

00524
162

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA
DE MEXICO



FACULTAD DE QUIMICA

DESARROLLO DE UNA SOLUCION INYECTABLE:
"CONCENTRADO DE SULFAMETOXAZOL Y TRIMETOPRIM"

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TITULO DE:

QUIMICO FARMACEUTICO BIOLOGO

P R E S E N T A :

ALEJANDRO ROMERO CALIXTO



MEXICO, D. F.



EXAMENES PROFESIONALES
FACULTAD DE QUIMICA

2003



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: M. en C. María del Socorro Alpizar Ramos

Vocal: Profa. Ana Ingrid Keller Wurtz

Secretario: Prof. Samuel Enoch Estrada Soto

1er. Suplente: Profa. Ernestina Hernández García

2do. Suplente: Prof. Joaquín González Robledo

Sitio donde se desarrollo el tema:

Laboratorios MAVI, S.A. de C.V.

Sustentante:

Alejandro Romero Calixto

Asesora:

M. en C. María del Socorro Alpizar Ramos

Supervisor Técnico:

Q.F.B María Ester Hernández

AGRADECIMIENTOS

Te agradezco PADRE DIOS por la Vida y por la Fe que me has dado gratuitamente, para poder concluir esta etapa de mi vida profesional, porque nunca me dejaste solo y nunca lo harás, por todos los dones que me has dado, especialmente por el de la sabiduría y el de ciencia, que tu gracia y amor siempre permanezcan presentes en mi mente y en mi corazón hasta el final, para ejercer con fidelidad esta profesión.

A mi maestra María del Socorro Alpizar Ramos por el apoyo, los consejos y orientaciones que me ha dado, por sus enseñanzas y conocimientos transmitidos.

A los miembros del Jurado designado para la revisión de este trabajo de tesis.

A la Dra. Helgi Jung Cook por su apoyo, consejos y orientaciones que me ha dado, por sus enseñanzas y conocimientos transmitidos, por el tiempo dedicado de manera especial para orientarme y motivarme en mi vida.

A mi profesora Rosa Lorenia por sus enseñanzas y conocimientos transmitidos, por su apoyo y orientaciones en mi vida profesional y humana.

Al Padre Sergio Agustín Jaimes Serrano por la formación que me ha dado, por sus exigencias y por guiarme espiritualmente.

A toda mi familia por la motivación y apoyo en mayor o menor grado como estudiante y como persona.

A los Laboratorios MAVI por permitirme desarrollar mi trabajo de tesis.

A todas las personas de quienes he recibido apoyo directa o indirectamente de forma moral, técnica, científica o espiritual.

A todas las instituciones que me apoyaron para concretar mi trabajo de tesis.

A todas las persona que ya no se encuentran presentes en este mundo que me motivaron e impusieron para continuar con mis estudios y concluirlos. Dios los tenga con él.

DEDICATORIAS

A mis padres: Juanita y Alex por compartir su vida toda con sus hijos, especialmente por las noches de estudio en que permanecieron junto a mí, por las horas que compartimos durante mi vida de estudiante, por los momentos difíciles, por los triunfos y sus oraciones, porque no hay amor más grande que el de aquel que da la vida por sus amigos. Dios los bendiga ahora y siempre.

A mi hermano: Juan Enrique por crecer juntos en la vida y en la Fe, por el apoyo y las orientaciones que me has dado, por tu ejemplo y oraciones, por la vida de Iglesia que vivimos juntos. Que el Dios de Jesucristo y Dios Nuestro te bendiga ahora y siempre en tu vida.

A mí muy amada Comunidad de Cristo Rey, por la educación y formación que me diste para la vida. Estas siempre presente en mi mente y en mi corazón, gracias Iglesia de México por llevarnos al encuentro de Jesucristo.

A mi querida Universidad Nacional Autónoma de México (UNAM) por acogerme en tu seno y formarme como profesional, otorgándome tu don de ciencia, Dios te bendiga.

A todos mis compañeros de licenciatura por las desveladas, fiestas, horas de estudio, de esparcimiento y de cotorreo que también formaron parte de mi formación en la carrera.

A mis amigos y amigas que me apoyaron en todo momento, que nunca me dejaron solo y con quienes compartí gran parte de mi vida, especialmente quienes conocieron mi vida un poco más que cualquier persona, por su confianza y fidelidad por estar siempre presente en sus vidas y en su corazón.

A mis grandes amigos: Eva Sánchez, Hugo Huerta, Ángeles Ponciano, Adriana López, Adriana Altamira, Verónica Juárez, Norma Lizbeth, Angélica Capilla, Estela, Mónica Téllez, Adolfo (el güero), Víctor, Arizai Polo, Ángela Báez, Rocío Álvarez, Chio, Eli, Chabela, Gina Copca, Rosalía (La Fresa), por todos los días de estudio, cotorreo y reventones que vivimos dentro y fuera de la Facultad.

A Gisela Riverón por tu amistad y cariño especiales hacia mi persona, apoyo y acompañamiento, Dios te bendiga.

A Olga Quiroz por tu comprensión y apoyo, por tu tiempo que dedicaste para escucharme cuando lo necesite, por tus consejos y bromas cuando íbamos hacia el metro Copilco rumbo a casa.

A María Luisa Silva por tu cariño y amistad por los días de estudio que pasamos juntos, consejos y motivaciones.

A todos mis compañeros y amigos de MAVI, que compartimos juntos muchas pruebas físicas y químicas, fabricaciones, horas de comedor, rolas y reventones dentro y fuera del laboratorio.

A todos mis amigos de la primaria, secundaria y preparatoria, al CEFALAE y a la Pastoral Juvenil de Cristo Rey, por las enseñanzas que me dejaron y por las experiencias vividas con ustedes.

A

CONTENIDO

	Página
Lista de Abreviaturas.....	iv
Lista de Tablas.....	vi
Lista de Figuras.....	vii
I. JUSTIFICACIÓN DEL PROYECTO Y OBJETIVOS.....	1
1.1 Objetivo General.....	2
1.2 Objetivos Específicos.....	2
II. ANTECEDENTES.....	3
2.1 La Industria Farmacéutica y el Sistema de Innovación Sectorial.....	3
2.1.1 Características y desempeño de la Industria Farmacéutica Mexicana.....	3
2.1.2 Capacidades Tecnológicas y Especificidades Institucionales.....	4
2.1.3 El Sistema de Innovación Farmacéutico en el Entorno Internacional y en México.....	6
2.1.3.1 Relaciones Interempresariales.....	7
2.1.3.2 Relaciones Universidad-Industria.....	7
2.1.3.3 La Presencia de Instituciones Puente.....	8
2.1.4 Regulación Institucional: El Papel de la Política Pública.....	9
III. INTRODUCCIÓN.....	11
3.1 Preformulación.....	13
3.1.1 Propiedades Físicas.....	13
3.1.1.1 Descripción.....	13
3.1.1.2 Examen Microscópico.....	13
3.1.1.3 Tamaño de Partícula.....	13
3.1.1.4 Efecto de Partición.....	14
3.1.1.5 Polimorfismo.....	14
3.1.1.6 Solubilidad.....	15

3.1.2 Propiedades Químicas.....	17
3.1.2.1 Estabilidad del Fármaco.....	17
3.1.2.2 Degradación Hidrolítica.....	17
3.1.2.3 Oxidación.....	18
3.1.2.4 Interacción Fármaco-Excipiente.....	18
3.2 Soluciones.....	18
3.3 Clasificación, Vía de Administración, Ventajas y Desventajas de los Inyectables.....	20
3.4 Requisitos Generales para la Preparación de Parenterales.....	22
3.5 Proceso General para la Elaboración de Parenterales.....	23
3.6 Tipos de Envase.....	23
3.6.1 Plásticos.....	24
3.6.2 Vidrio.....	24
3.7 Vehículos y tipos de vehículos.....	25
3.7.1 Vehículos Acuosa.....	25
3.7.2 Vehículos Miscibles en Agua.....	26
3.7.3 Vehículos no Acuosa.....	26
3.8 Solutos.....	26
3.9 Excipientes.....	27
3.9.1 Agentes Antimicrobianos.....	28
3.9.2 Reguladores de pH.....	28
3.9.3 Antioxidantes.....	29
IV. DESARROLLO EXPERIMENTAL.....	30
4.1 Metodología.....	30
4.1.1 Revisión Bibliográfica.....	30
4.1.2 Análisis de Materias Primas y Excipientes.....	30
4.1.3 Propuestas de formulación.....	33
4.1.4 Formulaciones.....	33
4.2 Materiales y Reactivos Empleados en el Estudio.....	34

V. RESULTADOS	36
5.1 Revisión Bibliográfica.....	36
5.2 Caracterización Físicoquímica de los Principios activos(Preformulación).....	57
5.2.1 Estabilidad y Degradación de los Principios Activos.....	59
5.2.2 Compatibilidad Fármaco-Excipiente.....	61
5.2.3 Análisis por Microscopia Electrónica de Barrido y Difracción de Rayos X..	62
VI. ANÁLISIS DE RESULTADOS	73
VII. CONCLUSIONES	77
VIII. BIBLIOGRAFÍA	79

LISTA DE ABREVIATURAS

I&D	Investigación y Desarrollo
CEPAL	Comisión Económica para América Latina
ICT	Investigación, Ciencia y Tecnología
CAFET	Centro de Aplicaciones Farmacéuticas y Estudios Tecnológicos
AMIC	Asociación Mexicana de Investigación Clínica
BPF's	Buenas Prácticas de Fabricación
FDA	Food and Drug Administration
SSA	Secretaría de Salud
SECOFI	Secretaría de Comercio y Fomento Industrial
IMSS	Instituto Mexicano del Seguro Social
k	Constante de Equilibrio
mg	Miligramos
ml	Mililitros
°C	Grado Centígrado
%	Porciento
>	Mayor que...
pH	Potencial Hidrógeno
etc.	Etcétera
USP	United States Pharmacopoeia
ppm	Partes por millón
t	Tiempo
N	Normalidad
ININ	Instituto Nacional de Investigaciones Nucleares
G.R.	Grado Reactivo
HPLC	High Performance Liquid Chromatography
B.H.	Base Húmeda
B.S.	Base Seca

No.	Número
T, TMP	Trimetoprim
S, SMX	Sulfametoxazol
sp.	Especie
LCR	Líquido Cefalorraquídeo
PABA	Ácido Para-Aminobenzoico
Kg	Kilogramo
G-6-DP	Glucosa - 6 Fosfato Deshidrogenasa
CCF	Cromatografía en Capa Fina
IR	Infrarrojo
UV	Ultravioleta
Rf	Recorrido Frontal
µm	Micrómetro
Sref	Sustancia de Referencia
v/v	Concentración Volumen Volumen
µg	Microgramos
c/u	Cada uno
MeOH	Metanol
Na	Sodio
RM	Resonancia Magnética
H.R.	Humedad Relativa
FEUM	Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos
g	Gramos
DMAC	Dimetilacetamida
ACSULICO	Ácido Sulfanílico
SULIDA	Sulfanilamida
PD	Producto de Degradación
STD	Estándar
°	Grado
pKa	Constante de Acidez

PEG

Policetilenglicol

μ

Micras

LISTA DE TABLAS

Número de Tabla		Página
1	Caracterización Físicoquímica y Degradación de los Activos	31
2	Diferentes Lotes de Trimetoprim utilizados durante el Desarrollo	34
3	Lotes de Sulfametoxazol utilizados durante el Desarrollo	34
4	Reactivos utilizados para las Pruebas de Desarrollo	34
5	Estándares Secundarios para las pruebas de valoración e identificación de los activos y/o productos de degradación	35
6	Caracterización Físicoquímica del sulfametoxazol	44
7	Caracterización Físicoquímica del Trimetoprim	51
8	Descripción Física de los Activos	57
9	Determinación del rango de temperatura de fusión de los activos	57
10	Solubilidad de los Activos	58
11	Estabilidad y degradación del Sulfametoxazol (CCF)	59
12	Resultados de Estabilidad y Degradación del Trimetoprim obtenidos por CCF	60
13	Compatibilidad Fármaco-Excipiente (CCF)	61
14	Resultados Porcentuales de Frecuencia y Frecuencia Acumulada del lote MP/0531/99	62
15	Resultados Porcentuales de Frecuencia y Frecuencia Acumulada del lote MP/0543/99	65
16	Resultados Porcentuales de Frecuencia y Frecuencia Acumulada del lote 9910109	68
17	Resultados del grado de cristalinidad	71

LISTA DE FIGURAS

Número de Figura		Página
1	Distribución de tamaño de Partícula del Lote MP/0531/99	63
2	Distribución Acumulada de tamaño de Partícula del Lote MP/0531/99	64
3	Distribución de tamaño de Partícula del Lote MP/0543/99	66
4	Distribución Acumulada de tamaño de Partícula del Lote MP/0543/99	67
5	Distribución de tamaño de Partícula del Lote 9910109	69
6	Distribución Acumulada de tamaño de Partícula del Lote 9910109	70

TODOS A SU TIEMPO

Hay un tiempo para cada cosa, y un momento para hacerlo bajo el cielo:

Hay tiempo de nacer y tiempo para morir, tiempo para plantar, y tiempo para arrancar lo plantado. Un tiempo para llorar y otro para reír. Finalmente, ¿qué le queda al hombre de todos sus afanes? Comprendo que para el hombre el único bien es gozar la vida y tener el bienestar. Que uno coma, beba y goce de felicidad, eso es un don de Dios. Comprobé que lo mejor para el hombre es gozar de sus obras, porque ésa es la condición humana. ¿Quién le dará a conocer lo que pasará después? Ec. 5

PAGINACION

DISCONTINUA

Journal of Management Studies
Volume 45 Number 1
January 2008 1-10

I. JUSTIFICACIÓN DEL PROYECTO Y OBJETIVOS

Hoy en día se requiere de medicamentos que sean específicos y que cuenten con una rápida biodisponibilidad, para poder actuar de manera más rápida en el tratamiento de nuevas enfermedades o de enfermedades causadas por microorganismos resistentes a algunos fármacos. Por esta razón es importante realizar la investigación y el desarrollo de nuevos fármacos y/o formas farmacéuticas. Una de las formas farmacéuticas que cumplen con una biodisponibilidad inmediata sin lugar a dudas, son los inyectables; el aspecto de la especificidad la da el fármaco, y en este trabajo no se pretende tocar aspectos de este tipo, debido a que las moléculas ya son conocidas en el mercado de los medicamentos. Es por esta razón que en este caso particular nos enfocaremos en el desarrollo de una formulación inyectable, debido a que en el mercado nacional sólo se cuenta con tabletas y suspensión en su mayoría. Para el GRUPO INDUSTRIAL FARMEX, S.A. de C.V. por medio de la empresa MAVI S.A. de C.V. ha sido de su interés desarrollar este producto, cabe hacer mención, que solo un laboratorio en México fabrica la solución inyectable.

