN / ESPECIFICACIÓN	TIEMPO (MESES)								
	1 er. Mes			2 do. Mes			3 er. Mes		
	LOTE A	LOTE B	LOTE C	LOTE A	LOTE B	LOTE C	LOTE A	LOTE B	LOTE C
DESCRIPCIÓN Suspensión de color rosa, homogénea, viscosa con olor a cereza, que fluye libremente; libre de partículas extrañas, con ligera o nula sedimentación a las 24 horas de reposo.	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple
pH Entre 5.5 a 6.5.	5.85	5.86	5.85	5.85	5.85	5.83	5.80	5.80	5.80
VISCOSIDAD De 300 a 700 cps.	513	593	546	451	510	472	353	404	376
LIMITES MICROBIANOS Mesofilos aeróbicos (No más de 100 UFC/mL). Hongos y levaduras (No más de 10 UFC/mL). Microorganismos patógenos (Ausencia).	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	Menos de 100 UFC/mL	Menos de 100 UFC/mL	Menos de 100 UFC/mL
							Menos de 10 UFC/mL	Menos de 10 UFC/mL	Menos de 10 UFC/mL
							Ausente	Ausente	Ausente
EFFECTIVIDAD DE CONSERVADORES	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	Cumple	Cumple	Cumple
VALORACIÓN No menos del 90.0% y no más del 110.0% de la cantidad declarada del principio activo indicada en el marbeto en base anhidra. (0.936 - 1.144 mg/mL de suspensión).	104.37	105.28	104.25	104.35	104.93	103.67	103.33	103.77	103.21
	1.085	1.095	1.084	1.085	1.091	1.078	1.074	1.079	1.073

TABLA XXVIII. Cédula de Estabilidad de acuerdo a la concentración de cisaprida-suspensión oral en porcentaje.

Tiempo	T = 5°C	T = Temp amb	T = 30°C
Inicial	X = 105.74 % $\sigma = 0.362$ C.V. = 0.342 %	X = 105.74 % $\sigma = 0.362$ C.V. = 0.342 %	X = 105.74 % $\sigma = 0.362$ C.V. = 0.342 %
1 ^{er} mes	X = 104.74 % $\sigma = 0.120$ C.V. = 0.114 %	X = 104.46 % $\sigma = 0.365$ C.V. = 0.349 %	X = 104.63 % $\sigma = 0.563$ C.V. = 0.538 %
2 ^{do} mes	X = 103.67 % $\sigma = 0.506$ C.V. = 0.488 %	X = 103.98 % $\sigma = 0.356$ C.V. = 0.342 %	X = 104.31 % $\sigma = 0.630$ C.V. = 0.604 %
3 ^{er} mes	X = 102.76 % $\sigma = 0.781$ C.V. = 0.760 %	X = 102.82 % $\sigma = 0.120$ C.V. = 0.117 %	X = 103.43 % $\sigma = 0.294$ C.V. = 0.285 %

Nota: Los datos son tomados del promedio de los tres lotes fabricados.

7. ANÁLISIS DE RESULTADOS

Durante el análisis de Cisaprida como materia prima se aseguró la identidad del principio activo por medio de las pruebas de IR, CCF y punto de fusión, ya que éstas fueron iguales a las de la sustancia de referencia. De la misma forma la valoración de la sustancia activa estuvo dentro del intervalo establecido y conjuntamente con las demás pruebas realizadas al principio activo se encontró dentro de los criterios de calidad marcados (ver tabla III), de manera que fue aprobada para emplearla en el estudio de preformulación y formulación, así como en la fabricación de la suspensión.

