

**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO**

**FACULTAD DE QUIMICA**

**DISEÑO DE UNA FORMULACION DE SULFATO DE GENTAMICINA EN SOLUCION INYECTABLE**

**T E S I S**  
**QUE PARA OBTENER EL TITULO DE**  
**QUIMICO FARMACEUTICO BILOGO**  
**P R E S E N T A**  
**FRAUSTO CAMPOS CASIMIRO**

**MEXICO, D. F.**

**2002**



**EXAMENES PROFESIONALES**  
**FACULTAD DE QUIMICA**



Universidad Nacional  
Autónoma de México



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

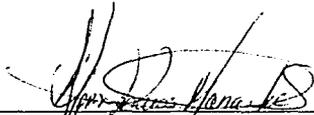
Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

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

**JURADO ASIGNADO:**

Presidente: Prof. GABRIEL RENÉ GUZMÁN MARTÍNEZ.  
Vocal Prof. MARÍA DEL SOCORRO ALPIZAR RAMOS.  
Secretario Prof. PEDRO SALVADOR VALADEZ ESLAVA.  
1 er Suplente Prof. ANA INGRID KELLER WURTZ.  
2do Suplente Prof. ERNESTINA HERNÁNDEZ GARCÍA.

Sitio donde se desarrollo el tema: Productos MAVI S .A. de C.V.



MARÍA DEL SOCORRO ALPIZAR RAMOS.  
Asesor del tema.



MARÍA ESTHER HERNÁNDEZ JIMÉNEZ.  
Supervisor técnico.



CASIMIRO FRAUSTO CAMPOS.  
Sustentante.

*DEDICATORIA*

*A mis padres José Franso y Ma. Del Refugio Campos por su confianza y orientación en la vida.*

*A mis hermanos María del Rosario, Javier, María del Socorro, Juan Ramón, Leticia y Alberto, por su compañía y apoyo incondicional.*

*A G R A D E C I M I E N T O S*

*A Dios por haberme dado una familia que me ha apoyado en todo momento.*

*A María del Rocío García por su compañía y amor.*

† *J. Angel Segura, donde quiera que estés, gracias por tu orientación.*

*A la Familia Zavala Sr. Herminio, Pra. Juanita , Alfredo, Yolanda, Angeles, Herminio, Armando y José Juan, gracias por su comprensión y gran ayuda en los momentos difíciles.*

*A María Esther Hernández por la oportunidad y apoyo para realizar este trabajo.*

*A la prof. María del Socorro Alpizar por sus consejos y amistad.*

*A los profesores Pedro Salvador Valdez y Gabriel René Guzmán por su participación en la revisión de este trabajo.*

DISEÑO DE UNA FORMULACIÓN DE SULFATO DE GENTAMICINA EN SOLUCIÓN  
INYECTABLE

---

**CONTENIDO**

	Página
1.INTRODUCCIÓN	1
2.OBJETIVOS	5
3.ANTECEDENTES	7
3.1. Propiedades Físicoquímicas	8
Estructura Química	9
No. CAS	10
Solubilidad	10
PKa	10
3.2. Métodos de Análisis	11
Identificación	11
Cuantificación	12
3.3. Farmacología	13
Indicaciones terapéuticas	14
Dosis y vías de administración	14
Farmacocinética y Farmacodinamia	16
Reacciones adversas	18
Sobredosificación	19
3.4. Estabilidad	20
3.5. Etapas del Desarrollo Farmacéutico	21
Desarrollo Farmacéutico	21
Etapas del Desarrollo Farmacéutico	21
Preformulación	23
Formulación	28
Optimización	29
Estabilidad	30
Escalamiento	32
3.6. Formas Farmacéuticas Parenterales	32
Solución Inyectable	33
Ventajas y Desventajas	34
Excipientes para Soluciones Inyectables	35
4. PARTE EXPERIMENTAL	40
Diagrama de Actividades	41
4.1. Preformulación	42
4.2. Formulación	47
5. RESULTADOS	51
5.1. Preformulación	52
5.2. Formulación	55
6. ANALISIS DE RESULTADOS	60
7. CONCLUSIONES	63
8. BIBLIOGRAFIA	66

## **CAPITULO 1**

# **INTRODUCCIÓN**

## **1. INTRODUCCIÓN.**

El desarrollo de medicamentos antimicrobianos representa uno de los avances más importantes en la práctica terapéutica, ya que el tratamiento eficaz de las infecciones graves ha mejorado la calidad de vida y ha permitido avances en muchas otras áreas de la medicina, por ejemplo, la quimioterapia del cáncer, trasplante de órganos y cirugía mayor, dependen casi por completo de la disponibilidad de los antimicrobianos.

Desde 1877, Pasteur y Joubert, observaron y especularon el potencial clínico de productos microbianos como agentes terapéuticos. La época actual de la quimioterapia comienza con el empleo de la sulfonilamida en seres humanos en 1936, la época de oro de los antibióticos inicia con la producción de penicilina en 1941 y desde entonces se han desarrollado cada vez más antibióticos con diversas propiedades.

En la actualidad cuando menos el 30% de los sujetos que son hospitalizados reciben uno o más ciclos de terapia antimicrobiana, los compuestos de esta categoría han curado millones de infecciones que pudieron ser letales. Sin embargo, se puede decir que algunos de los compuestos son utilizados en forma errónea por sus consumidores en su práctica o incluso han sido objeto de abuso. Una consecuencia de su mal

uso es la aparición de microorganismos patógenos resistentes a más antimicrobianos, esto a su vez ha sido el punto de partida de la necesidad cada vez mayor de contar con nuevos fármacos de este tipo.

Debido a la mala distribución de los medicamentos antimicrobianos existe la propagación de infecciones, que con el paso del tiempo se vuelven letales, dificultando su control. Éste es otro de los puntos que se deben tener en cuenta en la lucha contra las infecciones de todo tipo.

El desarrollo de nuevos productos farmacéuticos de este tipo, amplía las alternativas para los pacientes en la elección de los medicamentos dependiendo de la naturaleza del padecimiento.

Los preparados farmacéuticos parenterales representan una gran opción en el tratamiento de padecimientos, gracias a su rápido efecto terapéutico.

El sulfato de gentamicina se utiliza en varias formas farmacéuticas incluyendo inyectables y preparados tópicos, son efectivos contra una amplia variedad de microorganismos Gram positivos y Gram Negativos, además de ser efectivo contra cepas de microorganismos resistentes a

tetraciclina y cloranfenicol, además de ser el aminoglucósido de primera elección por su bajo costo y por su actividad.

En el presente trabajo se diseñó una formulación de sulfato de gentamicina en dos concentraciones 10 y 40 mg/mL, desarrollando los estudios de preformulación y formulación correspondientes para obtener un producto candidato a ser evaluado en los estudios de estabilidad acelerada.

## **CAPITULO II**

### **OBJETIVOS**

**2. OBJETIVOS.**

**OBJETIVO GENERAL:**

Diseñar una formulación de sulfato de gentamicina en solución inyectable.

**OBJETIVOS ESPECIFICOS:**

- Realizar una revisión bibliográfica exhaustiva sobre el principio activo y preparados parenterales.
- Realizar los estudios de preformulación correspondientes a la forma farmacéutica y al principio activo para complementar la información bibliográfica.
- Desarrollar las formulaciones que serán evaluadas.
- Establecer los criterios de selección de la mejor formulación.

## **CAPITULO III**

# **ANTECEDENTES**

### 3. ANTECEDENTES.

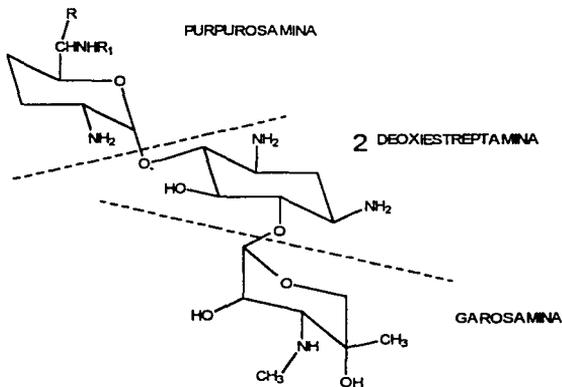
La gentamicina es un antibiótico aminoglucósido que fue estudiado inicialmente por Weinstein y colaboradores en 1963, posteriormente fue aislado, purificado y caracterizado por Rosselot y colaboradores un año después, pero no fue hasta 1969 que se autorizó para ser usado en E.U.A. (1,2,3)

La gentamicina es producida principalmente de la fermentación de *Micromonospora purpurea* y *Micromonospora echinospora*. (3,4)