De tal forma que se plantean los siguientes objetivos:

1.1 OBJETIVO GENERAL:

Realizar el desarrollo de una formulación viable para Sulfametoxazol y Trimetoprim concentrados en solución inyectable, considerando las etapas de PREFORMULACIÓN y FORMULACIÓN en el desarrollo farmacéutico de este producto.

1.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS:

- 1.2.1 Realizar la revisión bibliográfica correspondiente de los activos y excipientes necesarios para desarrollar la fórmula.
- 1.2.2 Realizar los estudios de preformulación correspondientes para los principios activos, considerando sus propiedades fisicoquímicas, mecánicas y de estabilidad.
- 1.2.3 Establecer los componentes y condiciones para obtener una formulación y un proceso viable.
- 1.2.4 Establecer la fórmula y el método de fabricación más viables así como las especificaciones del producto terminado.

II. ANTECEDENTES

La selección de nuevos fármacos con efecto terapéutico, desde su descubrimiento y posterior inclusión en una determinada forma farmacéutica con una biodisponibilidad elevada y constante, adquirió una importancia central en la industria farmacéutica de los países desarrollados, que cuentan con recursos económicos, infraestructura y tecnología de punta para realizar el desarrollo de formas farmacéuticas nuevas, desde la obtención de la molécula con efecto terapéutico, hasta su presentación en una forma farmacéutica (medicamento) ⁴

2.1 LA INDUSTRIA FARMACÉUTICA Y EL SISTEMA DE INNOVACIÓN SECTORIAL.

A) Características y Desempeño de la Industria Farmacéutica Mexicana

La industria farmacéutica en México esta conformada por aproximadamente 200 empresas que fabrican medicamentos, así como fitoquímicos o principios activos. Gran parte de las exportaciones son realizadas por empresas extranjeras que han seleccionado a México como plataforma, dado que las exportaciones por parte de subsidiarias extranjeras dependen de la estrategia global de comercialización de sus empresas matrices.

La estructura de mercado de la industria farmacéutica en México está claramente dividida en dos mercados: el primero tiene una orientación gubernamental y consiste principalmente en productos genéricos y de tecnología madura (casa matriz); el segundo, dirigido al sector privado, se caracteriza por el uso de marcas comerciales, la diferenciación de productos y un mayor valor agregado.

El mercado privado es el más dinámico ya que registra los mayores márgenes de ganancia en comparación con el mercado gubernamental. Las empresas extranjeras dominan el mercado mexicano, también registran la mayor participación en el mercado privado. Por otro lado, la demanda de productos genéricos por parte del mercado gubernamental es satisfecha en su mayor parte por empresas nacionales.

B) Capacidades Tecnológicas y Especificidades Institucionales

En los inicios de la industria farmacéutica moderna las empresas innovadoras aplicaban métodos de prueba y error para descubrir nuevos productos. Hacia los años setenta y ochenta, tales métodos evolucionaron para dar lugar al diseño racional de medicamentos. En los años noventa, la actividad de investigación y desarrollo (I&D) se orienta más bien hacia la investigación básica, ya que ha habido un gran esfuerzo por comprender con mayor profundidad los mecanismos de las enfermedades moleculares y también porque se han incorporado técnicas más avanzadas de investigación.

La naturaleza crecientemente compleja de las actividades de investigación de esta industria ha propiciado un notable incremento en los costos de I&D en los países desarrollados. En comparación con otras industrias, la farmacéutica es la que registra los mayores gastos en I&D como porcentaje de las ventas. Otra consecuencia de los cambios que han afectado los métodos de investigación en la industria farmacéutica es la cada vez mayor vinculación entre industria e instituciones de investigación, dada la naturaleza más básica de dicha investigación, así como entre compañías farmacéuticas y empresas que utilizan nuevas técnicas basadas en biotecnología.

La actividad de investigación es mínima en las empresas establecidas en México, y se estima que el porcentaje de los ingresos totales que se dedicó a I&D dentro de la industria en 1991 fue de entre 1.2 a 1.6% en las compañías grandes y medianas, y de 0.2 a 0.4% en las pequeñas. La diferente naturaleza de la actividad innovadora de la industria en México con respecto a la internacional explica la enorme diferencia en gastos de I&D. Una evaluación de estas industrias realizada por Brodovsky (1987) señalaba que las empresas en México, tanto nacionales como extranjeras, copiaban y fabricaban en forma competente los farmoquímicos y medicamentos finales existentes, pero no desarrollaban nuevos productos. Una evaluación más reciente realizada por la Comisión Económica Para América Latina (CEPAL) en 1995 confirma este hecho.

En relación con la industria farmacéutica en México, existen dos clases de empresas en términos de sus procesos de producción: La primera elabora los principios activos o farmoquímicos que son el principal insumo de los medicamentos, mientras que la segunda clase formula estos farmoquímicos y los combina con excipientes para obtener productos farmacéuticos terminados (medicamentos). Son pocos los productores de medicamentos terminados que también fabrican principios activos.

Las competencias tecnológicas de una empresa farmacéutica típica a nivel internacional se refieren a las capacidades para operar y adaptar procesos químicos y bioquímicos, manejar actividades de I&D formales y, construir redes de distribución y operaciones de comercialización complejas. Aunque las empresas establecidas en México cuentan con Buenas Prácticas Fabricación, sus competencias tecnológicas son menores a las relacionadas con las empresas líderes en el mundo dado el bajo nivel de I&D y la brecha existente en la obtención de principios activos. Existe un alto grado de dependencia tecnológica del extranjero en la medida en que el insumo tecnológico crítico tiene que ser importado. Sin embargo, la comercialización puede mostrar elevados niveles de competencia principalmente en las empresas orientadas al mercado privado.

C) El Sistema de Innovación Farmacéutico en el Entorno Internacional y en México.

La naturaleza de la actividad tecnológica y el patrón de flujos de conocimiento de la industria farmacéutica establecida en México difieren de los que prevalecen en el plano internacional, lo que resulta en diferentes sistemas de innovación sectorial. El componente tácito del conocimiento en la industria farmacéutica internacional es complementando con conocimientos codificados y genéricos relevantes, provenientes de desarrollos ocurridos en varias disciplinas científicas tales como la biología molecular, la biología celular, la genética molecular, la inmunología y la virología. Las fuentes de tal conocimiento se localizan fuera de la empresa, de manera que ésta tiene que seleccionarlo y obtenerlo de diferentes lugares por medio de mecanismos tales como licencias, alianzas estratégicas y contratos de investigación.

La industria farmacéutica establecida en México mantiene diversos tipos de vinculación con actores de su entorno con magnitud y frecuencia variable y con impactos diferentes en términos de los flujos de conocimiento que se pueden establecer. En algunos casos los vínculos son muy débiles o casi inexistentes, por ejemplo las que se dan entre centros de investigación pública; en otros casos son muy estrechos, como en aquellos que sostienen las subsidiarias de empresas extranjeras con sus casas matrices.

a) Relaciones interempresariales

La naturaleza compleja de la investigación en la industria farmacéutica ha aumentado la necesidad de complementar las capacidades de investigación en las nuevas áreas científicas, como la biotecnológica, mediante vinculaciones con otras empresas que pueden poseer tales capacidades. En consecuencia, las empresas establecidas en la industria farmacéutica internacional tienden a pactar una variedad de contratos con pequeñas empresas de alta tecnología que llevan a cabo actividades de investigación de frontera como las empresas dedicadas a la nueva biotecnología; si bien éstas disponen de fuertes capacidades de investigación, generalmente carecen de las de fabricación y comercialización y, en consecuencia, resultan beneficiadas por las vinculaciones con las empresas farmacéuticas tradicionales establecidas que si cuentan con esas capacidades. A diferencia de dicha tendencia internacional, en México las vinculaciones interempresariales tienen que ver básicamente con el licenciamiento de tecnología.

b) Relaciones universidad - industria

Otra consecuencia de los cambios que están afectando los métodos de investigación en la industria farmacéutica mundial, es el creciente énfasis en los vínculos entre empresas e instituciones de investigación, dada la importancia de la investigación básica en la industria. Incluso las grandes empresas que llevan a cabo este tipo de investigación en sus propios laboratorios de I&D, han establecido un número cada vez mayor de vínculos formales con universidades y otras instituciones de investigación.

En México, las relaciones universidad - industria son de corto plazo, específicas e informales al grado de que algunos de estos vínculos son sólo acercamientos casuales por parte de científicos que buscan financiamiento privado para sus proyectos. En otros casos los vínculos son resultado de las relaciones personales, que datan por ejemplo del paso por la universidad, entre científicos universitarios y personal técnico de las empresas. Las experiencias de colaboración más exitosas se han dado en la biotecnología tradicional. En el área farmacéutica, el más relevante de estos grupos es el Instituto de Biotecnología de la Universidad Nacional Autónoma de México. Este instituto ha sido capaz de establecer contratos de investigación con empresas líderes extranjeras como Schering en Alemania, y Ciba Geigy y Genencor (empresa dedicada a la biotecnología) en Estados Unidos.

c) La presencia de instituciones puente

La existencia de instituciones puente es incipiente en México. En el ámbito de la industria farmacéutica se encuentran tres ejemplos de instituciones técnicas intermedias cuyo objetivo es proporcionar un puente entre la investigación pública o privada con las empresas privadas: Investigación, Ciencia y Tecnología (ICT); Centro de Aplicaciones Farmacéuticas y Estudios Tecnológicos (CAFET); y Asociación Mexicana de Investigación Clínica (AMIC)

ICT es una institución en gestación; su objetivo es recuperar y generar proyectos viables con capital de riesgo, en el que participen las universidades, la industria, centros de investigación básica y clínica y, en los casos que se requiera, contar también con el apoyo gubernamental. De esta manera se pretende hacer buen uso de los recursos humanos, técnicos y de infraestructura existentes en las unidades de investigación de diferentes universidades o institutos y que la industria mexicana no está en posibilidad de poseer para proyectos de alto riesgo.

CAFET surgió dentro de un grupo empresarial como una unidad de desarrollo tecnológico orientada a asegurar las buenas prácticas de fabricación (**BPF's**) y calidad, requeridas para colocar productos en el mercado estadounidense. Actualmente **CAFET** es una empresa independiente cuyas actividades son: Revisar y actualizar los viejos procedimientos de manufactura y asistencia técnica en la solución de problemas, desarrollar productos genéricos para el mercado estadounidense, lo que incluye el establecimiento de **BPF's** y estudios de bioequivalencias; y realizar desarrollos tecnológicos para nuevas formas farmacéuticas que puedan ser patentables.

Para los estudios de bioequivalencia se crea como complemento del **CAFET** a la **AMIC**, en Pachuca Hidalgo, cubriendo así la fase siguiente del desarrollo tecnológico, que es la realización de estudios clínicos. Las actividades de la **AMIC** se llevan a cabo en colaboración con hospitales.

D) Regulación Institucional: El Papel de la Política Pública

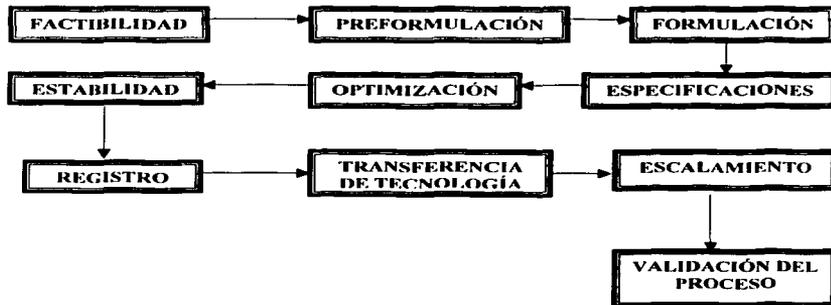
La industria farmacéutica está sujeta a una serie de medidas gubernamentales que afectan sus actividades de innovación. En los países desarrollados, una acción importante en términos de impacto sobre las actividades de innovación es la de control. Instituciones como la Food and Drug Administration (FDA) de Estados Unidos aplican estrictas regulaciones federales a las actividades de I&D, fabricación, comercialización y utilización de medicamentos. En consecuencia, las actividades de I&D de las empresas tienen que enfrentar regulaciones incluso en el caso de productos que no llegan al mercado; las plantas manufactureras son inspeccionadas periódicamente por agentes de la FDA y se exige a la industria que compruebe la seguridad y efectividad de los medicamentos que produce.

En México, las plantas manufactureras son periódicamente visitadas por inspectores de la Secretaría de Salud (**SSA**) y de la Secretaría de Comercio y Fomento Industrial (**SECOFI**) con el fin de verificar el cumplimiento de las regulaciones vigentes. Otra institución pública que supervisa el cumplimiento de los estándares de calidad y los procesos de fabricación de los medicamentos, es el Instituto Mexicano del Seguro Social (**IMSS**) que es el mayor comprador de medicamentos del sector público y que mantiene estrechas relaciones con la **FDA** de Estados Unidos. ⁴

III. INTRODUCCIÓN

Para poder optimizar la eficacia de los productos farmacéuticos es necesaria una comprensión total de las propiedades fisicoquímicas y mecánicas del fármaco antes de incorporarlo en la fórmula. El desarrollo de una formulación óptima no es una tarea fácil y existen muchos factores que afectan este proceso. Los fármacos, rara vez se administran como entidades químicas puras y siempre se presentan en una formulación que contiene excipientes. La complejidad de la formulación puede variar entre una solución acuosa simple y una forma farmacéutica sólida, que pueden contener diversos materiales.