El principio activo mostró un considerable porcentaje de humedad (3.97%) mostrando un alto grado de aglomeración debido a la cantidad de agua presente en el polvo, hecho que se tomo en cuenta para el empleo de dos agentes humectantes que ayudaron, por un lado a la distribución homogénea de las partículas en el medio dispersante para evitar problemas de uniformidad de dosis cuando se elaboró la suspensión y por el otro, para favorecer a la viscosidad de la suspensión y disolver a los agentes conservadores. Así mismo, presentó un alto porcentaje en el tamaño de partícula de entre 75 y 106 μm (el 25.0 % del polvo quedo retenido en la malla No. 200 y el 31.0 % atravesó la malla No. 200; ver tabla VIII y figura 6). Por lo que el tamaño de partícula fue apropiado para la fabricación de la suspensión.

Por otra parte en la prueba de estabilidad y degradación del principio activo no se presentaron cambios químicos, los cuales se evaluaron cualitativamente por cromatografía de capa fina (CCF), donde en el cromatograma no se observó la presencia de manchas secundarias, los Rfs obtenidos para cada una de las diferentes condiciones fueron similares al valor obtenido de la sustancia de referencia (ver tabla IX).

Por otro lado en el estudio de compatibilidad del principio activo-excipiente se observaron interacciones físicas y químicas. En polvo con los agentes suspensores 3 y 4, y en solución con el edulcorante 3, agente conservador 3, saborizante 2, agentes suspensores 3 y 4; y con el colorante 1 se observó la formación de cristales. Por lo que estas mezclas fueron descartadas para los ensayos de formulación (ver tablas X – XV).

La humectabilidad se probó con los dos agentes humectantes, debido a que los dos fueron compatibles con el principio activo. De acuerdo a la prueba realizada a una concentración del 5.0g y 7.5g (humectante 1), y 0.5g y 0.75g (humectante 2) el principio activo presentó una humectación completa, por lo que se decidió emplear la primera concentración ya que entre ambas solo existió una diferencia de tiempo requerido para mojar el polvo de 1.5 minutos, además para ahorrar en costo se usó la cantidad mínima necesaria de ambos excipientes pero la necesaria para lograr una buena humectación (ver tabla XVI).

También se realizaron paneles de selección de sabor con los dos sabores compatibles y los dos agentes edulcorantes a concentraciones mínimas (empleando una prueba subjetiva sensorial y una concentración constante de los agentes edulcorantes) seleccionando así el sabor que más agrado (ver tablas XVII y XVIII).

Por lo tanto para la formulación de la suspensión se tomaron en cuenta todas las mezclas que resultaron ser compatibles con el principio activo, para ello se emplearon concentraciones recomendadas por la literatura para cada excipiente (25). Se realizaron varias formulaciones de las cuales solo se propusieron tres posibles formulaciones tentativas para someterlas a un ciclaje térmico, cada una de estas se evaluaron y con base a los resultados obtenidos se eligió la formulación que cumplió con los controles de calidad establecidos (apariencia, viscosidad, pH) y con un mejor volumen de sedimentación (aproximado a 1), siendo la propuesta uno la seleccionada (ver tablas XIX - XXI).

Ahora bien, en la validación del método analítico cabe mencionar que solo fue realizada como método rutinario de control de calidad por lo que es necesario posteriormente efectuarla como método indicativo de estabilidad para completar la validación del método analítico, ya que haría falta determinar los parámetros de límite de detección, límite de cuantificación, especificidad del método (indicativo de estabilidad), tolerancia del sistema y estabilidad de la muestra (ver tabla XXIII).

La fórmula 1, que fue la seleccionada se sometió a un estudio de estabilidad acelerada, fabricando así tres lotes piloto empleando como material de envase primario frascos blancos de polietileno de alta densidad con tapa rosca de polipropileno blanca con *liner*. Los resultados obtenidos de los parámetros evaluados demostraron inicialmente que la cisaprida-suspensión oral no cambia de aspecto físico, que presenta una variación de pH no significativa, así mismo el contenido de principio activo se encontró dentro de los límites establecidos.

Por otro lado se observó que hay cambios en la viscosidad de la suspensión a las diferentes condiciones sometidas pero no provocó modificaciones significativas en el volumen de sedimentación y resuspendibilidad de la suspensión; también los límites microbianos se encontraron dentro de las especificaciones (ver tablas XXIV – XXVII).