#### 3.1 PROPIEDADES.

Químicamente la gentamicina es una mezcla compleja que contiene mayoritariamente tres componentes designados como C<sub>1</sub>, C<sub>2</sub>, C<sub>1a</sub>, y se encuentran en la siguiente proporción: C<sub>1</sub>= 25 a 50%, C<sub>2</sub>= 20 a 50%, C<sub>1a</sub>= 15 a 40%; cada uno de estos componentes contiene un aminociclitol 2-deoxiestreptamina y dos grupos amino-azúcares adicionales, denominadas garosamida y purpurosamida, además cada componente consiste de cinco nitrógenos básicos y requiere de cinco equivalentes de ácido sulfúrico por mol de Gentamicina base. (1,2,4)

Estructura:



O-3-deoxi-4-C-metil-3-3-(metilamino)-*B*-L-arabinopirasol-(1-6)-O-[2,6-diamino-2,3,4,6-tetradexoi- $\alpha$ -D-eritro-hexapiranosil-(1-4)]-2-deoxi-d-estreptamina.(2)

	R	R <sub>1</sub>		PM
Gentamicina C <sub>1</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	C <sub>21</sub> H <sub>43</sub> N <sub>5</sub> O <sub>7</sub>	477.6
Gentamicina C <sub>2</sub>	CH <sub>3</sub>	H	C <sub>20</sub> H <sub>41</sub> N <sub>5</sub> O <sub>7</sub>	463.6
Gentamicina C <sub>1a</sub>	H	H	C <sub>19</sub> H <sub>39</sub> N <sub>5</sub> O <sub>7</sub>	449.5

El sulfato de gentamicina es obtenido como un sólido hidratado amorfo sin propiedades de absorción de luz ultravioleta características.(4,5)

Referencia CAS: [1405-41-0].

Solubilidad:

El sulfato de gentamicina es libremente soluble en agua, ácido clorhídrico 0.1N e hidróxido de sodio 0.1N, es insoluble en alcohol y en la mayoría de los disolventes orgánicos.<sup>(4,6)</sup>

Tabla 1 Solubilidad del sulfato de gentamicina.<sup>(4)</sup>

Disolvente	Solubilidad a 28 °C (mg/mL)
Etilenglicol	>20
Formamida	>20
Propilenglicol	6.33
Cloroformo	0.68
Metanol	0.20
Dimetil sulfóxido	0.07
Isopropanol	0.05
Acetona	0.40
Piridina	0.03
Etil acetato	0.03
Benceno	0.00
Tetracloruro de carbono	0.00
Isooctano	0.00
Diethyl éter	0.00

Constante de acidez (pKa): 8.2.<sup>(4)</sup>

**Espectro de absorción de luz Infrarrojo:**

Las principales bandas de absorción se localizan a: 1120, 1060, 1625, 1525, 1290, 880  $\text{cm}^{-1}$ .<sup>(4,7)</sup>

**3.2 MÉTODOS DE ANÁLISIS.****Identificación:**

La gentamicina es convenientemente identificada por cromatografía en capa fina, se logran separar sus tres componentes mayoritarios y es posible diferenciarla de otros antibióticos; el eluente que se utiliza con mejores resultados es una mezcla de cloroformo, metanol y una solución acuosa de hidróxido de amonio, como revelador se puede emplear ninhidrina o una cámara de vapores de yodo. También se ha utilizado la cromatografía en papel para la identificación de gentamicina.<sup>(4)</sup>

Se utiliza la técnica de espectroscopía en la región del infrarrojo usando tabletas de bromuro de potasio y comparando los espectros de absorción obtenidos con uno de referencia. Esta técnica es utilizada en algunas farmacopeas, sin embargo los espectros obtenidos son muy similares entre los antibióticos aminoglucósidos.<sup>(4,6)</sup>

Dentro de las pruebas de identificación del sulfato de gentamicina se contemplan los ensayos de identificación de sulfatos, que se fundamentan

en la formación del precipitado de sulfato de bario, que se obtiene al reaccionar el sulfato con cloruro de bario y ácido clorhídrico en solución acuosa.<sup>(4,6)</sup>

### Cuantificación:

Uno de los métodos más empleados para cuantificar sulfato de gentamicina es el método microbiológico, del que existen una gran cantidad de variantes, ya que se pueden emplear diferentes cepas de microorganismos sensibles al antibiótico (*Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*, *Bacillus subtilis*, *Bacillus pumilus*, etc.), sin embargo, debido a la gran cantidad de variables que se tienen que controlar y el tiempo para obtener un resultado, se han desarrollado otros métodos de cuantificación.<sup>(4,6,8)</sup>

Se ha cuantificado gentamicina utilizando la cromatografía en capa fina y posteriormente la densitometría directa. También se han desarrollado métodos de cuantificación por HPLC, el mayor obstáculo para el desarrollo de este tipo de técnicas ha sido el problema de la detección, ya que el sulfato de gentamicina no presenta absorción característica en la región ultravioleta, para ello se necesita una derivatización previa de la gentamicina, esto se ha logrado con 1-fluoro-2,4-dinitrobenceno u O-ftalaldehído.<sup>(4,8,9,10)</sup>

Existen reportes de una gran cantidad de métodos para la cuantificación de gentamicina entre los que se encuentran los electroforéticos, fluoroinmunoensayos, radioinmunoensayos, etc. (4)

### 3.3 FARMACOLOGÍA:

El sulfato de gentamicina es un antibiótico de mediano espectro contra microorganismos Gram negativos y Gram positivos, además de ser efectivo contra cepas resistentes a tetraciclina, cloranfenicol y colistín, particularmente de *Pseudomonas*, *Proteus*, Estafilococos y *Streptococos*.(1,5,11)

El sulfato de gentamicina es un antibiótico bactericida rápido, la destrucción de la bacteria depende de la concentración del antibiótico. Este antibiótico actúa bloqueando la síntesis de proteínas y disminuye la fidelidad de la traducción de mRNA en el ribosoma. El sulfato de gentamicina se liga a la subunidad ribosómica 30S e interfiere el comienzo de la síntesis de proteínas, también bloquea cualquier traducción ulterior, ya que al unirse el antibiótico a la subunidad 30 S, se ocasiona una lectura errónea de mRNA, lo que hace que surja una terminación prematura de la traducción, teniendo como resultado una proteína sintetizada de forma

incompleta o también puede ocasionar la incorporación de aminoácidos incorrectos que culmina con la producción de proteínas anormales.<sup>(1)</sup>

#### Indicaciones Terapéuticas:

Es indicado en el tratamiento de infecciones serias causadas por cepas susceptibles de los siguientes microorganismos: *Pseudomonas aeruginosa*, *Proteus* especies indol negativo e indol positivo, *Escherichia coli*, especies de *Klebsiella*, *Enterobacter* y *Citrobacter*, especies de *Staphylococcus* (Coagulasa positivo y coagulasa negativo). Es efectivo en las sepsis bacterianas neonatales, septicemia bacteriana; infecciones bacterianas serias del sistema nervioso central (meningitis), infecciones del riñón y de aparato genitourinario, infecciones de la piel, huesos o tejidos blandos, heridas y quemaduras.<sup>(1,5,11,12)</sup>

#### Dosis y vías de administración:

La solución inyectable de gentamicina puede administrarse por vía intramuscular o intravenosa, y la dosis recomendada es idéntica. No deberá premezclarse con otros medicamentos, sino que debe administrarse por separado de acuerdo con la vía de administración recomendada y el esquema de dosificación. La duración del tratamiento para todos los

pacientes, por lo general es de 7 a 10 días, sin embargo, en enfermedades con complicaciones puede requerirse un período más largo de terapia, en tales casos se recomienda vigilar la función renal, auditiva y vestibular, ya que es factible que la toxicidad pueda aparecer cuando el tratamiento se prolonga por más de 10 días.

#### Administración intramuscular:

La dosis recomendada para adultos con función renal normal es de 3 mg/Kg/día administrado en tres dosis iguales cada 8 horas, o 2 dosis iguales cada 12 horas, o una dosis diaria.

Para pacientes pediátricos prematuros o recién nacidos de una semana o menos, la dosis recomendada es de 5 a 6 mg/Kg/día administrado en dosis iguales cada 12 horas. Para niños recién nacidos de más de 1 semana y lactantes se recomienda una dosis de 6 a 7.5 mg/Kg/día, en tres dosis iguales cada 8 horas.

#### Administración intravenosa:

La vía intravenosa generalmente se reserva para indicaciones especiales como es el tratamiento de enfermos con septicemia o aquellos en choque, puede ser también la vía de administración preferida para algunos

enfermos con insuficiencia cardiaca congestiva, trastornos hematológicos, quemaduras graves o aquellos con masa muscular reducida. Para la administración intravenosa en adultos una dosis única puede diluirse en 50 a 200 mL de solución salina normal estéril, o en una solución estéril de dextrosa en agua al 5%, en lactantes y niños el volumen de diluyente debe ser menor. La solución puede administrarse por infusión durante un periodo de media a dos horas. También puede administrarse una dosis única sin diluir directamente en la vena o en el tubo plástico de infusión.