La fase de preformulación puede describirse como la etapa del proceso de investigación y desarrollo en la que el científico responsable caracteriza las propiedades físicas, químicas y mecánicas del fármaco en estudio, con el fin de desarrollar formas farmacéuticas estables, seguras y eficaces. Los estudios típicos en esta etapa consisten en un perfil de pH de máxima estabilidad, un perfil de solubilidad, evaluación de polimorfos, disolución, tamaño y forma de los cristales, y compatibilidad con los excipientes a utilizar en la formulación. Como un ensayo indicador de la estabilidad del fármaco se puede utilizar la cromatografía de capa delgada, para determinar si una molécula de algún fármaco se degrada. Se utilizan condiciones aceleradas (calor, luz, humedad, agentes oxidantes y pH básicos y ácidos) para promover la degradación del fármaco evaluado. Con el fin de identificar y cuantificar el mecanismo de degradación, los productos de degradación deben ser identificados y separados en el procedimiento cromatográfico. Esta información es esencial para el desarrollo de la formulación correcta; a fin de estabilizar la molécula del fármaco en la forma farmacéutica. Factores como el tipo de sal, su forma hidratada y la presencia de polimorfos representan algunos de los primeros aspectos que deben investigarse. ¹



3.1 PREFORMULACIÓN.

A) PROPIEDADES FÍSICAS:

- a) **Descripción:** En el comienzo de la mayoría de las evaluaciones preliminares, es sumamente importante reportar el aspecto general, el color y el olor del principio activo. Estas características proporcionan una base para la comparación con lotes futuros. El sabor usualmente requiere ciertas consideraciones, sobre todo si el fármaco está previsto para uso oral en formas farmacéuticas pediátricas. En estos casos debe considerarse la posible evaluación de excipientes que enmascaren el sabor desagradable.
- b) **Examen microscópico:** El examen microscópico da una indicación aproximada del tamaño de las partículas y de las propiedades características de los cristales. Es importante tener presente que esta prueba sólo ofrece una indicación cualitativa de la distribución del tamaño de las partículas.
- c) **Tamaño de las partículas:** Una de las propiedades físicas básicas comunes a muchas sustancias finamente divididas es la distribución del tamaño de las partículas, es decir, la frecuencia con que ocurren partículas de diversos tamaños. Se ha demostrado que algunos fármacos como la griseofulvina, nitrofurantoína, penicilina-procaína y el fenobarbital han aumentado su actividad al disminuir su tamaño de partícula. La velocidad de disolución, la velocidad de absorción, la uniformidad del contenido, el color, el sabor, la textura y la estabilidad dependen en mayor o menor grado del tamaño y la distribución de las partículas. Los métodos más comunes para determinar el tamaño de las partículas de los polvos utilizados en la industria farmacéutica consisten en el TAMIZADO, MICROSCOPIA, etc.

- d) **Efecto de partición:** Si se agrega un exceso de líquido o sólido a una mezcla de dos líquidos no miscibles, estos elementos se distribuirán entre las dos fases de manera que ambas lleguen a la saturación. $C1/C2 = k$ la constante de equilibrio k se conoce con el nombre de cociente de distribución o coeficiente de partición. Desde una perspectiva biológica, para que ocurra una respuesta farmacológica es necesario que la molécula del fármaco atraviese una membrana biológica. La membrana, compuesta por materiales proteicos y lipídicos, actúan como una barrera lipofílica frente a la mayoría de las drogas. Conociendo el efecto de partición y la constante de disociación se puede estimar el sitio de absorción de una nueva entidad química.
- e) **Polimorfismo:** Un polimorfo es una fase cristalina sólida de un compuesto dado resultante de la posibilidad de como mínimo dos ordenamientos distintos de las moléculas del compuesto en el estado sólido. Un criterio seguro para la clasificación de un sistema como polimórfico es el siguiente: dos polimorfos mostrarán diferencia en la estructura de los cristales pero serán idénticos en los estados líquidos o de evaporación. Al igual que los polimorfos, los isómeros dinámicos funden a diferentes temperaturas pero arrojan productos fundidos de distinta composición. El polimorfismo es la capacidad de cualquier elemento o compuesto para cristalizar en la forma de más de una especie cristalina, por ejemplo, el carbón en la forma de diamante cúbico o grafito hexagonal. Los distintos polimorfismos de un compuesto dado en general son diferentes en estructura y propiedades como los cristales de dos compuestos distintos. La solubilidad, el punto de fusión, la densidad, la dureza, la forma de los cristales, las propiedades óptica y eléctricas, la presión de vapor, la estabilidad, etc. varían según la forma polimórfica.

- f) **Solubilidad:** Cuando se manejan nuevos fármacos es sumamente importante conocer su solubilidad, especialmente en sistemas acuosos, dado que estos compuestos pueden tener una solubilidad acuosa insuficiente para inducir una respuesta terapéutica. Cuando un fármaco tiene una solubilidad acuosa menor de 1 mg/mL dentro del rango de pH fisiológico (1 a 7) puede existir un problema de biodisponibilidad y deben iniciarse estudios para minimizar este inconveniente. La solubilidad de equilibrio del fármaco deberá determinarse en un disolvente o sistema de disolvente que no ejerza ningún efecto tóxico. Si la solubilidad del fármaco es menor a la concentración necesaria para la dosis recomendada deben adoptarse medidas para aumentar su solubilidad. El enfoque adoptado dependerá de la naturaleza química del fármaco y del tipo de producto deseado. Si el fármaco es ácido o básico su solubilidad puede ser afectada por el pH. Existen muchos fármacos para los cuales el ajuste del pH no representa un medio apropiado para lograr la solución.

Los fármacos muy pobremente ácidos o básicos pueden requerir un pH que se encuentre fuera del espectro fisiológico tolerable aceptado, lo que suele provocar problemas de estabilidad con los componentes de la formulación. Se han utilizado sistemas de cosolvenencia con eficiencia considerable para lograr solubilizar los fármacos poco solubles en medio acuoso. El propilenglicol, etanol, glicerina y polietilenglicoles líquidos son de uso común en la industria farmacéutica como cosolvente para mejorar la solubilidad.

Otros disolventes como el glucofurol, el carbonato de etilo, el lactato de etilo y la dimetilacetamida pueden ser utilizados para solubilizar fármacos, sin embargo cabe señalar que, salvo la posible excepción de la dimetilacetamida, estos solventes no fueron utilizados en productos orales y su aceptabilidad es dudosa. Los cosolventes generalmente cumplen un doble propósito en numerosos productos farmacéuticos líquidos. Estas sustancias no solamente favorecen la solubilidad del fármaco sino también aumentan la solubilidad de los componentes agregados al producto para mejorar el sabor.

En condiciones ideales, cuando se determina la proporción adecuada de cosolventes para lograr la concentración deseada se recomienda efectivizar la solución en la concentración deseada y luego colocarla a una temperatura de 5°C hasta que alcance el equilibrio. Si en estas condiciones se produce la precipitación puede ser necesario alterar la proporción de cosolventes. Se generalizó el uso de surfactantes de diversos tipos (no iónicos, catiónicos o aniónicos) como agentes solubilizantes para sustancia medicinales, se sabe que los surfactantes interactúan con algunos conservadores y en consecuencia reducen la acción preservadora. En ocasiones puede recurrirse a los fenómenos de complejación para mejorar las características de solubilidad. Sin embargo, el grado de asociación y la magnitud de aumento de la solubilidad generalmente no son adecuados para su uso en productos farmacéuticos. ¹

B) PROPIEDADES QUÍMICAS:

- a) **Estabilidad del fármaco:** Es sumamente importante determinar la estabilidad de la sustancia química a granel con la mayor rapidez posible. No se puede preparar formas farmacéuticas estables con una sustancia química que no es estable en su estado puro. Las muestras de la sustancia química generalmente son expuestas a distintas condiciones de luz, calor y humedad en presencia y en ausencia de oxígeno. El principio activo se coloca en frascos sellados con humedad y sin ella, y se almacena a temperaturas elevadas diversas que pueden variar en cierto grado entre los distintos laboratorios. La sensibilidad a la luz se mide por exposición de la superficie del compuesto a la luz. A veces se utilizan lámparas solares para exagerar las condiciones lumínicas. La higroscopicidad se evalúa colocando el principio activo en cajas Petri abiertas en condiciones de humedad relativa entre el 30 y el 100%. Las muestras son monitoreadas regularmente para detectar posibles cambios físicos, la captación de humedad y la degradación química. Cuando se detectan problemas de estabilidad en un principio activo puede ser importante determinar la vía de degradación e iniciar estudios para estabilizar el compuesto con aditivos apropiados.
- b) **Degradación hidrolítica:** La hidrólisis probablemente represente el proceso de degradación observado con mayor frecuencia en la formulación de nuevos fármacos. Puede presumirse que la mayoría de los fármacos estarán expuestos al agua durante su procesamiento o su conservación, en consecuencia existe el riesgo de hidrólisis a menos que las condiciones sean óptimas. La hidrólisis tiene lugar con ésteres, amidas, sales de ácidos débiles y bases fuertes y tioésteres, entre otros compuestos

- c) **Oxidación:** La degradación oxidativa es tan importante como la hidrólisis en la evaluación preliminar de la estabilidad de nuevos fármacos. Deben iniciarse estudios para establecer la vía oxidativa, para ver cuales son los aditivos capaces de minimizar la degradación oxidativa. La reacción oxidativa depende de varios factores, tales como la temperatura, la concentración de oxígeno en el líquido, las impurezas presentes y la concentración del compuesto oxidable.
- d) **Interacción fármaco - excipiente:** Los estudios de interacción entre los fármacos y los excipientes se diseñan con el fin de determinar qué excipientes pueden utilizarse de manera sistemática en las formas farmacéuticas finales. ¹

3.2 SOLUCIONES

La solución es una mezcla homogénea preparada disolviendo un sólido, un líquido o un gas en otro líquido y representa un grupo de preparados en los cuales las moléculas o los iones del soluto están dispersas homogéneamente entre las del solvente. Las soluciones también se pueden clasificar de acuerdo con sus propiedades físicas o químicas, el método de preparación, el uso, el estado físico, la cantidad de componentes y el tamaño de partículas.

Las **soluciones** se preparan disolviendo el ó los componentes activos en un disolvente acuoso o no acuoso. Estas formas farmacéuticas son útiles debido a que:

1. - Pueden formularse para diferentes vías de administración: oral, tópica, parenteral, etc. Ya que pueden ser introducidas en cavidades corporales.
2. - La dosis se puede ajustar con facilidad mediante dilución y la forma líquida oral se puede administrar sin inconveniente a niños o personas con dificultad para deglutir o trastornos en el aparato digestivo.

La preparación de estas formas farmacéuticas requiere varias consideraciones de parte del farmacéutico:

La finalidad del fármaco, tipo de uso: interno o externo, la concentración del fármaco, la elección del vehículo líquido, la estabilidad física y química del fármaco, la preservación del preparado y el uso de excipientes apropiados como amortiguadores; solventes; etc.

Como el fármaco se absorbe en un estado disuelto, muchas veces se comprueba que el índice de absorción de las formas farmacéuticas orales disminuye en el siguiente orden: solución acuosa>suspensión> comprimidos o cápsulas.

Lo que más preocupa al farmacéutico formulador es la estabilidad del principio activo en el producto final. En general, los fármacos son menos estables en medios acuosos que en las formas farmacéuticas sólidas, y en consecuencia es importante regular con amortiguadores para estabilizar las soluciones. En estos productos pueden ocurrir ciertas reacciones químicas simples que generan interacciones entre un componente y otro (lo cual significa que la formulación es inestable), interacción entre el recipiente y el producto (lo cual puede alterar el pH del producto y con esto la estabilidad del principio activo en la solución, haciéndolo inestable), o una reacción directa con el agua (hidrólisis)

3.3 CLASIFICACION, VIA DE ADMINISTRACIÓN, VENTAJAS Y DESVENTAJAS DE LOS INYECTABLES

Los inyectables pueden clasificarse en cinco categorías generales:

- a) **Soluciones listas para inyectar.**
- b) **Productos solubles secos, listos para combinar con un disolvente, justo antes de usar.**
- c) **Suspensiones listas para inyectar.**
- d) **Productos insolubles secos listos para combinar con un vehículo en el momento de usar.**
- e) **Emulsiones.**

Estas formas farmacéuticas deben cumplir con las siguientes características:

- * **Deben ser estériles, es decir; la ausencia total de microorganismos.**
- * **Deben estar libres de pirógenos, es decir; la ausencia de componentes bacterianos que causen reacciones febriles al organismo.**
- * **El principio activo debe estar en la cantidad exacta.**
- * **Libre de partículas extrañas.**
- * **El principio activo y los excipientes no deben ser tóxicos.**

Los inyectables pueden administrarse por vías: intravenosa, intramuscular, subcutánea, intradérmica e intrarraquídea. La índole del producto determina la vía de administración que se puede emplear en particular.

Los inyectables poseen las siguientes ventajas:

- * Pueden formularse para diferentes vías de administración.
- * Efecto farmacológico rápido.
- * Mayor biodisponibilidad.
- * Ajuste de la dosis mediante dilución; cuando no se pueden administrar los fármacos por vía oral.
- * Se pueden administrar fácilmente a menores de edad y ancianos cuando no pueden deglutir un comprimido.