8. CONCLUSIONES

1. La cisaprida empleada al ser caracterizada se encontró dentro de las especificaciones marcadas por la Farmacopea Europea y cumplió con los límites de control de calidad establecidos por el laboratorio, por lo que se aprobó para la fabricación de la suspensión.
2. El principio activo resultó ser estable a la luz solar, temperatura ambiente y a 65°C en polvo y solución, además de no presentar degradación en medio ácido, alcalino y oxidativo.
3. Se encontraron excipientes adecuados, que son compatibles con el principio activo para ser empleados en suspensión.
4. Se efectuaron formulaciones tentativas con los excipientes que fueron compatibles, utilizando diferentes concentraciones de los componentes, sometiendo tres formulaciones a ciclaje térmico.
5. Se seleccionó la formulación número uno la cual presentó mejores propiedades físicas y químicas durante el ciclaje térmico.
6. La formulación número uno resultó física, química y microbiológicamente estable en el material de envase primario empleado bajo las diferentes condiciones sometidas asegurando así la eficacia y seguridad terapéutica.
7. La formulación desarrollada no presentó interacción con el material de empaque empleado.

9. REFERENCIAS

9.1 REFERENCIAS CITADAS

1. Roman F, Innovación y Desarrollo Farmacéutico, Asociación Farmacéutica Mexicana, México, 1990, pp. 43, 44, 64, 241-303.
2. Poole, JW, Preformulación, Manual de FMC, 1982.
3. “Desarrollo de Nuevos Productos”, Instituto mexicano de capacitación de la Industria Farmacéutica y Químico Farmacéutica, 1997.
4. Avendaño C, Introducción a la Química Farmacéutica, 3ª, Interamericana, España, 1996, pp 908-911.
5. Villafuerte, RL, Diseño de Medicamentos, COSNET-ENCB-IPN, 1984, pp 84-150.
6. Wells JI, Pharmaceutical Preformulation: The physicochemical properties of drug substances, John Wiley & Sons, New York, USA, 1988, pp. 13-17.
7. Monkhoose DC, Maderich A, “Whither compatibility testing”, Drug Development and Industrial Pharmacy, 1989, 15 (13), 2115-2189.
8. Rubinstein MH, Pharmaceutical technology drug stability, John Wiley & sons, Inglaterra, 1993, pp 113-131.
9. Macek T. Remington’s Pharmaceutical Science. 15th edition, Easton Pennsylvania.
10. Secretaría de Salud, “Norma Oficial Mexicana NOM 073-SSA1-1993, “Estabilidad de Medicamentos””, pp. 59-66.
11. Grim W, Stability testing of drug products, Wissenschaftliche Verlagsgesell Sachaft, Germany. 1987, pp 40-49, 209-225.

12. Liberman HA, Rieger M, Banker G, Pharmaceutical dosages forms disperse systems, Marcel Dekker inc. USA, vol. I, 1989, pp 231-260.
13. Lanchman L. Liberman H, Kaning J, The theory and practice of industrial pharmacy, 3ª, Lea & Fegiger, USA, 1986, pp 171-194, 479-500.
14. Liberman HA, Rieger M, Banker G, Pharmaceutical dosages forms disperse systems, Marcel Dekker inc. USA, vol. II, 1988, pp 13-47, 151-195.
15. Morris JM, "Development Pharmaceutics and Process Validation", Drug Development and Industrial Pharmacy, 1990:16(11), 1749-1759.
16. Montejo V. Tecnología Farmacéutica, texto para el Ingeniero farmacéutico, Editorial Acribia, España, 1981, pp 125-129.
17. Vademecum Farmacéutico. (Información Profesional Especializada). 7ª. ed Ed. Rezza Editores, S.A. de C.V. 1998. pp 1807-1808.
18. Habiil Rudolf Voigt. Tratado de Tecnología Farmacéutica. Ed. Acribia. Zaragoza (España) 1982. pp 404-411.
19. Bernard J, Idson PhD, "Suspensiones", Manual de FMC, 1982.
20. Reminton, Farmacía, 17ª, Medica Panamericana, México, 1990, pp. 439-445.
21. Martín A, Physical Pharmacy, 4ª, Lea & fegiger, USA, 1993, pp 370-388, 393-399, 477-487
22. European Pharmacopoeia. 3rd edition. 1998.
23. Physicians' Desk Reference. 53 Edition. Ed. Medical Economics. 1999.
24. Diccionario de Especialidades Farmacéuticas (Pi.Mi), 49ava edición. 1994.
25. "Hadbook of Pharmaceutical Excipients" American Pharmaceutical Association, 2ª, Great Britain, 1999 pp. 53,54, 78. 84-86, 204-206, 310-311, 411-413, 477-479.