#### Farmacocinética y Farmacodinamia:

El sulfato de gentamicina es un catión fuertemente polar, por lo que por vía gastrointestinal su absorción está muy limitada a menos del 1% después de su administración oral o rectal. Después de la administración intramuscular el sulfato de gentamicina alcanza su concentración máxima plasmática entre 30 y 60 minutos. Una dosis de 80 mg cada 8 horas usualmente produce niveles séricos pico de 4 a 6 mg/L en la mayoría de los adultos y las dosis de mantenimiento varían considerablemente en diferentes pacientes, algunas variables conocidas incluyen función renal y edad. La vida media plasmática en adultos es de 1 a 4 horas, en neonatos de 2.3 a 3.3 horas, en infantes mayores de 20 meses de 1.5 a 2.5 horas, y en

pacientes con enfermedad renal avanzada se incrementa hasta alrededor de 35 horas, la depuración renal en sujetos normales es de 60 ml/min. En los primeros días del tratamiento la excreción es retrasada y sólo se puede recuperar en la orina un 40% del fármaco administrado, posteriormente esto aumenta a un 80%. Una pequeña cantidad del fármaco es excretada por la bilis y no hay evidencia de circulación enterohepática del fármaco, la gentamicina permanece en los tejidos por largo tiempo, las concentraciones decrecen en forma bifásica, posterior a la última dosis administrada, hay una disminución rápida inicial y posteriormente una fase lenta por lo que pueden medirse niveles séricos hasta 10 días o más después de la última dosis administrada. La gentamicina se reabsorbe de la luz de los túbulos proximales alcanzando niveles corticales hasta 100 veces mayores que en suero. La gentamicina se distribuye a través de todo el cuerpo principalmente a nivel extracelular con un volumen de distribución de 0.2 L/Kg. La unión de gentamicina a proteínas plasmáticas es baja aproximadamente de 0 a 25% y esta se incrementa cuando disminuyen las concentraciones de calcio y magnesio, por lo que no es farmacológicamente importante. Los niveles de gentamicina a nivel de secreciones bronquiales son de 25 a 50% de los niveles séricos, la gentamicina atraviesa la barrera placentaria alcanzando del 30 a 40% con respecto a los niveles séricos

maternos, también penetra a los eritrocitos y polimorfonucleares alcanzando niveles de 10 y 80% respectivamente en relación a los niveles séricos. Las mayores concentraciones se encuentran en el riñón. La gentamicina también se distribuye en líquido sinovial, corazón, hígado, tejido linfático en concentraciones similares a las séricas. La gentamicina se excreta en orina sin cambio con una recuperación del 80% del fármaco después de 24 horas de administrada la dosis.<sup>(1,12)</sup>

#### Reacciones Secundarias y Adversas:

**Nefrotoxicidad:** Se ha reportado la presencia de efectos renales adversos, como lo demuestran la presencia de cristales, células, proteínas en orina y la elevación de cifras de nitrógeno uréico de la creatinina sérica y oliguria. Los efectos nefrotóxicos ocurren con más frecuencia en enfermos con antecedentes de insuficiencia renal y en sujetos tratados con dosis más altas que las recomendadas.

**Neurotoxicidad:** Se han reportado efectos adversos sobre las ramas auditiva y vestibular del octavo nervio craneal, principalmente en enfermos con insuficiencia renal y en sujetos tratados con dosis elevadas y/o por tiempo prolongado.

El riesgo de reacciones tóxicas es muy bajo en pacientes con función renal normal que no reciben gentamicina inyectable en dosis más elevadas o durante periodos más largos de lo recomendado. Otros efectos secundarios posiblemente relacionados con la gentamicina incluyen: depresión respiratoria, letargo, confusión, depresión, trastornos visuales, disminución de apetito, pérdida de peso, hipotensión e hipertensión, erupciones cutáneas, prurito, urticaria, ardor generalizado, edema laríngeo, reacciones anafilactoides, fiebre y cefalea, náuseas, vómito, aumento de la salivación y estomatitis, pseudotumor cerebral, fibrosis pulmonar, alopecia, dolores articulares, hepatomegalia y esplenomegalia.

Interacciones medicamentosas:

No se han reportado hasta la fecha.

Sobredosificación o Ingesta Accidental:

En caso de sobredosis o de reacciones tóxicas, la hemodiálisis o la diálisis peritoneal puede ayudar en la depuración de la gentamicina de la sangre. Estos procedimientos son de particular importancia en enfermos con insuficiencia renal.

### 3.4 ESTABILIDAD.

El complejo de gentamicina es utilizado como sulfato en formas farmacéuticas incluyendo soluciones inyectables, preparaciones tópicas y oftálmicas.<sup>(4,5)</sup>

El sulfato de gentamicina es un polvo muy estable cuando es almacenado en contenedores herméticamente cerrados, a temperatura ambiente es estable por más de cinco años con respecto a su potencia, rotación específica y pH. Es estable a temperaturas de ebullición en soluciones amortiguadoras de pH 2-14, es particularmente resistente al ataque por álcalis. Ha presentado una excelente estabilidad en varias formas farmacéuticas; en soluciones parenterales y ungüentos tópicos ha mostrado ser estable por más de 5 años bajo condiciones normales de almacenamiento (2-30°C).<sup>(4,5,14)</sup>

El sulfato de gentamicina en solución inyectable es estable a pH de 4.1 su actividad decrece lentamente al disminuir el pH siguiendo una cinética de primer orden.<sup>(13)</sup>

### 3.5 ETAPAS DEL DESARROLLO FARMACEUTICO.

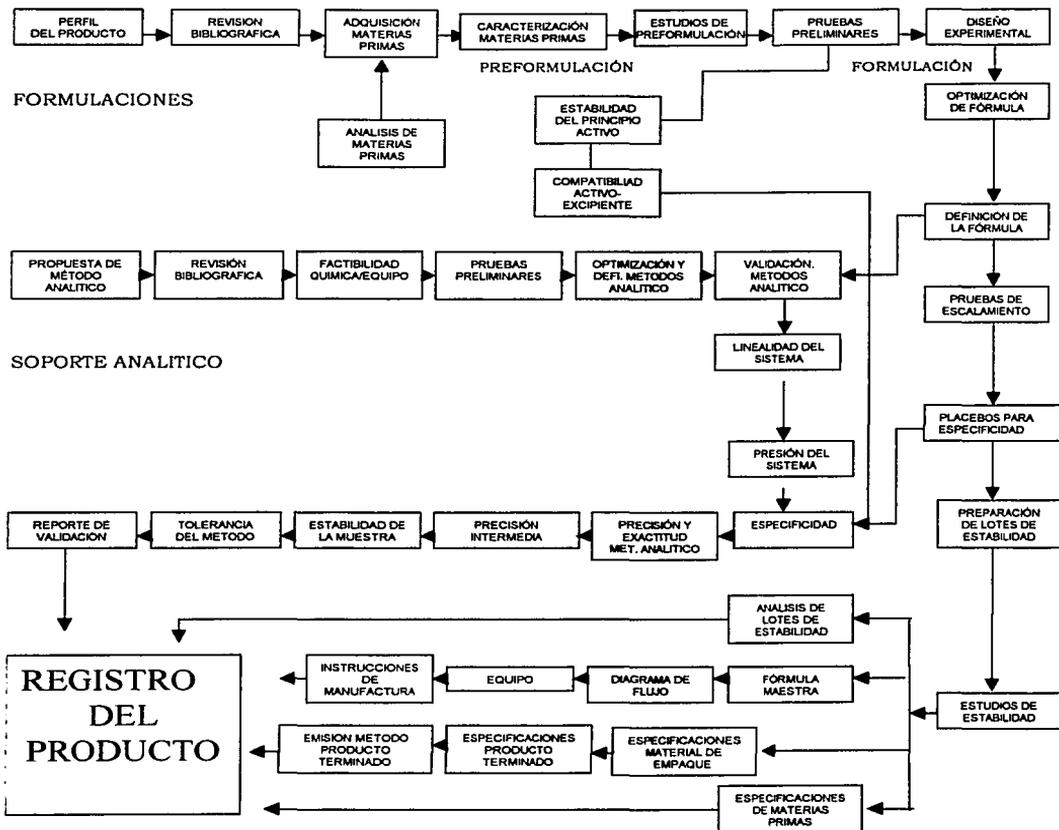
#### Desarrollo Farmacéutico:

Es el conjunto de actividades que se realizan dentro del conocimiento de la ciencia, la tecnología y la ética farmacéutica, destinadas a obtener el máximo aprovechamiento de un medicamento.<sup>(15)</sup>

#### Etapas:

- Preformulación
- Formulación
- Optimización
- Estabilidad
- Escalamiento

Diagrama 1. Etapas del desarrollo farmacéutico.



**Preformulación:**

Los estudios de preformulación son críticos para el inicio del desarrollo de una fórmula y son considerados como el proceso ubicado dentro del desarrollo de medicamentos que involucra la aplicación de parámetros fisicoquímicos y biofarmacéuticos de un principio activo, con el objeto de diseñar el mejor sistema para su aplicación dando como resultado una formulación eficaz, segura y estable. Dentro de la preformulación se contemplan los siguientes puntos que dependen en parte de la forma farmacéutica que se desea desarrollar:<sup>(15,16)</sup>

- Revisión bibliográfica.