Entre las desventajas de los inyectables están:

- * El requisito de asepsia al hacer la administración.
- * El riesgo de toxicidad textural por irritación local.
- * El factor doloroso real o psicológico.
- * La dificultad para corregir un error en la dosis administrada; en caso de que se cometiera la administración diaria o frecuente, esto plantea dificultades para el paciente.
- * Existen mayores interacciones entre los componentes.
- * Al necesitar mayores controles para evitar cualquier contaminación durante la fabricación, aumentan los costos de la producción de dichas formas farmacéuticas.

En vista de que cada aplicación produce cierta incomodidad al paciente, a menudo el químico trata de reducir esta incomodidad combinando más de un fármaco en una sola inyección, sin embargo hay que tener cuidado y analizar que no ocurran interacciones químicas y físicas significativas entre los fármacos y excipientes.

La aparición de un precipitado o cambio de color al combinar los preparados es una advertencia inmediata de que ha ocurrido una alteración. Esta combinación no se debe administrar al paciente porque las partículas sólidas pueden ocluir los vasos sanguíneos y es probable que el agente terapéutico no este disponible para su absorción o que el fármaco haya sido degradado a sustancias tóxicas.

Para evitar este problema pueden utilizarse estudios cinéticos de las velocidades de degradación, controlarse factores variables como pH, temperatura, carácter iónico de los constituyentes activos, etc.

3.4 REQUISITOS GENERALES PARA LA PREPARACIÓN DE PARENTERALES

Un requisito fundamental de todo preparado parenteral es que sea de **calidad**, lo que se traduce en **seguridad, eficacia y pureza**. En particular al referirnos a inyectables, hablamos de esterilidad, ausencia de pirógenos y partículas. Para lo cual es indispensable utilizar componentes de calidad y establecer la estabilidad y eficacia del producto con evidencia documental fidedigna.

3.5 PROCESO GENERAL PARA LA ELABORACIÓN DE PARENTERALES

Puede considerarse que la preparación de un producto parenteral comprenda cuatro aspectos generales:

- 1) Búsqueda y selección de los componentes.
- 2) Instalaciones (áreas asépticas) y procedimientos para producción (ausencia de pirógenos, procesos estériles)
- 3) Aseguramiento de calidad.
- 4) Envasado y rotulado.

3.6 RECIPIENTES

A los recipientes y cierres se les considera componentes del producto porque están en prolongado e íntimo contacto con el producto y pueden liberar sustancias o retirar constituyentes del producto, por tal motivo es importante considerar el tipo de recipiente primario que ha de contener la formulación. Los recipientes para las formulaciones de parenterales se les pueden considerar un componente porque no hay recipiente que sea del todo insoluble y que de alguna manera no afecte al líquido que contiene, en particular si éste es acuoso. En consecuencia, la elección de un recipiente para una inyección en particular debe basarse en la consideración de la composición del recipiente así como de la solución y del tratamiento a que se le habrá de someter.

a) **Plásticos.** Los polímeros termoplásticos se usan cada vez más como materiales para envasar preparaciones estériles como grandes volúmenes de parenterales y soluciones. Una de las ventajas principales de los envases de plástico es que no se rompen como el vidrio, pero también son mucho más livianos. Las bolsas flexibles de cloruro de polivinilo o de determinadas poliolefinas que se usan en la actualidad para los grandes volúmenes de soluciones intravenosas, tienen la ventaja adicional de que no se requiere intercambio aéreo; la flexibilidad de la bolsa se colapsa a medida que la solución sale de la bolsa.

La mayoría de los materiales plásticos tienen la desventaja de no ser tan transparentes como el vidrio y, por lo tanto, dificultan la inspección de su contenido. Además, muchos de estos materiales se ablandan o funden en las condiciones de esterilización. Puede hacerse la esterilización con óxido de etileno para el recipiente vacío, el cual se carga después con el producto en condiciones asépticas. Sin embargo hay que emprender una evaluación cuidadosa de los residuos del óxido de etileno y su efecto tóxico potencial.

b) **Vidrio.** El vidrio se emplea como recipiente de elección para la mayoría de los inyectables. En particular consisten de dióxido de silicio con variables cantidades de otros óxidos, como los de sodio, potasio, calcio, magnesio, aluminio, boro y hierro. La red estructural básica del vidrio es el tetraedro del óxido de silicio. El óxido bórico se introduce en esta estructura; pero la mayoría de los otros óxidos no. Estos últimos sólo están ligados con laxitud y están en los intersticios de la red con relativa libertad para migrar. Estos óxidos migratorios pueden lixiviarse dentro de la solución que está en contacto con el vidrio, en particular durante la reactividad aumentada de la esterilización. Los óxidos así disueltos pueden hidrolizarse y elevar el pH de la solución, catalizar reacciones o intervenir en reacciones.

La USP ha contribuido para separar los tipos de cristales, proporcionando una clasificación del vidrio en los tipos: tipo I, vidrio de boro-silicato; tipo II, vidrio tratado con cal sodada; tipo III, vidrio de cal sodada, y NP, vidrio de cal sodada no apto para recipientes para parenterales. El vidrio tipo I consiste en particular en dióxido de silicio y óxido bórico, con bajos niveles de óxido fuera de la red estructural. Es un vidrio químicamente resistente (baja lixiviabilidad) que también tiene un bajo coeficiente de dilatación térmica. En general, el vidrio tipo I se presta para todos los productos, aunque a veces se le trata con dióxido de azufre para aumentar su resistencia todavía más.

3.7 VEHÍCULOS Y TIPOS DE VEHICULOS

Los vehículos carecen de actividad terapéutica, son atóxicos y revisten una importancia primordial en la formulación porque presentan a los tejidos corporales la forma del constituyente activo para su absorción. Normalmente la absorción ocurre con suma rapidez y por completo cuando un fármaco se presenta en solución acuosa. La absorción suele ser más lenta si se modifica el vehículo con líquidos miscibles con agua o se lo sustituye con líquidos no miscibles con agua. El vehículo de máxima importancia para productos parenterales es el agua.

a) **Vehículos acuosos:** A menudo se emplean vehículos isotónicos constituidos en su totalidad por agua, a los cuales se puede agregar un fármaco, que es soluble en dicho medio. Puede ser que el efecto osmótico adicional del fármaco no alcance a producir ningún malestar al administrarla. Estos vehículos comprenden solución de cloruro de sodio, solución de dextrosa, solución de dextrosa y cloruro de sodio, generalmente se adiciona un sistema amortiguador de pH, es decir, un sistema ácido - base que amortigua los cambios de pH en la fórmula y al momento de ser administrada al paciente.

b) Vehículos miscibles en agua: En la formulación de parenterales se emplean varios disolventes miscibles con agua como una porción del vehículo. Estos disolventes se emplean en particular para conseguir la solubilidad de ciertos fármacos y reducir la hidrólisis. Los solventes más importantes de este grupo son alcohol etílico, polietilenglicol de la serie líquida, glicerina y propilenglicol.

c) Vehículos no acuosos: El grupo más importante de vehículos no acuosos está constituido por los aceites fijos. La USP contiene especificaciones que indican que estos vehículos deben ser de origen vegetal de modo que sean metabolizados, deben ser líquidos a temperatura ambiente y no deben tornarse rancios en poco tiempo. La USP también especifica límites para el grado de instauración y de contenido de ácidos grasos libres. Los aceites que se usan más habitualmente son los de maíz, semillas de algodón, maní y sésamo. Los aceites fijos se utilizan particularmente como vehículos para algunos preparados de hormonas. La etiqueta debe especificar el nombre del vehículo para que el usuario pueda estar alerta en caso de sensibilidad u otras reacciones conocidas.

3.8 SOLUTOS

Los productos químicos farmacéuticos a granel deben ser preparados en condiciones ideadas para impedir la introducción de contaminación química, física y microbiológica. Hasta donde sea posible, el sistema de fabricación debe ser un sistema cerrado, en particular si el producto químico se va a usar en una formulación parenteral. Además las superficies de contacto de todo el equipo que interviene en el proceso deben ser inertes ante las sustancias químicas que se procesan. Cuando las sustancias químicas se van a usar en una cantidad relativamente pequeña puede ocurrir que los grados comerciales ofrecidos en el mercado sean las únicas formas disponibles. En esos casos debe usarse el mejor grado químico obtenible. Es obvio que, si unas pocas partes por millón (ppm) de contaminantes iónicos en el agua para inyectables causan problemas de estabilidad, un nivel de contaminación similar en el soluto mismo también puede ocasionar problemas de estabilidad.

La catálisis metálica de reacciones químicas es una situación que se encuentra con frecuencia, otros factores que deben considerarse con respecto a la calidad de los solutos incluyen el nivel de contaminación microbiana y pirógena, las características de solubilidad determinadas por la forma física o química del compuesto y la ausencia de contaminación visible.

3.9 EXCIPIENTES

La USP incluye en esta categoría a todos los excipientes agregados a un preparado para mejorar o salvaguardar su calidad. Un excipiente agregado puede:

- * **Aumentar la solubilidad**, como el benzoato de sodio en la inyección de cafeína.
- * **Brindar comodidad al paciente**, como las sustancias agregadas para hacer isotónica una solución.
- * **Mejorar la estabilidad química de una solución**, como lo hacen los antioxidantes, los gases inertes, los agentes quelantes y los amortiguadores.
- * **Proteger a un preparado del crecimiento microbiano**, como los parabenos que se utilizan en soluciones para evitar el desarrollo de microorganismos.

El término “preservador” se aplica a veces sólo a aquellas sustancias que impiden el crecimiento de microbios en un preparado. Sin embargo, ese uso limitado es incorrecto y es mejor usarlo para todas las sustancias que actúan para retardar o impedir la degradación química, física o biológica de un preparado.

a) Agentes Antimicrobianos. La USP establece que es preciso agregar agentes antimicrobianos en concentración bacteriostática o fungistática a los preparados envasados en recipientes para múltiples dosis. Estos agentes deben estar presentes en la concentración adecuada en el momento de usar el medicamento con el fin de evitar la multiplicación de microorganismos introducidos inadvertidamente en el preparado al retirar parte del contenido con una aguja y jeringa hipodérmica. Como los antimicrobianos pueden tener toxicidad inherente para el paciente, la USP describe los límites de concentración para cada agente, por ejemplo el *metil p-hidroxibenzoato* al 0.18%, el *propil p-hidroxibenzoato* al 0.02% y el *alcohol benzílico* al 2%.

Es de esperar que los envases de dosis única y los envases a granel para farmacias, que no contienen agentes antimicrobianos sean usados de inmediato después de abrirlos o se descarten. Los envases de dosis única de gran volumen pueden carecer de preservador antimicrobiano. Por lo tanto, se debe tener mucho cuidado al guardar esos productos después de abrir el recipiente para preparar una mezcla, sobre todo en el caso de aquellos que pueden promover el crecimiento de microorganismos como por ejemplo, las soluciones para nutrición parenteral total. Aunque la refrigeración toma más lento el crecimiento de la mayoría de los microorganismos, no lo impide.

b) Reguladores de pH. Estos se usan principalmente para estabilizar una solución contra la degradación química que puede producirse si el pH cambia apreciablemente. Los sistemas reguladores de pH usados normalmente deben tener una capacidad amortiguadora tan baja como sea posible con el fin de no perturbar de manera significativa los sistemas reguladores del organismo cuando son inyectados. Las sales de los ácidos empleadas usualmente son citratos, acetatos y fosfatos.

e) **Antioxidantes.** Los antioxidantes suelen ser necesarios para preservar productos debido a la facilidad con que se oxidan muchos fármacos. El bisulfito de sodio al 0.1% es el que se usa con mayor frecuencia. El desplazamiento del aire (oxígeno) dentro y por encima de la solución, purgándolo con un gas inerte como el nitrógeno, también puede usarse como medio para controlar la oxidación de un fármaco sensible. Se requiere el control del proceso para estar seguros de que en cada envase se ha eliminado el aire en forma correcta y uniforme. ^{8, 11, 12}

IV. DESARROLLO EXPERIMENTAL

En este apartado se describe brevemente la metodología que se siguió para cada experimento realizado.

4.1. METODOLOGÍA

4.1.1 REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA.

4.1.2 ANÁLISIS DE MATERIAS PRIMAS Y EXCIPIENTES (PREFORMULACIÓN)

4.1.3 PROPUESTAS DE FORMULACIONES.

4.1.4 FORMULACIÓN.

4.1.1 REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA

En esta etapa, se recopiló toda la información necesaria de los activos y de los excipientes que van a formar parte de la formulación, así como los métodos de análisis para la cuantificación de los activos en la formulación y de detección de impurezas; y algunos aspectos técnicos para la fabricación dentro de las instalaciones del laboratorio.

4.1.2 ANÁLISIS DE MATERIAS PRIMAS Y EXCIPIENTES

En esta etapa del estudio, se analizó el comportamiento fisicoquímico de los principios activos, solos y con los excipientes propuestos para la formulación, bajo diferentes condiciones, además de estudiar la estabilidad de dichas moléculas bajo diferentes condiciones, así como su grado de cristalinidad y distribución de tamaño de partícula, como lo muestra la siguiente tabla:

TABLA No. 1: CARACTERIZACIÓN FÍSICOQUÍMICA Y DEGRADACIÓN DE LOS ACTIVOS.

PRUEBA No.	NOMBRE DE LA PRUEBA:	DESCRIPCIÓN:
1	DESCRIPCIÓN	Se realizó una descripción visual de los principios activos. Color, olor y forma
2	PUNTO DE FUSIÓN	Se colocó una pequeña muestra por separado, de los principios activos a analizar sobre un cubreobjetos en el Fisher - Johns, se incremento la temperatura de forma gradual. Se registró el intervalo de temperatura de fusión, repitiéndose las determinaciones al menos tres veces.
3	SOLUBILIDAD	Se colocaron 100 mg de muestra en tubos de ensayo, el solvente se adicionó poco a poco y con agitación continua de 0.5 en 0.5 mL hasta la disolución completa de cada sólido por separado. Los solventes utilizados fueron de uso farmacéutico.
4	ESTABILIDAD EN ESTADO SÓLIDO	Se colocaron en frascos ámbar bien identificados, aproximadamente 50 mg de muestra individual (SULFAMETOXASOL y TRIMETOPRIM) y se sometieron a las siguientes condiciones: LUZ y 65°C de temperatura, se tomaron muestras al inicio del estudio (t = 0), posteriormente cada tercer día durante el primer mes, para el segundo y tercer mes se tomaron muestras cada cinco días para su análisis por cromatografía por capa fina, comparando las muestras contra un estándar de cada principio activo preparado al momento de cada análisis.