26. Secretaría de Salud, "Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos", 6ª, 1994, pp 112, 184, 189, 208, 276.
27. Martindale, The Extrapharmacopeia, The pharmaceuticals press, London, 1989, pp 689-693.
28. Goodman & Gilman's, The pharmacological basis of therapeutics, 19ª, McGraw-Hill, USA, 1996, pp 1265-1273.
29. The Index Merck, 12ª, Merck Co. Inc. USA, 1996, pp 27.

9.2 REFERENCIAS CONSULTADAS

- 1.- Allen LV Jr, Erickson MA III. "Stability of alprazolam, chloroquine phosphate, cisapride, enalapril maleate, and hydralazine hydrochloride in extemporaneously compounded oral liquids." Am. J. Health-Syst. Pharm. 1998; 55: 1915-20.
- 2.- Nahata MC, Morosco RS, Hipple TF. "Stability of cisapride in a liquid dosage form at two temperatures." The Annals of Pharmacotherapy. 1995, 29: 125-6.
- 3.- Chandrashekhar TG, Smrita. "A stability-indicating HPTLC method for the simultaneous determination and assay of cisapride and related impurities in tablets". Journal of Planar Chromatography. 1996, 9: 138-41.

10. ANEXOS

Anexo I. Metodología para la caracterización del principio activo.

Caracterizar el principio activo siguiendo la European Pharmacopoeia 3rd edition (1998).

Las pruebas a efectuar y cuya especificación hay que cumplir son las siguientes:

▪ Descripción.

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

▪ Solubilidad.

Colocar aproximadamente 100 mg de la muestra en tubos de ensaye de 15 mL, adicionar poco a poco y con agitación continua, porciones de 0.5 mL de los siguientes disolventes:

- Agua
- Cloroformo
- Metanol
- Dimetilformamida
- Cloruro de metileno
- Tolueno

▪ Punto de fusión.

Colocar una pequeña cantidad del principio activo (materia prima) sobre un cubre objetos y cubrirla con otro y ajustarla al equipo de Fisher-Johns, comenzar a incrementar la temperatura a una velocidad lenta. Registrar el intervalo al que funde el principio activo. Repetir esta operación tres veces.

▪ Ensayo de Identidad.

Método cuantitativo. Espectrofotometría por IR.

Colocar por separado una pequeña cantidad (aproximadamente 10 mg) del principio activo (sustancia de referencia Sref) y también de la muestra, en un mortero adicionar una cantidad igual de KBr, triturar y mezclar. Transferir la muestra a la porta celda del instrumento, efectuar el barrido de IR de está, emplear como blanco KBr.

Método cualitativo.