La finalidad es reunir la mayor cantidad de información disponible del principio activo y la forma farmacéutica con el objeto de tener el mayor conocimiento de sus propiedades (libros, enciclopedias, artículos de revistas especializadas, información de bases de datos, etc.)

- Caracterización del principio activo.

Descripción:

En este punto se contempla la descripción del principio activo abarcando color, sabor, apariencia, fórmula, estructura química, forma cristalina, etc.

Solubilidad:

Se deben contar con datos de solubilidad en disolventes hidrofílicos (etanol, isopropanol, propilenglicol, glicerol, polietilenglicol, acetona, etc.) y lipofílicos (cloroformo, cloruro de metileno, aceites vegetales, etc.), perfil de solubilidad contra perfil de pH y temperatura, solubilidad en fluidos gástrico e intestinal.

Pureza:

Se consideran de importancia los datos de pureza como, residuo de ignición, pérdida al secado, contenido de humedad, metales pesados e impurezas orgánicas; características calorimétricas (termograma), características de absorción en el visible, ultravioleta e infrarrojo, análisis de pureza por cromatografía en capa fina y/o HPLC.

Punto de Fusión:

Es importante conocer este dato como referencia complementaria para la caracterización del principio activo.

**Condiciones de Almacenaje:**

Se considera las condiciones almacenaje apropiado de principios activos, excipientes y materiales de empaque, así como, su manipulación.

**Datos de Análisis:**

Se contemplan todos los métodos de análisis relacionados con el principio activo, desde las reacciones para identificación, métodos analíticos para su valoración, métodos analíticos específicos para productos de degradación (métodos indicativos de estabilidad) y métodos analíticos aplicables a mediciones farmacocinéticas.

- **Datos biofarmacéuticos del principio activo.**

Velocidad de disolución.

Coefficiente de distribución.

Modelos de absorción in vitro.

Farmacología.

Elaboración del régimen de administración.

Metabolismo del principio activo.

- Compatibilidad del principio activo-excipientes.

Estos estudios consisten en evaluar la compatibilidad física y química del principio activo con los excipientes, tanto en estado sólido como en estado líquido; en algunas ocasiones es conveniente evaluar también la compatibilidad entre excipientes. Existen varios métodos para llevar a cabo estos estudios, entre los más simples se tiene el método visual que consiste en preparar mezclas principio activo-excipiente con una relación 1:1, se pueden someter a condiciones extremas de 40°- 50° C y dependiendo de la forma farmacéutica que se piense desarrollar, se pueden someter en estado sólido, con un 5% de humedad o en solución; estas muestras son monitoreadas por espacio de un mes a tres meses, observando las características físicas de las mezclas. Este método puede complementarse desarrollando una técnica cromatográfica (cromatografía en capa fina o HPLC) que permita separar los posibles compuestos de degradación y de esta forma poder evaluar alguna incompatibilidad química.

Otro método usado en la evaluación de la compatibilidad fármaco-excipiente es la calorimetría de barrido diferencial (DSC), que consiste en obtener inicialmente los termogramas individuales de cada componente (principio activo y excipientes), posteriormente se realizan mezclas binarias de principio activo y excipientes, se recomiendan las siguientes

proporciones: 1:1, 3:1, 1:3 o también la proporción que se manejará en la formulación; se obtienen los termogramas de cada mezcla y por último se comparan e interpretan estos; se sospecha de una incompatibilidad cuando se obtienen diferencias en los termogramas, como pueden ser aparición o desaparición de picos, deformación de picos, o desplazamiento de estos.

- Estabilidad.

- Estabilidad física (luz y temperatura).

- Estabilidad química cuantitativa.

- Estabilidad microbiológica.

- Estabilidad toxicológica.

- Estabilidad a la oxidación.

- Higroscopicidad.

- Determinación de pH de mayor estabilidad.

Si no se cuenta con esta información pueden conducirse estudios usando soluciones acuosas de 0.1 a 0.5% del principio activo, estas soluciones se someten a cada una de las condiciones a evaluar (luz, diferentes pH, en medio oxidante) y se recomienda monitorear de una a 4 semanas dependiendo de la estructura del principio activo.

- Métodos de análisis.

Se debe contar con métodos implementados para evaluar el principio activo, productos a granel y productos terminados.

Análisis de pureza.

Análisis cualitativo.

Análisis cuantitativo.

Análisis en fluidos biológicos.

Análisis indicativos de estabilidad.

Formulación:

Etapa en la cual se realizan combinaciones del principio activo-excipiente con los excipientes que resultan ser compatibles y de acuerdo a la forma farmacéutica que se desea desarrollar; en esta etapa se seleccionan los excipientes que integrarán la fórmula, así como sus proporciones, así mismo se establecen las especificaciones del producto y además se diseña el procedimiento de fabricación. (15,16)

Consideraciones para definir la forma farmacéutica:

Terapéuticas:

Naturaleza del padecimiento.

Características intrínsecas del Fármaco.

Consideraciones del paciente:

Edad del paciente.

Nivel económico.

Resultados al final de la etapa de formulación

1. Fórmula cualitativa y cuantitativa.
2. Procedimiento de manufactura.
3. Especificaciones preliminares del producto terminado y a granel.
4. Controles en proceso y producto terminado con soporte de método analítico.
5. Fórmula con posibilidades de optimización.

Optimización:

Etapa en la que se mejoran las características de la forma farmacéutica desarrollada y/o el proceso de manufactura, la herramienta más empleada es el diseño de experimentos. Por ejemplo se puede optimizar la apariencia de la forma farmacéutica como puede ser color, sabor, consistencia, etc.; también se puede optimizar la concentración de agentes estabilizantes, amortiguadores del pH, antioxidantes, etc.; otro punto que

puede optimizarse son las condiciones de manufactura como son el equipo y variables de operación.<sup>(15,17)</sup>

Beneficios al final de la optimización:

1. Tener una fórmula adecuada para los estudios estabilidad.
2. Condiciones de manufactura, equipo e instalaciones.
3. Especificaciones para materias primas.
4. Documentación para transferencia de tecnología.
5. Métodos analíticos validados.
6. Especificaciones para producto a granel y producto terminado.

Estabilidad:

Etapas en la cual con la fórmula definitiva se procede a fabricar los lotes con los cuales se obtendrá la información necesaria para reafirmar los datos de estabilidad física, química y microbiológica, además de obtener la información necesaria para obtener el registro de acuerdo con la legislación actual. En la legislación nacional se indica que se deben de llevar a cabo los estudios de estabilidad acelerada en tres lotes piloto o de producción con la formulación y el material de envase sometidos a registro.<sup>(15)</sup>

Tabla 2. Medicamentos con fármacos nuevos.

Condiciones de almacenamiento:	Análisis:
40°±2°C con 75% de humedad relativa±5% para formas farmacéuticas sólidas	30, 60, 90 y 180 días
40°±2°C a humedad ambiente para formas farmacéuticas líquidas y semisólidas	30, 60, 90 y 180 días
30°±2°C a humedad ambiente para todas las formas farmacéuticas	inicial, 90 y 180 días

Tabla 3. Medicamentos con fármacos conocidos.

Condiciones de almacenamiento:	Análisis:
40°±2°C con 75% de humedad relativa±5% para formas farmacéuticas sólidas	30, 60 y 90 días
40°±2°C a humedad ambiente para formas farmacéuticas líquidas y semisólidas	30, 60 y 90 días
30°±2°C a humedad ambiente para todas las formas farmacéuticas	inicial y 90 días

### Escalamiento v/o Transferencia de Tecnología:

Se consideran términos diferentes, aunque normalmente están muy relacionados, el escalamiento involucra un aumento en el tamaño del lote y la transferencia de tecnología es el paso del conocimiento de un producto desarrollado en un laboratorio o en un lugar diferente a donde se va a fabricar comercialmente. Generalmente al llevarse a cabo la transferencia de tecnología se realiza un aumento en el tamaño de lote.<sup>(15)</sup>

### 3.6 FORMAS FARMACÉUTICAS PARENTERALES.

Se definen como las soluciones, suspensiones o emulsiones estériles, que contienen uno a más fármacos, preparados por disolución o suspensión del principio activo y otros aditivos en agua para inyección o en líquidos no acuosos o en una mezcla de líquidos miscibles entre sí, envasados en recipientes adecuados, se destinan para ser introducidas al organismo parenteralmente, por diferentes vías, que puede ser subcutánea, intradérmica, intramuscular, intravenosa, intrarraquídea, epidural o intraarticular.<sup>(6)</sup>

Clasificación:<sup>(6)</sup>

1. Medicamentos líquidos, soluciones o emulsiones previamente preparados para uso inyectable.
2. Sólidos secos o líquidos concentrados, que no contienen reguladores de pH, diluentes ni otras sustancias, que al agregarles los disolventes adecuados producen fácilmente soluciones que satisfacen todas las especificaciones de las preparaciones inyectables.
3. Sólidos secos o líquidos concentrados, que contienen uno a más reguladores, diluentes u otras sustancias.
4. Sólidos a los que se agrega algún medio líquido adecuado, para obtener suspensiones homogéneas, que no son destinadas para administrarse por vía intravenosa o intrarraquídea.
5. Sólidos a los que se agrega algún vehículo adecuado para obtener suspensiones, que satisfacen todas las especificaciones para suspensiones estériles.