5	DEGRADACIÓN DEL PRINCIPIO ACTIVO	<p>Se colocaron en frascos ámbar bien identificados, aproximadamente 50 mg de muestra individual (SULFAMETOXASOL y TRIMETOPRIM), se adicionó a cada frasco 1.0 mL de las siguientes soluciones:</p> <ul style="list-style-type: none"> • HIDRÓXIDO DE SÓDIO 2N • ÁCIDO CLORHÍDRICO 2N • PEROXIDO DE HIDRÓGENO AL 35% • AGUA DESMINERALIZADA <p>Se colocaron los frascos en una estufa a 65°C, excepto los frascos que contenían peróxido de hidrógeno al 35%, los cuales se colocaron a 30°C. Se tomaron muestras al inicio del estudio (t = 0), posteriormente cada tercer día durante el primer mes, para el segundo y tercer mes, las muestras se tomaron cada cinco días, se analizaron por cromatografía de capa fina, comparando las muestras contra un estándar de cada principio activo preparado al momento de cada análisis.</p>
6	COMPATIBILIDAD FÁRMACO-EXCIPIENTE	<p>Se colocaron en frascos ámbar bien identificados, aproximadamente 50 mg de muestra individual (SULFAMETOXASOL y TIMRTOPRIM) junto con una cantidad igual de los excipientes seleccionados, de manera individual, a cuatro condiciones diferentes: TEMPERATURA AMBIENTE, 65°C, 5°C y 30°/7°C. Se tomaron muestras al inicio del estudio (t = 0), posteriormente cada segundo día durante el primer mes, para el segundo y tercer mes, las muestras se tomaron cada cinco días, se analizaron por cromatografía de capa fina, comparando las muestras contra un estándar de cada principio activo preparado al momento de cada análisis.</p>
7	ANÁLISIS POR MICROSCOPIA ELECTRÓNICA DE BARRIDO Y DIFRACCIÓN DE RAYOS X	<p>Este estudio se realizó exclusivamente para el TRIMETOPRIM en el ININ, el objetivo fue determinar el grado de cristalinidad, la forma del cristal, debido a que esto nos indica qué polimorfo será más soluble, ya que se tuvieron problemas de solubilidad, además de obtener la distribución del tamaño de partícula.</p>

4.1.3 PROPUESTAS DE FORMULACIONES

En esta etapa del estudio, se propusieron una serie de formulaciones diferentes con los excipientes preseleccionados, de acuerdo con los resultados arrojados en el estudio de compatibilidad fármaco-excipiente, para obtener resultados de estabilidad y compatibilidad, además de ir definiendo un proceso de fabricación sencillo y factible de realizar de acuerdo a las instalaciones del laboratorio.

4.1.4 FORMULACION:

En esta etapa del estudio se determinó el proceso de fabricación y la fórmula, así como las especificaciones que el producto debe cumplir según la farmacopea (USP XXIV)

4.2 MATERIALES Y REACTIVOS EMPLEADOS EN EL ESTUDIO

TABLA No. 2: DIFERENTES LOTES DE TRIMETOPRIM UTILIZADOS DURANTE EL DESARROLLO

PRODUCTO:	No. LOTE:	PROVEEDOR:
Trimetoprim BP93GX	TMP/1051/99	Helm de México
Trimetoprim BP93	TMP/0531/99	Helm de México
Trimetoprim	TMP/0543/99	Helm de México
Trimetoprim	07082	Helm de México
Trimetoprim BP93 M	9910109	Pronaquim

TABLA No. 3: LOTE DE SULFAMETOXAZOL UTILIZADO DURANTE EL DESARROLLO

PRODUCTO:	No. LOTE:	PROVEEDOR:
Sulfametoxazol	990067	Helm de México

TABLA No. 4: REACTIVOS UTILIZADOS PARA LAS PRUEBAS DE DESARROLLO

1. - ETANOL G.R.	8. - HIDRÓXIDO DE SODIO.
2. - CLOROFORMO G.R.	9. - PERÓXIDO DE HIDRÓGENO.
3. - ÁCIDO ACÉTICO GLACIAL G.R.	10. - AGUA DESMINERALIZADA.
4. - METANOL G.R.	11. - ACETONITRILLO HPLC
5. - HIDRÓXIDO DE AMONIO G.R.	12. AGUA HPLC
6. - HEPTANO G.R.	13. - TRIETILAMINA G.R.
7. - ÁCIDO CLORHÍDRICO G.R.	

TABLA No. 5: ESTANDARES SECUNDARIOS PARA LAS PRUEBAS DE VALORACIÓN E IDENTIFICACIÓN DE LOS ACTIVOS Y/O PRODUCTOS DE DEGRADACIÓN

1. - ESTANDAR DE TRIMETOPRIM	2. - ESTANDAR DE SULFAMETOXAZOL
No. DE LOTE: ZP-025	No. DE LOTE: 210SMZ-9A
No. DE ANÁLISIS: EPE00511	No. ANÁLISIS: EPE0031
PUREZA: 99.873% B.II; 99.910% B.S.	PUREZA: 99.350% B.II; 99.408% B.S.
3. - ESTANDAR DE SULFANILAMIDA(USP)	4. - ESTANDAR DE ACIDO SULFANILICO(USP)

V. RESULTADOS

5.1 REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA

CO-TRIMOXAZOL (Sulfametoxazol-Trimetoprim)

PRESENTACIÓN EN EL MERCADO NACIONAL

TABLETAS: 80 mg de trimetoprim y 400 mg de sulfametoxazol por comprimido; 160 mg de trimetoprim y 800 mg de sulfametoxazol por comprimido (concentrado)

SUSPENSIÓN ORAL: 40 mg de trimetoprim y 200 mg de sulfametoxazol/5 mL.

INYECCIÓN INTRAVENOSA: 160mg de trimetoprim y 800 mg de sulfametoxazol/3 mL(3mL/ampolleta)

INFORMACIÓN FARMACOLÓGICA

INDICACIONES TERAPÉUTICAS:

Es indicada para el tratamiento de las infecciones urinarias como pielonefritis, cistitis, uretritis, prostatitis aguda y crónica, bacteriuria asintomática y profilaxis de infecciones recurrentes. Infecciones gastrointestinales como enteritis, gastroenteritis, diarrea del viajero, shigelosis, salmonelosis y fiebre tifoidea. Infecciones respiratorias superiores e inferiores, como otitis media, sinusitis, faringitis, amigdalitis, bronquitis aguda y agudizaciones de bronquitis crónica. Tratamiento y profilaxis de la neumonía causada por *Pneumocystis carinii*, en pacientes inmunodeprimidos. En infecciones de transmisión sexual causadas por *Neisseria gonorrhoeae*, *Chlamydia trachomatis* y *Haemophilus ducreyi*. También en osteomielitis e infecciones de la piel y tejidos blandos.

FARMACOCINÉTICA Y FARMACODINAMIA EN HUMANOS:

La asociación trimetoprim - sulfametoxazol (TMP - SMX), ejerce acción bactericida por inhibición de la vía metabólica del ácido fólico bacteriano. La acción conjunta y secuencial de sus componentes confiere un efecto sinérgico.

Cuenta con actividad de amplio espectro contra bacterias grampositivas como el *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae*, estreptococo beta-hemolítico del grupo A (*S. pyogenes*). *Nocardia sp.*, algunas cepas de enterococos, incluyendo *S. faecalis*.

También contra bacterias gramnegativas como *Enterobacter sp.*, *Acinetobacter*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus mirabilis*, *Morganella morganii*, *Salmonella sp.*, *Shigella sp.*, *Salmonella typhi*, *Haemophilus influenzae*, *Haemophilus ducreyi* y *Neisseria gonorrhoeae*, *Providencia* y *Serratia*; también es activo contra *Pneumocystis carinii*.

Se absorbe rápidamente en el tracto gastrointestinal. Sus concentraciones séricas pico, las alcanza entre 1 a 4 horas después de la administración oral.

La administración intravenosa alcanza concentraciones superiores. Por ambas vías se distribuye ampliamente a líquidos y tejidos corporales incluyendo esputo, humor acuoso, líquido del oído medio, líquido prostático, líquido vaginal, bilis y líquido cefalorraquídeo (LCR)

En pacientes con meningitis inflamadas la concentración en LCR es de 40% y 50% de la concentración séricas de TMP-SMX respectivamente. A nivel de la próstata la concentración alcanza hasta 200% de la concentración séricas. La unión a proteínas de TMP es del 44% y de SMX es de 70%. Atraviesa la placenta y alcanza concentraciones en líquido amniótico. Se distribuye a la leche materna.

La vida media de eliminación séricas de TMP es de 8 a 10 horas y de SMX de 10 a 13 horas. En pacientes con falla renal crónica la vida media de sulfametoxazol puede ser hasta 3 veces mayor que en individuos normales. Ambos fármacos se metabolizan en hígado y se excretan rápidamente por vía urinaria mediante filtración glomerular y secreción tubular.

El 80% de trimetoprim y el 20% de sulfametoxazol se recuperan en orina como fármaco sin cambios. La eliminación urinaria disminuye en pacientes con insuficiencia renal. Poca cantidad de trimetoprim se excreta por vía biliar. Ambos fármacos son moderadamente hemodializables.²¹

CONTRAINDICACIONES

- *Pacientes con hipersensibilidad a los componentes de la fórmula o con anemia megaloblástica secundaria a deficiencia de folatos.
- *Embarazo y lactancia.

PRECAUCIONES O RESTRICCIONES DE USO DURANTE EL EMBARAZO O LACTANCIA

No se recomienda su uso durante la lactancia y el embarazo.

MECANISMO DE ACCIÓN

El componente de sulfametoxazol inhibe la formación de ácido dihidrofólico a partir del ácido para-aminobenzoico (PABA) El trimetoprim inhibe la dihidrofolato reductasa, ambas reducen la síntesis del ácido fólico bacteriano.

INDICACIONES Y DOSIFICACIÓN

*INFECCIONES DE VÍAS URINARIAS Y SHIGELOSIS:

ADULTOS: 160 mg de trimetoprim/800 mg de sulfametoxazol (tabletas de doble potencia o concentradas) cada 12 horas, de 10 a 14 días en infecciones de vías urinarias y durante 5 días en shigelosis. Para cistitis simple o síndrome uretral agudo pueden administrarse de 1 a tres tabletas de doble potencia como dosis única. Si esta indicado, adminístrense por venoclisis 8 a 10 mg/Kg/día (basándose en el componente trimetoprim) divididos en dos a cuatro dosis cada 6, 8 o 12 horas hasta por 14 días.

NIÑOS: 8 mg/Kg de trimetoprim/40 mg/Kg de sulfametoxazol cada 24 horas divididos en dos dosis (una cada 12 horas) diez días para infecciones de vías urinarias; cinco días para shigelosis.

*OTITIS MEDIA:

NIÑOS: 8 mg/Kg de trimetoprim/40 mg/Kg de sulfametoxazol por 24 horas, divididos en dos dosis, una cada 12 horas por 10 días.

*NEUMONÍA POR *Pneumocystis carinii*:

ADULTOS Y NIÑOS: 20 mg/Kg de trimetoprim/100 mg/Kg de sulfametoxazol por 24 horas, divididos en dos dosis iguales cada 6 horas por 14 días. Si esta indicado, administrar por venoclisis 15 a 20 mg/Kg/día (basándose en el trimetoprim) divididos en tres o cuatro dosis cada 6 a 8 horas hasta por 14 días.

***BRONQUITIS CRÓNICA:**

ADULTO: 160 mg de trimetoprim/800 de sulfametoxazol cada 12 horas por vía intravenosa durante 7 a 10 días. No se recomienda en lactantes menores de dos meses.

EFFECTOS SECUNDARIOS:

HEMATOLÓGICOS: agranulocitosis, anemia aplásica, anemia megaloblástica, trombocitopenia, leucopenia, anemia hemolítica.

SISTEMA NERVIOSO CENTRAL: cefalcas, depresión mental, convulsiones, alucinaciones.

GASTROINTESTINALES: náuseas, vómitos, diarrea, dolor abdominal, anorexia, estomatitis.

URETRALES: nefrosis tóxica con oliguria y anuria, cristaluria, hematuria.

HEPÁTICOS: ictericia.

DERMATOLÓGICOS: eritema multiforme (síndrome de Stevens-Johnson), erupción generalizada, necrólisis epidérmica dermatitis exfoliativa, fotosensibilidad, urticaria, prurito.

OTROS: hipersensibilidad, anafilaxis.

INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS Y DE OTRO GÉNERO:

Aumenta el efecto anticoagulante y la deficiencia de folato inducida por fenitoína, puede desplazar al metotrexato de las proteínas plasmáticas incrementando sus concentraciones, disminuye la eficacia de anticonceptivos y aumenta el riesgo de hemorragia.

PRECAUCIONES Y RELACIÓN CON EFECTOS DE CARCINOGENESIS, MUTAGENESIS, TERATOGENESIS Y SOBRE LA FERTILIDAD

Debe de administrarse con precaución en pacientes con obstrucción urinaria, alergias severas o asma y, en quienes tienen deficiencia de glucosa 6-fosfato deshidrogenasa (G-6-DP), en pacientes con insuficiencia renal o hepática, debe ajustarse la dosis.