Mezclar cerca de 5 mg de la muestra con 45 mg de óxido de magnesio y colocar a ignición en un crisol hasta obtener un residuo blanco. Enfriar y añadir 1 mL de agua grado reactivo (GR), 0.05 mL de solución de fenolftaleína GR y cerca de 1 mL de ácido clorhídrico diluido GR, esto con el fin de hacer menos colorida la solución. Filtrar y preparar una mezcla fresca de 0.1 mL de alizarin S solución reactivo (SR) y 0.1 mL de SR de nitrato de circolino, añadir 1.0 mL del filtrado. Agitar por 5 minutos y comparar el color de la solución con la de un blanco preparado de la misma manera.

La solución de prueba es amarilla y el blanco es rojo.

Nota: Para la solución S, disolver 0.2 g de Alizarin en cloruro de metileno GR y diluir a 200 mL con el mismo disolvente.

▪ Rotación óptica.

Tomar la lectura a la solución preparada en el método cualitativo de identidad en un refractómetro de Abbe.

▪ Sustancias Relacionadas.

Emplear el método de cromatografía en capa fina utilizando sílica gel como fase estacionaria y una mezcla de clorofomo-metanol-tolueno-ácido acético (18:9:18:0.3) como fase móvil. Aplicar separadamente 2 μ L de cada una de las soluciones recientemente preparadas en metanol conteniendo:

Solución 1: 2.5 % p/v del principio activo materia prima.

Solución 2 : 0.0125% p/v del principio activo sustancia de referencia.

Dejar correr la placa, retirar y dejarla secar bajo una corriente de aire, revelarla bajo luz ultravioleta a 254 nm. Dejar ascender el frente del disolvente 10 cm arriba de la línea de aplicación.

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

▪ Residuo de ignición

El contenido debe ser no mayor a 0.1 %, determinado en 1.0 g. (22)

▪ Contenido de agua

Debe ser entre 3.3 a 4.0 %. (22)

▪ Metales pesados

1.0 g debe cumplir con el límite de la prueba D para metales pesados (20 ppm). Preparar el estándar usando 2 mL de solución estándar de plomo (10 ppm Pb). (22)

▪ Valoración

Disolver 0.350 g de la muestra en 70 mL de una mezcla de 1 volumen de ácido acético glacial y 7 volúmenes de metil etil cetona y titular con ácido perclórico 0.1 M. Determinar el punto final potenciométricamente. Este mismo procedimiento se debe realizar por triplicado. (22)

Anexo II. Datos completos de la validación del método analítico.

Tabla XXIX. Linealidad del Sistema.

Nivel %	Concentración $\mu\text{g/mL}$	Replica No.	Respuesta Área	Promedio Y	Desv. STD. δ	C.V. %
50	10.0	1	415.1643	415.9284	1.0014	0.2407
		2	417.0621			
		3	415.5589			
75	15.0	1	631.3883	631.0517	0.8893	0.1409
		2	631.7237			
		3	630.0433			
100	20.0	1	839.9409	845.2687	4.9971	0.5911
		2	839.4839			
		3	850.8473			
		4	844.5976			
		5	850.8397			
		6	845.9031			
125	25.5	1	1064.1046	1065.8817	4.1740	0.3916
		2	1062.8903			
		3	1070.6503			
150	30.0	1	1286.7633	1281.3303	7.3209	0.5713
		2	1284.2227			
		3	1273.0051			

$b = -18.3613$
 $b_0 = -0.0216$

$m = 41.5222$
 $m_0 = 1.0216$

$r = 0.99998$
 $r^2 = 0.99997$

Conclusión: El sistema de medición es lineal y preciso ya que cumple con los criterios de aceptación.

Tabla XXX. Linealidad del Método.