Solución inyectable:

Preparado líquido transparente y homogéneo, obtenido por disolución del o los principios activos y aditivos en un vehículo adecuado, se utiliza para uso interno y deben ser estériles.<sup>(18,19)</sup>

Ventajas:

- Se evita el efecto de primer paso.
- El efecto terapéutico es rápido y más efectivo que el obtenido con una administración oral.
- Se puede administrar en pacientes inconscientes.

Desventajas:

- Son productos que requieren extremo cuidado en su preparación.
- Producen dolor al ser administrados.
- Producen efectos irritantes.
- La terapia parenteral es más costosa que otras formas farmacéuticas. debido a su costo de manufactura.
- Una vez administrado el medicamento no es posible su neutralización en caso de intoxicación.
- Su aplicación adecuada requiere de personal entrenado y competente.

---

### Componentes de las Soluciones Inyectables:

#### Fármaco:

Se refiere a cualquier componente destinado a producir una actividad farmacológica u otro efecto directo en el diagnóstico, cura, mitigación, tratamiento o prevención de enfermedades, o que afecte la estructura o cualquier función del cuerpo del hombre o de otros animales. Además debe poseer las propiedades necesarias para ser incluido en un medicamento.<sup>(20)</sup>

#### Vehículos:<sup>(18,21,22)</sup>

Son sustancias que permiten la solución o suspensión del principio activo. El vehículo ideal debe cumplir con las siguientes características:

1. No debe ser tóxico, irritante ni sensibilizante.
2. No debe tener acción farmacológica.
3. No debe reaccionar ni afectarse por ácidos o álcalis.
4. Debe permanecer con suficiente fluidez en un amplio intervalo de temperatura.
5. Debe permitir la solubilidad del fármaco en el caso de soluciones.
6. No debe reaccionar con el principio activo.
7. Debe ser económico y fácil de adquirir.

**Clasificación:**

- **Acuosos:**

El vehículo de primera elección es el agua, que debe ser de adecuada calidad para ser utilizado. Existen otros vehículos acuosos que contienen cierta cantidad de sales en los que el fármaco se adiciona en el momento de la administración, ejemplos: solución de cloruro de sodio, solución de Ringer, etc.

- **No acuosos:**

Se utilizan cuando se desea aumentar la solubilidad del fármaco, por lo general tienen una constante dieléctrica baja por lo que se evita la hidrólisis del principio activo. Los vehículos aceitosos más empleados son: aceite de sésamo, de maíz, ésteres de glicerol, oleato de etilo, miristato de isopropilo, benzoato de bencilo. Algunos vehículos miscibles con el agua que se emplean como cosolventes son: etanol, polietilenglicol, propilenglicol.

**Aditivos:**<sup>(21,22,23)</sup>

A los preparados parenterales comúnmente se les adiciona sustancias, con la finalidad de mejorar su estabilidad, facilitar el proceso de fabricación y/o mejorar su aceptación por el paciente (antioxidantes,

reguladores de pH, agentes quelantes, agentes antimicrobianos, agentes solubilizantes, tensoactivos, anestésicos y agentes para aumentar la tonicidad)

#### Reguladores de pH:

Se adicionan para controlar los cambios de pH que pueden ocurrir durante el almacenamiento de los medicamentos y de esta forma prevenir las reacciones de degradación de fármaco, interacción con los componentes del contenedor y absorción o emisión de vapores; la selección del sistema amortiguador de pH depende de la estabilidad del Fármaco y el pH requerido en la administración del producto.

#### Antioxidantes:

Muchas sustancias en solución son propensas a la oxidación, tales reacciones son mediadas por radicales libres, oxígeno molecular y frecuentemente involucra la adición de oxígeno y la eliminación de hidrógeno; la oxidación es catalizada por metales, hidrógeno e iones hidroxilo, por tal razón es necesaria la adición de sustancias que eviten la descomposición oxidativa del fármaco.

**Antimicrobianos:**

Los agentes antimicrobianos deben ser adicionados a preparaciones indicadas como dosis múltiples. son frecuentemente utilizados en presentaciones de mono-dosis cuando el medicamento no es esterilizado en su etapa final de manufactura. En el caso de presentaciones multi-dosis el agente antimicrobiano es requerido como un bacteriostático para inhibir algunos microorganismos que accidentalmente se introducen en el contenedor al tomar una dosis.

**Tonicidad:**

Es recomendable administrar soluciones isotónica o en su defecto muy cercanas a la isotonicidad para reducir el daño celular, la irritación, la hemólisis de las células sanguíneas y prevenir el desbalance electrolítico, por tales razones es importante adicionar agentes que aumenten la tonicidad del preparado farmacéutico.

**Anestésicos:**

En ocasiones se les adiciona un anestésico local a los preparados parenterales, con la finalidad de reducir el dolor al administrarlos. tales anestésicos pueden ser clorhidrato de procaina, alcohol bencilico o clorhidrato de quinina.

Tabla 4. aditivos comúnmente usados en preparados parenterales.<sup>(1,2)</sup>

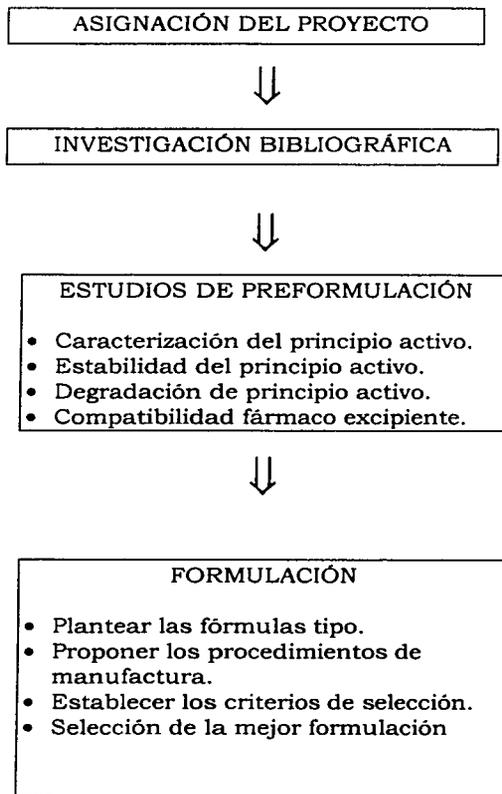
Sustancia	Concentración usual (%)
<b>Agente Antimicrobiano</b>	
Benzalconio cloruro	0.01
Alcohol bencílico	1-2
Clorobutanol	0.25-0.5
Clorocresol	0.1-0.3
Metacresol	0.1-0.3
Fenol	0.5
Metilparabeno	0.18
Propilparabeno	0.02
Butilparabeno	0.015
Tiromesal	0.01
<b>Antioxidante</b>	
Acido ascórbico	0.01
Esteres del ácido ascórbico	0.015
Butilhidroxianisol (BHA)	0.02
Butilhidroxitolueno (BHT)	0.02
Cisteína	0.5
Acido norhidroguaiaretico (NGA)	0.01
Monotioglicerol	0.5
Bisulfito de sodio	0.15
Metabisulfito de sodio	0.2
Tocoferol	0.5
Glutatión	0.1
<b>Agente Quelante</b>	
Acido Etilendiaminotetraacético	0.01-0.075
<b>Reguladores del pH</b>	
Acido acético (pH 3.5-5.7)	1-2
Acido cítrico (pH 2.5-6.0)	1-5
Acido glutámico (pH 8.2-10.2)	1-2
Acido fosfórico (pH 6.0-8.2)	0.8-2
<b>Agente para ajustar la tonicidad</b>	
Dextrosa	4-5.5
Cloruro de sodio	0.5-0.9
Sulfato de sodio	1-1.6
<b>Tensoactivos</b>	
Polioxietilen sorbitan monooleato	0.1-0.5
Sorbitan monooleato	0.05-0.5

## **CAPITULO IV**

### **PARTE EXPERIMENTAL**

#### **4. PARTE EXPERIMENTAL**

Diagrama 2. Descripción de actividades.



#### 4.1 PREFORMULACIÓN.

##### Caracterización del principio activo:

##### 1. Descripción del principio activo.

Observaciones visuales de las materias primas.

##### 2. Solubilidad.

Soluble en alcohol, acetona y benceno.