En pacientes con hipersensibilidad a la acetazolamida, tiazidas y tolbutamida, pueden existir reacciones cruzadas. No se recomienda su administración en niños menores de 2 meses de edad. La administración intramuscular no se recomienda en niños menores de 5 años de edad. Los estudios en cuanto a la carcinogénesis, mutagénesis y efectos sobre la fertilidad, con ambos fármacos por separado no han demostrado potencial alguno. Los estudios en animales indican un posible riesgo teratogénico y los efectos sobre la fertilidad en humanos se desconoce. En ratas a dosis elevadas, no han revelado efectos sobre la fertilidad.

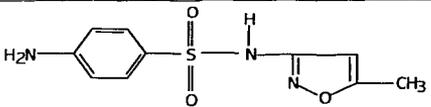
SOBREDOSIFICACIÓN O INGESTA ACCIDENTAL:

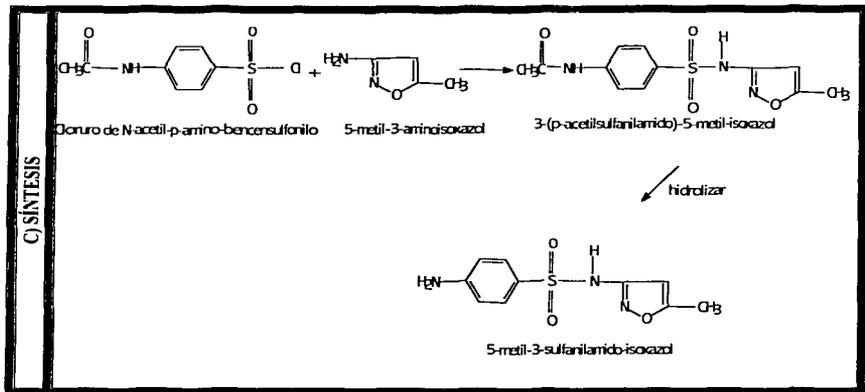
MANIFESTACIONES Y MANEJO (ANTIDOTOS)

La sobredosis puede producir síntomas como náuseas, vómito, diarrea, confusión, depresión mental, cefalea, depresión de médula ósea y discretas elevaciones de las transaminasas. Su tratamiento consiste en el vaciamiento gástrico induciendo el vómito y realizar lavado, adicionando medidas de soporte o sintomáticas con monitoreo de la biometría hemática y electrolitos séricos. La hemodiálisis retira pocas cantidades del fármaco, la diálisis peritoneal no es efectiva. Esta combinación se utiliza a menudo en pacientes inmunosuprimidos, gravemente enfermos, cuando se prescribe para el tratamiento de neumonía por *Pneumocystis carinii*. 5, 14, 15, 16, 17, 18, 19

CONSIDERACIONES IMPORTANTES: Para infusión intravenosa se diluye el concentrado inyectable en 125 mL de una solución de dextrosa al 5% antes de la administración. No mezclar con otros medicamentos o soluciones. La infusión intravenosa será lenta en 60 a 90 minutos. No administrarse rápidamente o en inyección masiva. Una vez mezclada utilicela en el transcurso de dos horas. No se refrigere. ¹⁷

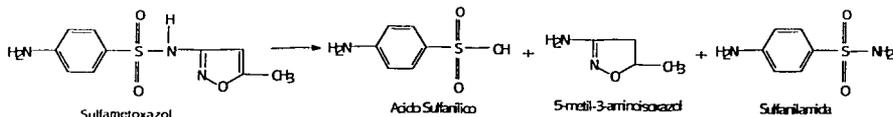
TABLA No.6: CARACTERIZACIÓN FÍSICOQUÍMICA DEL SULFAMETOXAZOL^{2, 3, 6, 7, 9}

A) DESCRIPCIÓN	
1. NOMBRE	4-amino-N-(5-metil-3-isoxazolil) sulfanilamida
2. FÓRMULA CONDENSADA	C ₁₀ H ₁₁ N ₃ O ₃ S
3. FÓRMULA DESARROLLADA	
4. PESO MOLECULAR	253.28 g/mol
5. APARIENCIA, COLOR Y OLORES	Polvo blanco o blanco amarillento, cristalino, inodoro.
B) PROPIEDADES FÍSICAS	
1. PUNTO DE FUSIÓN	168°-172°C
2. pH	4-6. Utilizar una suspensión al 10% m/v de la muestra en agua libre de dióxido de carbono.
3. pKa	5.6
4. SOLUBILIDAD	<p>SOLVENTE: SOLUBILIDAD (mg/ml) a 25°C:</p> <p>BENCENO----- 0.5</p> <p>CLOROFORMO----- 2.3</p> <p>ETANOL 95%----- 37.8</p> <p>ETER ETÍLICO----- 2.7</p> <p>ISOPROPANOL----- 8.8</p> <p>METANOL----- 90.3</p> <p>ÉTER DE PETROLEO 30-60°C----- 0.2</p> <p>HIDRÓXIDO DE SODIO 0.1N----- 16.0</p> <p>AGUA----- 0.5</p>



D) ESTABILIDAD Y DEGRADACIÓN

Cuando una solución de sulfametoxazol al 10% se coloca a refluxo en solución 0.4N de NaOH durante una hora, no se observa descomposición por cromatografía en capa fina (CCF). Cuando la misma solución de sulfametoxazol se pone a refluxo durante una hora en solución 0.4N de HCl, la molécula se descompone para formar ácido sulfanílico y 5-metil-3-amino isoxazol, y si se prolonga por más tiempo el calentamiento, se detectan 3 productos diazobles por cromatografía. El sulfametoxazol es estable a 110°C por 5 días, protégase de las exposiciones prolongadas de luz.



E) POLIMORFOS

Se han identificado tres formas polimórficas de sulfametoxazol I, II y III. Mezclas de las formas II y III se obtienen de la cristalización con n-butanol, acetona, metanol, agua y hielo-acetona. La forma II produce una endoterma de transición aproximadamente a 166°C, la temperatura esta relacionada íntimamente con la temperatura de fusión. Después de que la forma II se calienta aproximadamente a 164°C el espectro IR se observa idéntico de la forma I. La difracción de rayos x de las dos formas es similar.

F) METODO ANALITICO PARA DETECCION DE PRODUCTOS DE DEGRADACION

CROMATOGRAFIA POR CAPA FINA (CCF): Se utiliza para separar el sulfametoxazol del ácido sulfanílico y de la sulfanilamida. Se utilizan cromatoplacas de sílica gel y como fase móvil etanol-metanol: n-heptano: cloroformo: ácido acético glacial (100:100:100:33.3), la mezcla etano-metanol se hace con 95 partes de etanol y 5 partes de metanol. La muestra de sulfametoxazol se disuelve en metanol amoniacal, se aplica y se deja ascender por la cromatoplaca hasta que la fase móvil alcanza $\frac{3}{4}$ partes de ésta, se retira, seca y revela con luz UV (longitud larga)

Rfs aproximados: ácido sulfanílico: 0.1
 sulfanilamida: 0.5
 sulfametoxazol: 0.7

- a) **Disolventes:** 1) Mezcla de etanol-metanol (95:5) 100ml
 2) Solución de hidróxido de amonio: diluir 1ml de NH_4OH en 100 ml de la mezcla etanol-metanol (95:5)
- b) **Estándares:** Sulfametoxazol, sulfanilamida y ácido sulfanílico.
- c) **Fase estacionaria:** Placa de sílica gel.
- d) **Fase móvil:** Mezcla de etanol-metanol: heptano: cloroformo: ácido acético glacial. (30:30:30:10), la mezcla de etanol-metanol se realiza con 95 partes de etanol y 5 partes de metanol.
- e) **Revelador:** lámpara de luz ultravioleta en la longitud corta. ³

G.- MÉTODO ANALÍTICO PARA VALORACIÓN

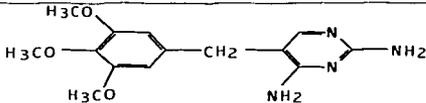
- a) Preparación de la fase móvil: Mezclar 1400 ml de agua grado HPLC, 400 ml de acetonitrilo grado HPLC y 2 ml de trietilamina grado reactivo en un matraz volumétrico de 2000 ml, dejar equilibrar a temperatura ambiente y determinar el pH, si es necesario ajustar a $\text{pH} = 5.1 \pm 0.1$ con solución 0.2 N de hidróxido de sodio o con solución al 1 % v/v de ácido acético glacial, llevar al aforo con agua y filtrar a través de una membrana de $0.45 \mu\text{m}$ de diámetro de poro. Conservar en frasco ámbar limpio y seco, libre de sustancias, bien cerrado y a temperatura de 5° a 15°C (refrigeración)
- b) Preparación del estándar: Pesar 8 mg de Sref. de Trimetoprim en un matraz volumétrico de 25 ml, en el mismo matraz pesar 40 mg de Sref. de Sulfametoxazol, disolver y llevar al aforo con metanol grado HPLC. Tomar una alícuota de 5 ml de esta solución y llevarlo a un matraz volumétrico de 50 ml, llevar al aforo con fase móvil y mezclar. Esta solución contiene $32\mu\text{g/ml}$ de Trimetoprim y $160 \mu\text{g/ml}$ de Sulfametoxazol.
- c) Preparación de la muestra: Realizar un pool con el contenido de 20 ampollitas de 3 ml c/u en un matraz Erlenmeyer de 100 ml, de aquí tomar 3ml de la muestra (el equivalente a 160 mg y 800 mg de trimetoprim y sulfametoxazol respectivamente) y pasarlos a un matraz volumétrico de 100ml, llevar al aforo con metanol grado HPLC, mezclar y pasar una alícuota de 2 ml a un matraz volumétrico de 100 ml, llevar al aforo con la fase móvil y mezclar.
- d) Filtrar la solución y colocar en el equipo de HPLC. Esta solución debe de contener $32 \mu\text{g/ml}$ de Trimetoprim y $160 \mu\text{g/ml}$ de Sulfametoxazol.^{3,7}

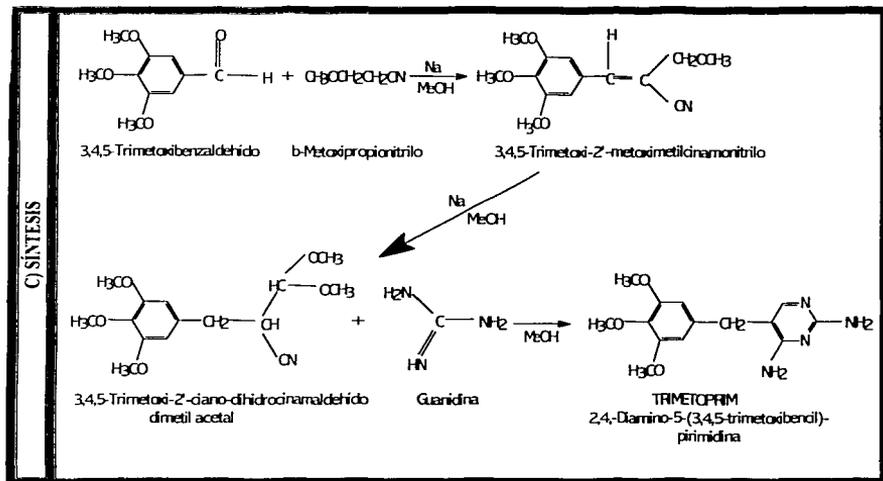
H. ESPECIFICACIONES PARA MATERIA PRIMA	DETERMINACIONES	ESPECIFICACIÓN (FEUM 5°)
	1. DESCRIPCIÓN	Polvo cristalino blanco o amarillo claro
	2. SOLUBILIDAD	Fácilmente soluble en acetona, soluble en soluciones de hidróxidos alcalinos, poco soluble en alcohol, muy ligeramente soluble en agua, éter y cloroformo.
	3. ENSAYOS DE IDENTIDAD	a) IR conforme al patrón de referencia
		b) UV conforme al patrón de referencia
		c) Positiva para aminas aromáticas primarias
		d) Presenta color amarillo dorado persistente.
	4. CLARIDAD Y COLOR DE LA SOLUCIÓN	Clara y no más colorida que el patrón de referencia.
	5. TEMPERATURA DE FUSIÓN	168-172 °C
	6. METALES PESADOS	No más de 20 ppm
7. PÉRDIDA POR SECADO	No más de 0.5 %	
8. RESIDUO DE IGNICIÓN	No más de 0.1 %	
9. SUSTANCIAS RELACIONADAS	Cumple especificación	
10. VALORACIÓN	98.5 - 101.0 %	

DETERMINACIONES	ESPECIFICACIÓN
DESCRIPCIÓN	Solución transparente incolora o ligeramente amarilla, libre de partículas.
IDENTIFICACIÓN	Presenta manchas principales cuyos valores de Rf corresponden a aquellas manchas producidas por las Preparaciones Estándar de Sref de Trimetoprim (Rf aproximadamente 0.5) y Sref de Sulfametoxazol (Rf aproximadamente 0.7)
PIRÓGENOS	Cumple con los requisitos de la prueba para pirógenos 0.5 mL/Kg
pH	Entre 9.5 y 10.0
PARTÍCULAS	Cumple con los requisitos para inyectables de pequeño volumen.
PRUEBA A: COMPUESTOS RELACIONADOS PARA PRODUCTOS DE DEGRADACIÓN DEL TRIMETOPRIM	Cualquier mancha de la preparación de prueba a un Rf aproximadamente de 0.6 a 0.7 no es mayor en tamaño e intensidad que la mancha producida por el estándar A, a un Rf aproximado de 0.5, correspondiente a no más de 0.5%
PRUEBA B: COMPUESTOS RELACIONADOS PARA SULFANILAMIDA Y ÁCIDO SULFÁNILICO COMO PRODUCTOS DE DEGRADACIÓN DEL SULFAMETOXAZOL	Cualquier mancha de la preparación de prueba a un valor de Rf aproximadamente de 0.5 o 0.1 no es mayor en tamaño o intensidad que las manchas producidas por la preparación de los estándares B y C, respectivamente, correspondientes a no más de 0.5% de sulfanilamida y 0.3% de ácido sulfánilico.
OTROS REQUISITOS	Cumple con los requisitos para inyectables.
VALORACIÓN	Contiene no menos de 90.0% y no más de 110.0% de las cantidades declaradas de sulfametoxazol (C ₁₀ H ₁₁ N ₃ O ₃ S) y trimetoprim (C ₁₄ H ₁₈ N ₄ O ₃)
HERMETICIDAD	Realizarla con 10 ampolletas