Nivel %	Replica No.	Cantidad Adicionada mg	Cantidad Recuperada mg	% Recuperado	X	Y	δ	C.V. %
60	1	12.90	12.865	99.8185	12.63	12.71	0.543	4.27
	2	12.90	12.922	100.2581				
	3	13.00	13.219	101.7768				
	4	13.00	13.216	101.7529				
	5	12.00	12.065	100.6284				
	6	12.00	12.020	100.2561				
80	1	16.70	16.536	99.1068	16.80	16.70	0.234	1.40
	2	16.70	16.513	98.9668				
	3	17.10	16.996	99.4808				
	4	17.10	17.011	99.5669				
	5	16.60	16.586	100.0027				
	6	16.60	16.574	99.9277				
90	1	18.90	18.721	99.1381	18.73	18.48	0.277	1.50
	2	18.90	18.753	99.3098				
	3	18.70	18.117	96.9646				
	4	18.70	18.155	97.1696				
	5	18.60	18.580	99.9794				
	6	18.60	18.560	99.8697				
100	1	20.50	20.740	101.2971	20.43	20.55	0.262	1.27
	2	20.50	20.235	98.7918				
	3	20.20	20.762	102.8712				
	4	20.50	20.707	101.0995				
	5	20.50	20.203	98.6357				
	6	20.40	20.687	101.4951				
110	1	22.80	22.535	98.9239	22.90	22.58	0.156	0.69
	2	22.80	22.542	98.9556				
	3	22.90	22.776	99.5467				
	4	22.90	22.774	99.5339				
	5	23.00	22.455	97.7156				
	6	23.00	22.414	97.5358				
120	1	25.30	24.934	98.6368	24.76	24.53	0.322	1.31
	2	25.30	24.915	98.5632				
	3	24.70	24.477	99.1837				
	4	24.70	24.444	99.0471				
	5	24.30	24.194	99.6504				
	6	24.30	24.235	99.8180				

$m = 0.975$ $b = 0.364$ $r = 0.9994$ $r^2 = 0.9988$ $C.V. = 1.74\%$
 Conclusión: El método es lineal ya que cumple con los criterios de aceptación.

Tabla XXXI. Exactitud del Método (al 100%)

% Recuperado	X	δ	C.V.T
99.8185			
100.2581			
101.7768			
101.7529			
100.6284			
100.2561			
99.1068			
98.9668			
99.4808			
99.5669			
100.0027			
99.9277			
99.1381			
99.3098			
96.9646			
97.1696			
99.9794			
99.8697	99.590	1.285	1.29
101.2971			
98.7918			
102.8712			
101.0995			
98.6357			
101.4951			
98.9239			
98.9556			
99.5467			
99.5339			
97.7156			
97.5358			
98.6368			
98.5632			
99.1837			
99.0471			
99.6504			
99.8180			

Conclusión: El sistema de medición es exacto al 100% ya que cumple con los criterios de aceptación.

Tabla XXXII. Precisión (reproducibilidad) del Método.

Resultados dados en % Recuperado

	Analista 1	Analista 2
Día 1	103.057 103.182 103.084	102.242 99.129 102.036
Día 2	103.670 102.350 104.272	103.451 103.972 103.062

$$\bar{X} = 102.792 \%$$

$$s = 1.336$$

$$C.V. = 1.30 \%$$

Tabla XXXIII. Análisis de Varianza

Fuente de variación	Grados de libertad	Suma de cuadrados	Media de Cuadrados	F _{Calculada}	F _{Tablas}
Analista	1	2.73	2.7303	0.6421	18.51
Día/Analista	2	8.50	4.2519	4.0395	4.46
Error	8	8.42	1.0526	-----	-----

Conclusión: El analista no presenta efecto sobre la valoración, no existe efecto de los días para un analista en la valoración.

Tabla XXXIV. Especificidad del Método.

Replica No.	Respuesta Área
1	0
2	0
3	0
4	0
5	0
6	0

$$\bar{X} = 0$$

$$\delta = 0$$

Conclusión: El método es específico ya que cumple con los criterios de aceptación.

Anexo III. Cromatogramas correspondientes a la especificidad del método.

En la figura 7 de la página siguiente se encuentran tres cromatogramas:

- a. Corresponde a la corrida de un estándar de cisaprida.
- b. Corresponde a la corrida de un placebo (suspensión oral).
- c. Corresponde a la corrida de un placebo cargado con cisaprida (suspensión oral).