##### 3. Ensayos de identidad.

###### a).- Cromatografía en capa fina:

Comparación con la sustancia de referencia. Se prepararon soluciones a una concentración de 2 mg/mL de la sustancia de referencia y de la materia prima, se aplicaron 20 µL de cada solución en una placa de sílica gel.

Se utilizó como sistema de elución la fracción inferior de la mezcla de cloroformo, metanol e hidróxido de amonio en una relación (1:1:1), y para revelar se utilizó una cámara con vapores de yodo.

###### b).- Reacción positiva para las pruebas de sulfatos.

Se prepara una solución a una concentración de 20 mg/mL, esta solución se hace reaccionar con cloruro de bario y acetato de plomo en forma separada.

4. pH:

3.5-5.5; determinado a una solución de 40 mg/mL.

5. Pérdida por secado:

No más de 18%, secar por tres horas a 110 °C.

6. Rotación específica:

Calcular con referencia a la sustancia seca, determinar en una solución que contenga 10 mg/mL.

7. Prueba de esterilidad:

Se emplea el método de filtración por membrana.

8. Prueba de seguridad.

Se prepara una dilución en solución salina estéril al 0.1%, utilizar 0.5 ml por vía intravenosa. La solución satisface las especificaciones de la prueba general de seguridad para antibióticos.

9. Pirógenos:

Cumple los requisitos una solución preparada con solución salina a una concentración de 10 mg/mL, inyectar a una dosis de 1 mL/Kg de peso.

10. Valoración:

Microbiológica (método cilindro-placa). El período de incubación de las placas que se usan para la curva tipo es de 16 a 18 horas a 37 °C, el

microorganismo de prueba es *Staphylococcus epidermidis* (12228), la solución de prueba se prepara a una concentración de 0.1 µg/mL.

Estabilidad y degradación del principio activo:

Para monitorear este estudio se desarrolló previamente la técnica cromatográfica en capa fina, que permitiera la separación adecuada de los diferentes componentes de degradación del sulfato de gentamicina.

Estabilidad:

Se pesaron 50 mg de sulfato de gentamicina en los frascos viales y se les agregó 1 mL de agua desionizada en los casos de soluciones, posteriormente se taparon y se colocaron en las condiciones indicadas.

Condiciones:

En estado sólido:

- Luz solar.
- A 65°C

En solución:

- Luz solar
- En ausencia de luz.

Degradación:

En este caso se pesaron 50 mg de sulfato de gentamicina en frascos viales y se adicionó 1 mL de la correspondiente solución y se colocan a una temperatura de 65°C, a excepción de la condición con H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> que se coloca a una temperatura de 30°C.

## Condiciones:

- En solución acuosa.
- En HCl 2N
- En NaOH 2N
- En H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> al 30%

Compatibilidad fármaco-excipientes

Para este estudio se pesaron 50 mg de sulfato de gentamicina en cada frasco vial y una cantidad igual de aditivo para cada caso, posteriormente se les adicionó 1 mL. de agua desionizada y se colocaron a una temperatura de 65°C.

## Aditivos evaluados

## Conservadores:

CONS-1

CONS-2

**Antioxidantes:**

ANT-1

ANT-2

**Agentes Quelantes:**

QUE-1

**Amortiguadores de pH:**

BUF-1

BUF-2

Los estudios de preformulación se monitorearon bajo el siguiente programa: En las primeras dos semanas se monitoreó cada tercer día, posteriormente cada semana hasta el tercer mes se evaluaron los siguientes aspectos:

**Cambios físicos:**

Color de la solución o de los sólidos.

Presencia de precipitados.

**Cambios químicos:**

Por medio de la cromatografía en capa fina que se desarrolló, se monitoreó la integridad cromatográfica en las diferentes pruebas.

## 4.2 FORMULACIÓN.

Fórmulas que fueron probadas:

Tabla 5. Fórmula 1.

Componente	Concentración (mg/mL)	Concentración (mg/mL)
Sulfato de gentamicina equivalente a gentamicina base	40	10
CON-1	1.8	1.8
CON-2	0.2	0.2
ANT-1	3.2	3.2
QUE-1	0.1	0.1
AGUA c.b.p.	1 mL	1 mL

Tabla 6. Fórmula No. 2.

Componente	Concentración (mg/mL)	Concentración (mg/mL)
Sulfato de gentamicina equivalente a gentamicina base	40	10
ANT-1	3.2	3.2
QUE-1	0.1	0.1
AGUA c.b.p.	1 mL	1 mL

Tabla 7. Fórmula No. 3

Componente	Concentración (mg/mL)	Concentración (mg/mL)
Sulfato de gentamicina equivalente a gentamicina base	40	10
QUE-1	0.1	0.1
AGUA c.b.p.	1 mL	1 mL

Fórmula 4: es la fórmula 3 ajustada a un pH aproximado de 4.25, con ácido sulfúrico.

Tabla 8. Fórmula No. 5

Componente	Concentración (mg/ml)	Concentración (mg/ml)
Sulfato de gentamicina equivalente a gentamicina base	40	10
BUF-1	20	20
QUE-1	0.1	0.1
AGUA c.b.p.	1 ml	1 ml

Se ensayaron las cinco formulaciones anteriores para cada concentración y en cada caso se evaluaron los siguientes aspectos:

- Características físicas de las soluciones obtenidas (color, olor, presencia de partículas extrañas)

- Solubilidad de los diferentes aditivos al incorporarlos a la solución.

- Se monitoreó el pH de las soluciones.

Se someten las soluciones a ciclado térmico.

Ciclado térmico: consiste en exponer la solución obtenida a condiciones de 5°C por 24 hrs. y posteriormente se cambian a 37°C, por 24 hrs; repitiendo este ciclo por el tiempo que se desee evaluar.

Se evaluó el aspecto físico de la solución, el pH y la estabilidad química mediante cromatografía en capa fina, desarrollada en la etapa de preformulación.

Tabla 9. Especificaciones para producto terminado.

DETERMINACIONES	ESPECIFICACIONES
Descripción	El contenido del envase debe ser transparente, incoloro o ligeramente amarillento y libre de partículas extrañas.
Hermeticidad	Cumple los requisitos.
Variación de volumen	Cumple los requisitos.
Ensayos de identidad	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Identidad cromatográfica.</li> <li>• Reacción positiva para sulfatos.</li> </ul>
pH	3.0-5.5
Seguridad	Cumple los requisitos.
Esterilidad	Cumple los requisitos.
Pirógenos	Apirogénica.
Contenido de gentamicina	C1= 25-50% C2=15-40% C3=20-50%
Valoración	No menos de 90% y no más de 125%.

## **CAPITULO V**

## **RESULTADOS**

**5 RESULTADOS.****5.1 Estudios de preformulación.**

Tabla 10. Caracterización del principio activo.

DETERMINACIONES	ESPECIFICACIONES	RESULTADOS
Descripción	Polvo amorfo de color blanco o ligeramente pardusco, inodoro e higroscópico	Cumple
Solubilidad	Soluble en agua, insoluble en alcohol, acetona y benceno.	Cumple
Ensayos de identidad	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Identidad cromatográfica</li> <li>• Prueba para sulfatos</li> </ul>	Positiva
pH	3.5-5.5 para una solución 40 mg/mL	4.8
Rotación específica	+117-+121° en referencia a sustancia seca, para una solución 10mg/mL.	+118°
Pérdida por secado	No más del 18%	13%
Esterilidad	Cumple la especificación	Satisface
Seguridad	Cumple los requisitos	Satisface
Pirógenos	Apirogénica	Satisface
Contenido de gentamicinas	C1= 25-50% C2=15-40% C3=20-50%	31% 36% 30%
Valoración	No menos de 590 µg/mg	658 µg/mg

Estabilidad y degradación del principio activo.

Tabla 11. Resultados de degradación.

CONDICIÓN	SEMANAS											
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
Sólido con luz	-/-	-/-	-/-	-/-	-/-	-/-	-/-	-/-	-/-	-/-	-/-	-/-
Sólido a 65 °C	-/-	-/-	-/-	+/-	+/-	+/-	+/-	+/-	+/-	+/-	+/-	+/-
En solución con luz	-/-	-/-	-/-	-/-	-/-	-/-	-/-	-/-	-/-	-/-	-/-	-/-
En solución sin luz	-/-	-/-	-/-	-/-	-/-	-/-	-/-	-/-	-/-	-/-	-/-	-/-
En agua a 65°C	-/-	-/-	+/-	+/-	+/-	+/-	+/-	+/-	+/-	+/-	+/-	+/-
En HCl a 65°C	+/+	+/+	+/+	+/+	+/+	+/+	+/+	+/+	+/+	+/+	+/+	+/+
En NaOH a 65°C	+/+	+/+	+/+	+/+	+/+	+/+	+/+	+/+	+/+	+/+	+/+	+/+
En H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> a 30°C	-/-	-/-	-/-	-/-	-/-	-/-	-/-	-/-	-/-	-/-	-/-	-/-

+/-= Cambio físico: cambio de aspecto de la solución o del polvo.