I. ESPECIFICACIONES PARA PRODUCTO TERMINADO
TRIMETOPRIM/SULFAMETOXAZOL 160/800 mg/3ml.

TABLA No. 7: CARACTERIZACIÓN FISICOQUÍMICA DEL TRIMETOPRIM 2, 3, 6, 7, 9

A) DESCRIPCIÓN		
1. NOMBRE	2,4-diamino-5-(3', 4', 5'-trimetoxibencil)-pirimidina.	
2. FÓRMULA CONDENSADA	C ₁₄ H ₁₈ N ₄ O ₃	
3. FÓRMULA DESARROLLADA		
4. PESO MOLECULAR	290.32 g/mol	
5. APARIENCIA, COLOR Y OLO	Polvo cristalino blanco o amarillo pálido, áspero y sin olor.	
B) PROPIEDADES FÍSICAS		
1. PUNTO DE FUSIÓN	199°- 203°C	
2. pH	no se reporta	
3. pKa	6.6	
4. SOLUBILIDAD	SOLVENTE:	
	SOLUBILIDAD (g/100mL.) a 25°C:	
	AGUA-----	0.040
	ETANOL 95%-----	0.810
	METANOL-----	1.210
	ISOPROPANOL-----	0.120
	CLOROFORMO-----	1.820
	BENCENO-----	0.002
	ACETONA-----	0.350
	ALCOHOL BENCILICO-----	7.290
PROPILENGLICOL-----	2.570	
DIMETILACETAMIDA-----	13.86	



Se han detectado por RM y espectrometría de masas 5 productos de degradación, por calentamiento de la materia prima (trimetoprim) bajo reflujo con acidez media o, exponiendo una suspensión de trimetoprim con varias soluciones reguladoras a la luz directa. Dichos productos se mencionan a continuación, así como sus fórmulas respectivas:

PRODUCTO No1: 2-hidroxi-4-amino-5-(3', 4', 5'-trimetoxibencil) pirimidina.

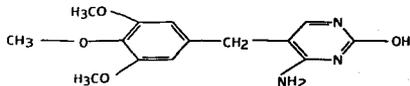
PRODUCTO No2: 2-amino-4-hidroxi-5-(3', 5'-dimetoxi-4-hidroxibencil) pirimidina.

PRODUCTO No3: 2-amino-4-hidroxi-5-(3', 4', 5'-trimetoxibencil) pirimidina.

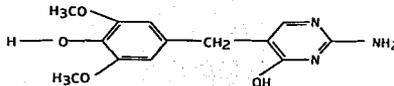
PRODUCTO No4: 2,4-diamino-5-ona-(3', 4', 5'-trimetoxibencil) pirimidina.

PRODUCTO No5: 2,4-dihidroxi-5-(3', 4', 5'-trimetoxibencil) pirimidina.

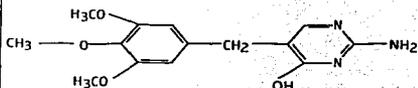
PRODUCTO No6: 2,4-diamino-5-(3', 4', 5'-trimetoxibencil) pirimidina



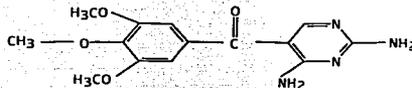
PRODUCTO 1



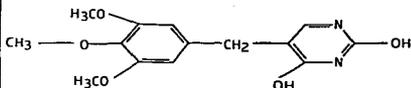
PRODUCTO 2



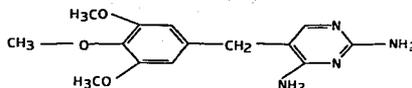
PRODUCTO 3



PRODUCTO 4



PRODUCTO 5



PRODUCTO 6

E) POLIMORFOS	<p>El cristal más frecuentemente encontrado del trimetoprim se ha obtenido por varios disolventes orgánicos y se denota como forma I y es triclinico. Se reporta la existencia de un segundo polimorfo, la forma II, el cual fue cristalizado con tolueno, el cristal es monoclinico. La forma II pasa a la forma I por calentamiento a 170°C y por lo tanto tendrá el mismo punto de fusión, de 200°C.</p>
F) METODO ANALITICO PARA DETECCION DE PRODUCTOS DE DEGRADACION	<p>CROMATOGRAFÍA POR CAPA FINA (CCF)</p> <p>FASE ESTACIONARIA: sílica gel.</p> <p>FASE MOVIL: la misma que se reporta para sulfametoxazol.</p> <p>REVELADOR: luz ultravioleta, longitud larga.</p> <p>DISOLVENTE PARA EL TRIMETOPRIM: metanol grado reactivo.</p> <p>R_f del estandar de trimetoprim: 0.5 R_f de productos de degradación: 0.6 ó 0.7^{3,6}</p>

G.- MÉTODO ANALÍTICO PARA VALORACIÓN

- a) Preparación de la fase móvil: Mezclar 1400 ml de agua grado HPLC, 400 ml de acetonitrilo grado HPLC y 2 ml de Trietilamina grado reactivo en un matraz volumétrico de 2000 ml, dejar equilibrar a temperatura ambiente y determinar el pH, si es necesario ajustar a $\text{pH} = 5.1 \pm 0.1$ con solución 0.2 N de hidróxido de sodio o con solución al 1 % v/v de ácido acético glacial, llevar al aforo con agua y filtrar a través de una membrana de $0.45 \mu\text{m}$ de diámetro de poro. Conservar en frasco ámbar limpio y seco, libre de sustancias, bien cerrado y a temperatura de 5° a 15°C (refrigeración).
- b) Preparación del estándar: Pesar 8 mg de Sref de Trimetoprim en un matraz volumétrico de 25 ml, en el mismo matraz pesar 40 mg de Sref de Sulfametoxazol, disolver y llevar al aforo con metanol grado HPLC. Tomar una alícuota de 5 ml de esta solución y llevarlo a un matraz volumétrico de 50 ml. Llevar al aforo con fase móvil y mezclar. Esta solución contiene $32 \mu\text{g} / \text{ml}$ de Trimetoprim y $160 \mu\text{g} / \text{ml}$ de Sulfametoxazol.
- c) Preparación de la muestra: Realizar un pool con el contenido de 20 ampollitas de 3 ml c/u en un matraz Erlenmeyer de 100 ml, de aquí tomar 3 ml de la muestra (el equivalente a 160 mg y 800 mg de trimetoprim y sulfametoxazol respectivamente) y pasarlos a un matraz volumétrico de 100 ml, llevar al aforo con metanol grado HPLC, mezclar y pasar una alícuota de 2 ml a un matraz volumétrico de 100 ml, llevar al aforo con la fase móvil y mezclar.
- d) Filtrar la solución y colocar en el equipo de HPLC. Esta solución debe de contener $32 \mu\text{g} / \text{ml}$ de Trimetoprim y $160 \mu\text{g} / \text{ml}$ de Sulfametoxazol.^{3,6}

H. ESPECIFICACIONES PARA MATERIA PRIMA	DETERMINACIONES	ESPECIFICACIÓN (FEUM 5ª EDICION)
	1. DESCRIPCIÓN	Polvo cristalino blanco o ligeramente amarillo, inodoro.
	2. SOLUBILIDAD	Muy ligeramente soluble en agua, soluble en alcohol bencílico, poco soluble en cloroformo y metanol, ligeramente soluble en alcohol y acetona, prácticamente insoluble en éter y tetracloruro de carbono.
	3. ENSAYO DE IDENTIDAD	a) IR conforme al patrón de referencia.
		b) UV conforme al patrón de referencia.
	4. TEMPERATURA DE FUSIÓN	199 °C - 203 °C
	5. PÉRDIDA POR SECADO	No más de 0.5 %
	6. RESIDUOS DE IGNICIÓN	No más de 0.1 %
	7. SUSTANCIAS RELACIONADAS	No más de 0.5 %
8. VALORACIÓN	98.5 % - 101.0 %	

5.2 CARACTERIZACIÓN FÍSICOQUÍMICA DE LOS PRINCIPIOS ACTIVOS (PREFORMULACIÓN)

TABLA No. 8: DESCRIPCIÓN FÍSICA DE LOS ACTIVOS

PRODUCTO:	No. DE LOTE:	RESULTADOS:
Trimetoprim	TMP/1051/99	Polvo blanco, inodoro, es muy adherente.
Trimetoprim	TMP/0531/99	Polvo cristalino fino, blanco, inodoro, no es adhesivo.
Trimetoprim	TMP/0543/99	Polvo cristalino blanco, inodoro, no es adhesivo.
Trimetoprim	T9910109	Polvo cristalino blanco, inodoro, no es adhesivo.
Trimetoprim	9910109	Polvo blanco, inodoro, muy adhesivo a las paredes del contenedor.
Sulfametoxazol	990067	Polvo blanco ó amarillo claro, inodoro, muy adhesivo.

TABLA No. 9: DETERMINACIÓN DEL RANGO DE TEMPERATURA DE FUSIÓN DE LOS ACTIVOS

PRODUCTO:	No. DE LOTE:	RESULTADOS:	CONDICIONES:
Trimetoprim	TMP/1051/99	201-203°C	Temperatura: 27°C H.R.: 55%
Trimetoprim	TMP/0531/99	200-202°C	Temperatura: 27°C H.R.: 55%
Trimetoprim	TMP/0543/99	199-201°C	Temperatura: 27°C H.R.: 55%
Trimetoprim	T9910109	200-203°C	Temperatura: 27°C H.R.: 55%
Trimetoprim	9910109	201-202°C	Temperatura: 27°C H.R.: 55%
Sulfametoxazol	990064	169-171°C	Temperatura: 27°C H.R.: 55%

NOTA: Las determinaciones se realizaron en un equipo Fisher-Johns. Los rangos de temperatura de fusión reportados en la literatura (FEUM 6ª edición) son para el trimetoprim de 199-203°C y para el sulfametoxazol de 168-172°C. Se reporta el valor promedio de tres determinaciones.

TABLA No. 10: SOLUBILIDAD DE LOS ACTIVOS

MATERIA PRIMA:	LOTE:	SOLUBILIDAD EN g/mL.						CONDICIONES:
		AGUA PURIFICADA	ETANOL 95%	PROPILLEN GLICOL	ALCOHOL BENCILICO	DMAC	NaOH 0.1N	
Frimetoprim	TMP/1051/99	0.0004	0.0077	0.0250	0.0667	0.1386	X	28°C 50% H.R.
Frimetoprim	TMP/0531/99	0.0003	0.0066	0.0200	0.0500	0.1209	X	26°C 48% H.R.
Frimetoprim	TMP/0543/99	0.0003	0.0055	0.0167	0.0333	0.1209	X	25°C 51% H.R.
Frimetoprim	T9910109	0.0004	0.0077	0.0250	0.0667	0.1386	X	25°C 55% H.R.
Frimetoprim	9910109	0.0004	0.0083	0.0285	0.0667	0.1386	X	24°C 51% H.R.
Sulfametoxazol	990067	0.0003	0.0285	X	X	X	0.1667	26°C 55% H.R.

NOTA: La cantidad de material sólido fue de 100 mg para cada determinación.

5.2.1 ESTABILIDAD Y DEGRADACIÓN DE LOS PRINCIPIOS ACTIVOS:

SULFAMETOXAZOL

Rf sulfametoxazol = 0.7 (SMX)

Rf ácido sulfanílico = 0.1 (ACSULICO)

Rf sulfanilamida = 0.5 (SULIDA)

TABLA No. 11: ESTABILIDAD Y DEGRADACIÓN DEL SULFAMETOXAZOL (CCF)

ESTA. SMX	ESTA. ACSULICO	ESTA. SULIDA	ESTABILIDAD		CONDICIONES DE DEGRADACIÓN				TIEMPO (días)
			LUZ	65°C	AGUA PUR.	NaOH 2N	HCl 2N	H ₂ O ₂ 35%	
0.75	0.12	0.53	0.75	0.75	0.75	0.75	0.75	0.74	0
0.75	0.16	0.54	0.73	0.75	0.74	0.75	0.75, 0.14	0.76	3
0.76	0.12	0.54	0.75	0.76	0.75	0.76	0.76, 0.14	0.75	6
0.76	0.14	0.54	0.76	0.72	0.74	0.74	0.74, 0.12	0.73	9
0.75	0.16	0.54	0.75	0.76	0.76	0.71	0.75, 0.13	0.72	12
0.73	0.15	0.53	0.76	0.75	0.73	0.73	0.73, 0.13	0.74	15
0.73	0.12	0.54	0.76	0.76	0.76	0.72	0.76, 0.16	0.74	18
0.72	0.13	0.53	0.72	0.74	0.75	0.75	0.73, 0.14	0.73	21
0.75	0.13	0.53	0.73	0.73	0.73	0.75	0.72, 0.14	0.75	24
0.75	0.12	0.53	0.74	0.76	0.73	0.75	0.72, 0.15	0.76	27
0.76	0.13	0.53	0.74	0.75	0.73	0.74	0.73, 0.12	0.72	30
0.74	0.13	0.53	0.73	0.75	0.74	0.72	0.73, 0.16	0.72	35
0.74	0.13	0.53	0.72	0.73	0.72	0.72	0.74, 0.13	0.74	40
0.75	0.12	0.53	0.7	0.72	0.72	0.74	0.74, 0.12	0.73	45
0.75	0.12	0.53	0.75	0.72	0.74	0.73	0.74, 0.13	0.73	50
0.77	0.15	0.51	0.73	0.74	0.74	0.73	0.71, 0.12	0.73	60
0.75	0.15	0.52	0.73	0.73	0.75	0.75	0.73, 0.15	0.74	65
0.75	0.14	0.53	0.74	0.73	0.73	0.71	0.72, 0.14	0.72	70
0.75	0.13	0.53	0.74	0.73	0.74	0.74	0.76, 0.14	0.74	75
0.73	0.13	0.52	0.75	0.74	0.72	0.75	0.72, 0.15	0.74	80
0.72	0.12	0.53	0.74	0.74	0.72	0.72	0.75, 0.13	0.73	85
0.73	0.15	0.53	0.73	0.73	0.75	0.72	0.73, 0.12	0.73	90