-/+ = Cambio químico: formación de precipitados identidad cromatográfica variada.

+ / += Cambio físico y químico.

- / - = Sin cambios.

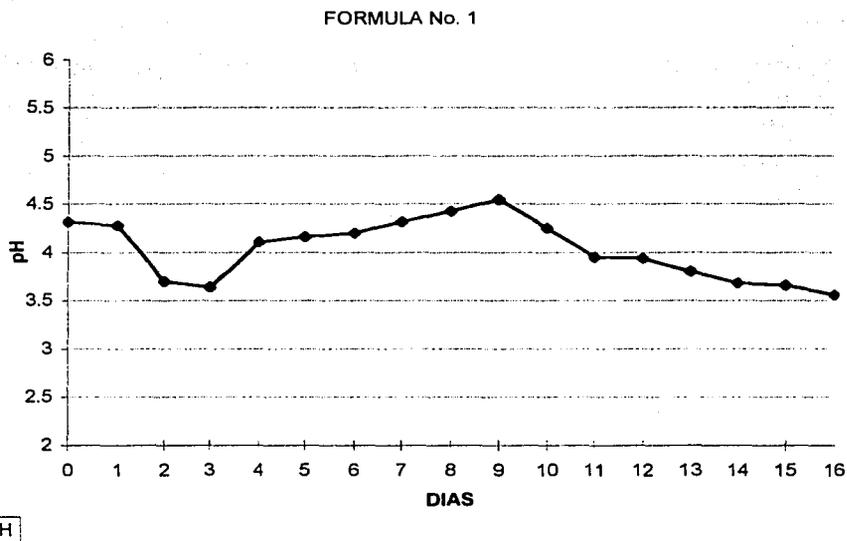
Compatibilidad fármaco- excipientes.

Tabla 12. Resultados de compatibilidad.

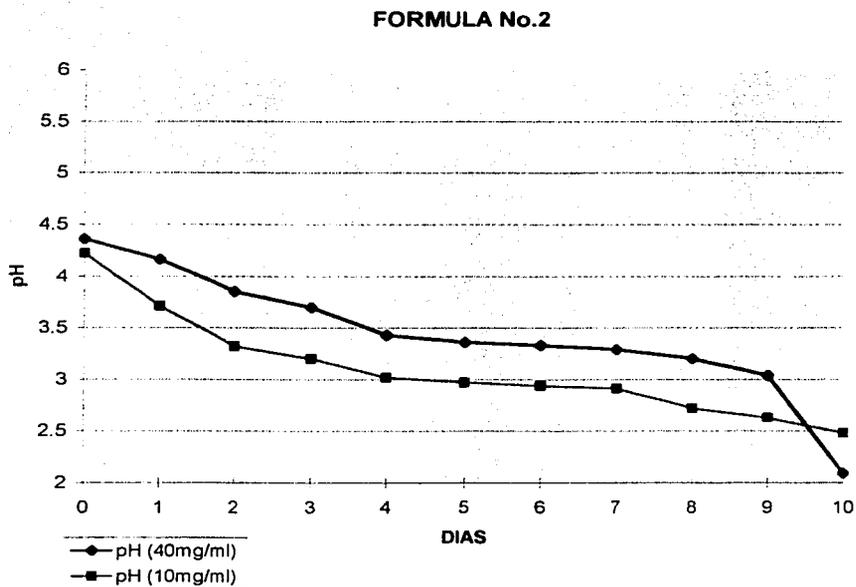
CONDICIÓN	SEMANAS												
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	
CON-1	-/-	-/-	+/-	+/-	+/-	+/-	+/-	+/-	+/-	+/-	+/-	+/-	+/-
CON2	-/-	-/-	+/-	+/-	+/-	+/-	+/-	+/-	+/-	+/-	+/-	+/-	+/-
ANT-1	-/-	-/-	-/-	-/-	+/-	+/-	+/-	+/+	+/+	+/+	+/+	+/+	+/+
ANT-2	-/-	-/-	-/-	-/-	+/-	+/-	+/-	+/+	+/+	+/+	+/+	+/+	+/+
QUE-1	-/-	-/-	+/-	+/-	+/-	+/-	+/-	+/-	+/-	+/-	+/-	+/-	+/-
BUF-1	-/-	-/-	+/-	+/-	+/-	+/-	+/-	+/-	+/-	+/-	+/-	+/-	+/-
BUF-2	-/-	-/-	+/-	+/-	+/-	+/-	+/-	+/-	+/-	+/-	+/-	+/-	+/-

## 5.2 Formulación.

Resultados del monitoreo del pH de las soluciones.

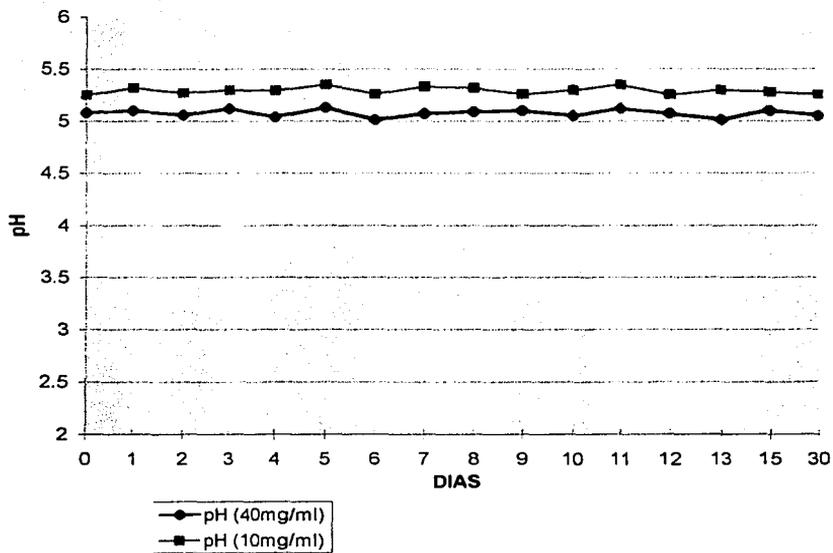


Gráfica 1. Monitoreo de pH de la Fórmula 1.



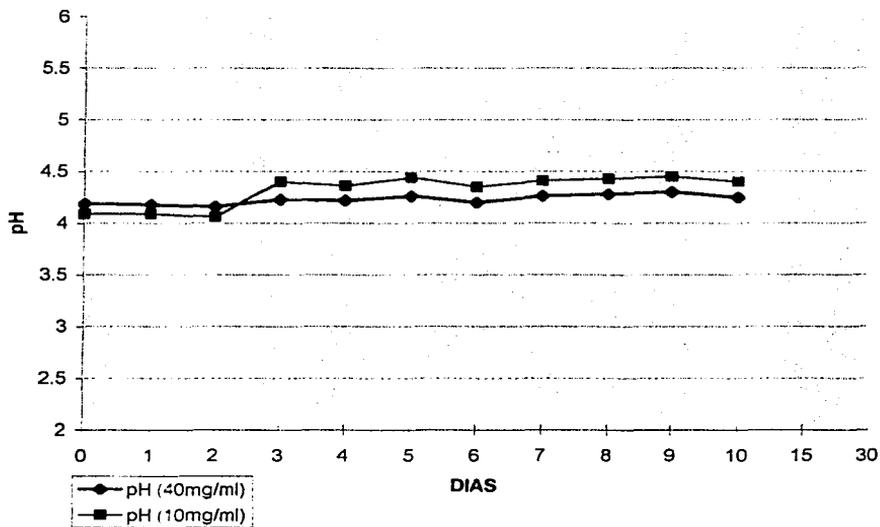
Gráfica 2. Monitoreo de pH de la fórmula 2.

## FORMULA No. 3

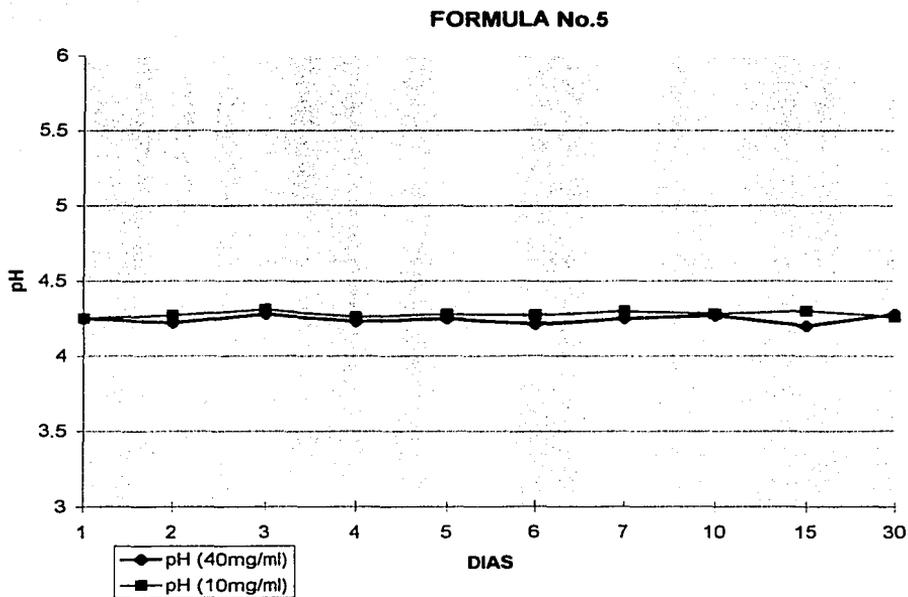


Gráfica 3. Monitoreo de pH de la fórmula 3.

## FORMULA No. 4



Gráfica 4. Monitoreo de pH de la fórmula 4.



Gráfica 5. Monitoreo de pH de la fórmula 5.

**ESTA TESIS NO SALE  
DE LA BIBLIOTECA**

**CAPITULO VI**

**ANÁLISIS DE RESULTADOS**

## **6. ANÁLISIS DE RESULTADOS.**

Se analizó el principio activo, de acuerdo a la Farmacopea Nacional, obteniendo resultados satisfactorios en cada una de las determinaciones establecidas.

Bajo las condiciones en las que se realizaron los estudios de preformulación, los resultados obtenidos nos indican que el sulfato de gentamicina es estable a temperatura ambiente, tanto en estado sólido como en solución; a una temperatura de 65°C el sulfato de gentamicina en solución presenta una coloración oscura a las tres semanas de exposición y en estado sólido se observa el mismo efecto a las cuatro semanas bajo esta condición, sin embargo, no se afecta la identidad cromatográfica. El sulfato de gentamicina presenta un barrido en la cromatoplaqueta realizada en la primera semana para la condición ácida y básica, esto nos hace pensar en una sensibilidad a la hidrólisis ácida y básica; en el caso de la prueba con condiciones oxidativas no se observa ningún cambio de color ni diferencias en la cromatografía realizada, lo que nos indica que no hay susceptibilidad de la molécula a la oxidación (al menos bajo las condiciones del estudio)

En el caso del estudio de compatibilidad farmaco-excipientes se observó un cambio físico a las tres semanas del estudio, en todos los casos con excepción de los antioxidantes, sin embargo, en estos se presentó el cambio a las cinco semanas y a las ocho semanas se observó la formación de un sedimento, suceso que no ocurrió con los demás aditivos.

En la etapa de formulación se plantearon cinco formulaciones que fueron probadas. Los criterios de selección fueron la estabilidad química (integridad cromatográfica) y la estabilidad física de las soluciones al ser sometidas a un estudio de ciclado térmico y monitoreando la variación de pH. Se observó claramente en las formulaciones 1 y 2 una disminución en el pH en el transcurso del estudio, con una caída por debajo del límite inferior establecido.

En las formulaciones 3 y 5 se observa buena estabilidad del pH, al igual que en la fórmula 4, en la que se ajustó el pH con ácido sulfúrico.

## **CAPITULO VII**

## **CONCLUSIONES**

## **7. CONCLUSIONES.**

Se diseñó una fórmula de sulfato de gentamicina en solución inyectable, partiendo de una revisión bibliográfica y realizando la etapa correspondiente de preformulación, complementando de esta forma la información encontrada. Posteriormente se utilizó toda esta información para comenzar la etapa de formulación, donde se evaluaron cinco formulaciones seleccionando la fórmula más sencilla para las siguientes etapas.

Bajo las condiciones que se trabajó, el sulfato de gentamicina es estable a temperatura ambiente, tanto en solución como en estado sólido, a una temperatura de 65°C sufre un cambio de coloración en solución y en estado sólido. El sulfato de gentamicina es susceptible a la hidrólisis ácida y alcalina, sin embargo, en condiciones oxidativas no se observó ningún cambio. El sulfato de gentamicina es compatible con todos los excipientes probados a excepción de los antioxidantes ensayados, en tal caso se observó la formación de un sedimento a las ocho semanas del estudio.

Al final de la etapa de formulación se obtuvo que la fórmula cuatro es la mejor opción bajo los criterios de selección, representa una fórmula sencilla que solo incluye el principio activo, un agente quelante y el vehículo, de todas las fórmulas evaluadas esta es la que tiene menos componentes y teniendo presente que la fórmula ideal sería la que tuviera solo el principio activo y el vehículo esta es la que más se acerca a la idealidad, además que cumple con todas las especificaciones establecidas en la Farmacopea Nacional, se mantuvo estable durante el estudio de ciclado térmico y además el procedimiento de manufactura es sencillo y rápido. Esta fórmula es la candidata para continuar en las siguientes etapas del desarrollo del medicamento, como puede ser, someter la fórmula a estudios de estabilidad acelerada.

La fórmula cinco es una buena alternativa, sin embargo esta a diferencia de la fórmula cuatro, cuenta con un sistema amortiguador de pH, que al parecer no es necesario, ya que el pH se mantiene en las fórmulas tres y cuatro sin necesidad de amortiguador.

## **CAPITULO VIII**

## **BIBLIOGRAFÍA**

**8. BIBLIOGRAFÍA.**

1. Goodman, A. & Gilman, A. "Las bases farmacológicas de la terapéutica" 9ª edición; McGraw-Hill Interamericana; México, 1996; pág 1095-1099 y 1173-1191.
2. The Merk Index, 12<sup>th</sup> edición; Editorial Merk & Co; USA, 1996; pág 2956 y 4287-4287.
3. Luedermann, G. and Brodsky, B. "Taxonomy of gentamicin producing Micromonospora"; Antimicrob agents chemoter; 1/116-123 (1963).
4. Barnard E. Rosenkrantz, "Gentamicin sulfate"; Florey's Analytical Profiles of drug substances; Editorial Academic Press; USA, 1990; V 9, pág 295-340.
5. Sigma Product Information Shett; "Gentamicin sulfate"; Sigma Prod. No. G3632.
6. Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos; 6ª Edición; 1994; pág 567-569 y 1153-1155.
7. Moffat, A. C. "Clarke's isolation and identification of drug", 2ª Edición; Editorial Pharmaceutical Press; USA, Londres, 1986; pág 637.
8. U.S.P. 23; pág 603-605.

9. Dirk, M. B. "Microdetermination of gentamicin in serum by HPLC with ultraviolet detection"; Journal Chromatography, 182 (1980) 201-210.
10. Weigand, R. "Gentamicin determination by high-performance liquid chromatography", Journal Chromatography, (1983), 281, 381-385.
11. PDR, "Physician's desk reference", Editorial Medical Economics; USA, 1996, pág 2360-2363.
12. Vademecum Farmacéutico; Reza Editores; 6ª Edición; México 1997; Pág 924-929.
13. Ovcharova, G. "Estability of gentamicin sulfate in solution"; Farmatsiya (Sofia) (1982), 32 (2), pág 58-62.
14. Weiner, B. "Stability of gentamicin sulfate inection following unit dose repackaging"; Am. J. Hosp. Pharm. (1976), 33(12), 1254-1259.
15. Roman, F. D. "Inovación y desarrollo farmacético"; Editorial AFM, A.C.; México, 1990.
16. Racz, I. "Drug Formulation"; 1ª Edición, Editorial John Wiler and sons; Budapest 1989.
17. Gilberts, S. B. "Moderm Pharmaceutical"; 2ª Edition,
18. Helman, J. "Farmacotecnia teoría y práctica"; Vol. VI; Editorial CECSA; México. 1982; pág 1857-1929.

- 
19. Lachman, L, Lieberman, H. "The theory and practice of industrial pharmacy" 3ª Edición; Editorial Lea & Febiger; Philadelphia, 1986; pág 639-676.
20. C.F.R.-21, Part 211.
21. Rosenkrantz, B. "Gentamicin sulfate", Anal. profiles drug subst. (1980), 9, 295-340.
22. Kenneth E. A. "Pharmaceutical Dosage Forms, Parenteral medications"; Editorial Marcel Dekeer, Inc. Vol 1,2 y 3; New York, 1993.
23. Howard, C. "Pharmaceutical dosage form and drug delivery systems"; 5ª Edición; Editorial Lea & Febiger; Philadelphia, 1990; pág 255-267.
24. Salvatore, T. "Sterile Dosage Forms"; 2ª Edición; Editorial Lea & Febiger; Philadelphia, 1979.
25. Jens, T. "Drug Stability, principles and practices"; 2ª Edición; Editorial Marcel Dekeer, Inc. New York, 1995; pág 412-413.
26. Akers, M. "Parenteral Quality Control"; 2ª Edición; Editorial Marcel Dekeer, Inc. New York, 1994.
27. Freeman, M. "The analysis of gentamicina sulfate in pharmaceutical specialities by high-performance liquid chromatography". J. Liq Chromatography, (1979), 2 (9), 1305-1317.