H₂O DESMINERALIZADA, NaOH 2N, HCl 2N a 65°C
 PEROXIDO DE HIDRÓGENO 35% (H₂O₂ 35%) a 30°C

TRIMETOPRIM

Rf trimetoprim = 0.5 (TMP)

Rf productos de degradación = 0.6 ó 0.7 (PD)

TABLA No. 12: RESULTADOS DE ESTABILIDAD Y DEGRADACIÓN DEL TRIMETOPRIM OBTENIDOS POR CROMATOGRAFIA DE CAPA DELGADA

ESTAN TMP	ESTABILIDAD		CONDICIONES DE DEGRADACIÓN					TIEMPO (días)
	LUZ	70°C	AGUA DESM.	NaOH 2N	HCl 2N	H2O2 35%		
0.52	0.51	0.50	0.51	0.56	0.51	0.52	0	
0.54	0.54	0.53	0.53	0.53	0.53	0.51	3	
0.53	0.52	0.51	0.52	0.54	0.53, 0.68	0.53	6	
0.53	0.53	0.54	0.53	0.53	0.52, 0.68	0.53	9	
0.53	0.53	0.54	0.54	0.52	0.53, 0.73	0.52	12	
0.54	0.52	0.53	0.54	0.52	0.53, 0.68	0.54	15	
0.54	0.52	0.53	0.54	0.53	0.54, 0.68	0.54	18	
0.51	0.53	0.53	0.55	0.56	0.53, 0.72	0.52	21	
0.56	0.54	0.52	0.56	0.55	0.53, 0.75	0.56	24	
0.54	0.54	0.56	0.53	0.51	0.54, 0.76	0.51	27	
0.55	0.52	0.56	0.52	0.53	0.54, 0.76	0.53	30	
0.53	0.53	0.54	0.53	0.54	0.53, 0.77	0.52	35	
0.52	0.52	0.54	0.52	0.53	0.54, 0.76	0.54	40	
0.51	0.51	0.54	0.53	0.53	0.54, 0.75	0.52	45	
0.53	0.55	0.53	0.54	0.52	0.53, 0.74	0.53	50	
0.54	0.56	0.52	0.55	0.51	0.34, 0.76	0.54	55	
0.53	0.55	0.53	0.51	0.55	0.54, 0.75	0.55	60	
0.53	0.54	0.53	0.53	0.55	0.53, 0.74	0.53	65	
0.52	0.53	0.52	0.53	0.52	0.53, 0.74	0.52	70	
0.51	0.52	0.52	0.56	0.53	0.53, 0.75	0.54	75	
0.56	0.53	0.53	0.51	0.53	0.54, 0.75	0.53	80	
0.51	0.52	0.54	0.54	0.54	0.53, 0.74	0.52	85	
0.53	0.51	0.53	0.52	0.53	0.54, 0.74	0.53	90	

H₂O DESMINERALIZADA, NaOH 2N, HCl 2N a 65°C
 PEROXIDO DE HIDRÓGENO (H₂O₂ 35%) a 30°C

5.2.2 COMPATIBILIDAD FÁRMACO – EXCIPIENTE

TABLA No. 13: COMPATIBILIDAD FÁRMACO – EXCIPIENTE (CCF)

ESTANDARES				MUESTRA								TIEMPO (días)
STD TMP	STD SMX	STD ACSULICO	STD SULIDA	TEMP. AMB.		70°C		5° C		30°C/7°C		
				T	S	T	S	T	S	T	S	
0.52	0.73	0.16	0.55	0.48	0.78	0.50	0.78	0.51	0.79	0.55	0.74	0
0.48	0.74	0.15	0.54	0.49	0.78	0.55	0.75	0.50	0.78	0.54	0.75	2
0.53	0.74	0.14	0.52	0.50	0.79	0.56	0.75	0.52	0.75	0.56	0.71	4
0.53	0.73	0.14	0.54	0.51	0.77	0.49	0.76	0.51	0.76	0.56	0.72	6
0.48	0.73	0.14	0.53	0.49	0.76	0.54	0.74	0.53	0.76	0.52	0.71	8
0.48	0.74	0.12	0.51	0.51	0.75	0.54	0.74	0.53	0.74	0.58	0.72	10
0.49	0.73	0.12	0.53	0.48	0.75	0.52	0.77	0.52	0.75	0.54	0.72	12
0.49	0.71	0.12	0.55	0.52	0.76	0.54	0.71	0.50	0.77	0.51	0.73	14
0.48	0.71	0.13	0.56	0.52	0.77	0.51	0.70	0.50	0.76	0.59	0.74	16
0.52	0.74	0.13	0.54	0.49	0.78	0.56	0.76	0.51	0.76	0.57	0.77	18
0.48	0.74	0.11	0.56	0.51	0.75	0.53	0.74	0.52	0.72	0.53	0.76	20
0.53	0.74	0.12	0.57	0.50	0.79	0.52	0.75	0.54	0.71	0.53	0.71	22
0.49	0.75	0.14	0.54	0.48	0.78	0.54	0.72	0.57	0.71	0.55	0.70	24
0.48	0.74	0.14	0.52	0.49	0.78	0.53	0.74	0.49	0.72	0.49	0.75	26
0.49	0.75	0.12	0.53	0.49	0.79	0.56	0.73	0.48	0.73	0.50	0.74	28
0.53	0.74	0.13	0.54	0.47	0.76	0.53	0.73	0.49	0.73	0.51	0.72	30
0.48	0.75	0.14	0.52	0.50	0.76	0.56	0.74	0.57	0.73	0.52	0.71	35
0.49	0.74	0.12	0.54	0.51	0.78	0.54	0.72	0.56	0.73	0.54	0.72	40
0.48	0.74	0.15	0.53	0.49	0.77	0.56	0.71	0.55	0.74	0.56	0.72	45
0.52	0.74	0.16	0.51	0.49	0.77	0.52	0.78	0.55	0.74	0.53	0.73	50
0.51	0.75	0.12	0.56	0.48	0.78	0.53	0.72	0.52	0.72	0.53	0.72	55
0.53	0.71	0.14	0.55	0.50	0.77	0.54	0.76	0.54	0.73	0.51	0.73	60
0.51	0.76	0.13	0.54	0.52	0.77	0.56	0.74	0.53	0.75	0.52	0.71	65
0.52	0.75	0.13	0.52	0.51	0.76	0.51	0.76	0.49	0.71	0.53	0.74	70
0.49	0.75	0.12	0.55	0.48	0.79	0.49	0.77	0.50	0.76	0.51	0.72	75
0.51	0.72	0.16	0.56	0.48	0.75	0.48	0.76	0.51	0.77	0.52	0.74	80
0.48	0.72	0.15	0.53	0.49	0.77	0.49	0.72	0.56	0.77	0.49	0.72	85
0.49	0.75	0.14	0.55	0.49	0.77	0.49	0.74	0.52	0.76	0.53	0.73	90

TMP y T=TRIMETOPRIM; SMX y S=SULFAMETOXAZOL; ACSULICO=ACIDO SULFANILICO; SULIDA=SULFANILAMIDA

NOTA: Los Rf reportados en esta tabla corresponden a los de T y S en la formulación más estable de los fármacos, analizada a diferentes condiciones de temperatura.

5.2.3 ANALISIS POR MICROSCOPIA ELECTRONICA DE BARRIDO Y DIFRACCION DE RAYOS X

ANALISIS POR MICROSCOPIA ELECTRONICA DE BARRIDO

- MUESTRA MP/0531/99

En la tabla No. 14 se muestra la distribución de tamaño de partícula, efectuada en ocho diferentes intervalos.

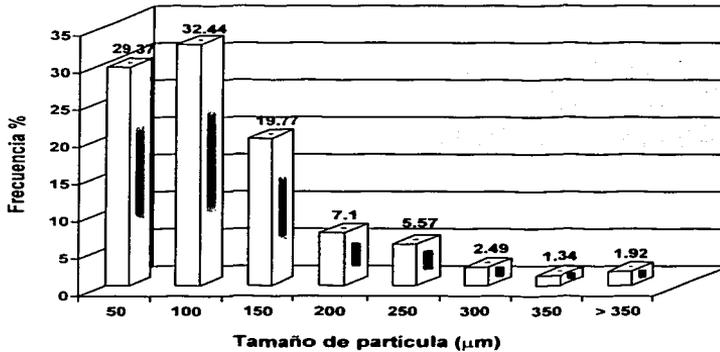
TABLA No. 14: Resultados porcentuales de frecuencia y frecuencia acumulada del lote MP/0531/99.

Intervalo (μm)	Número de partículas	Frecuencia (%)	Frecuencia Acumulada (%)
1 - 50	153	29.37	29.37
51 - 100	169	32.44	61.81
101 - 150	103	19.77	81.58
151 - 200	37	7.10	88.68
201 - 250	29	5.57	94.25
251 - 300	13	2.49	96.74
301 - 350	7	1.34	98.08
> 350	10	1.92	100
Total	521		

El número total de partículas tomados en cuenta para la distribución de tamaño fue de 521, comprendidos en ocho intervalos. Los resultados arrojaron 8 intervalos distintos de partículas asociadas a una frecuencia específica (número de partículas que corresponden a un intervalo). Se observa la existencia de tres intervalos mayoritarios de partículas:

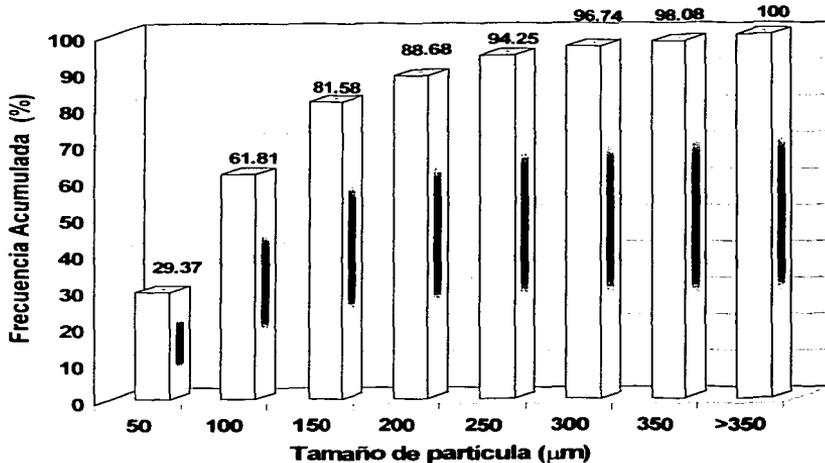
1. Intervalo de 1 - 50 micras, frecuencia 29.37 %
2. Intervalo de 51 - 100 micras, frecuencia 32.44 %
3. Intervalo de 101 - 150 micras, frecuencia 19.77 %

**FIGURA No.1: DISTRIBUCIÓN DE TAMAÑO DE
PARTÍCULA DEL LOTE MP/0531/99**



**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

FIGURA No. 2: DISTRIBUCIÓN ACUMULADA DE TAMAÑO DE PARTÍCULA DEL LOTE MP/0531/99



**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

- MUESTRA MP/0543/99

La distribución de tamaño de partícula se presenta en la tabla No. 15

TABLA No. 15: Resultados porcentuales de frecuencia y frecuencia acumulada del lote MP/0543/99.

Intervalo (μm)	Número de partículas	Frecuencia (%)	Frecuencia Acumulada (%)
1 - 50	307	51.77	51.77
51 - 100	125	21.08	72.85
101 - 150	66	11.13	83.98
151 - 200	46	7.76	91.74
201 - 250	26	4.38	96.12
251 - 300	9	1.52	97.64
301 - 350	5	0.84	98.48
> 350	9	1.52	100
Total	593		

El número total de partículas tomados en cuenta para la distribución de tamaño fue de 593, comprendidos en ocho intervalos. Los resultados arrojan 8 intervalos distintos de partículas asociadas a una frecuencia específica (número de partículas que corresponden a un intervalo). Se observa la existencia de tres intervalos mayoritarios de partículas.

- 1.- Intervalo de 1 – 50 micras, frecuencia 51.77 %
- 2.- Intervalo de 51 – 100 micras, frecuencia 21.08 %
- 3.- Intervalo de 101 – 150 micras, frecuencia 11.13 %

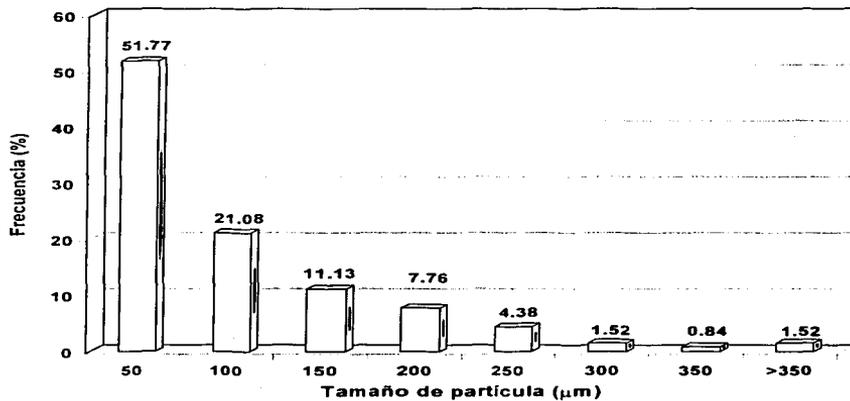
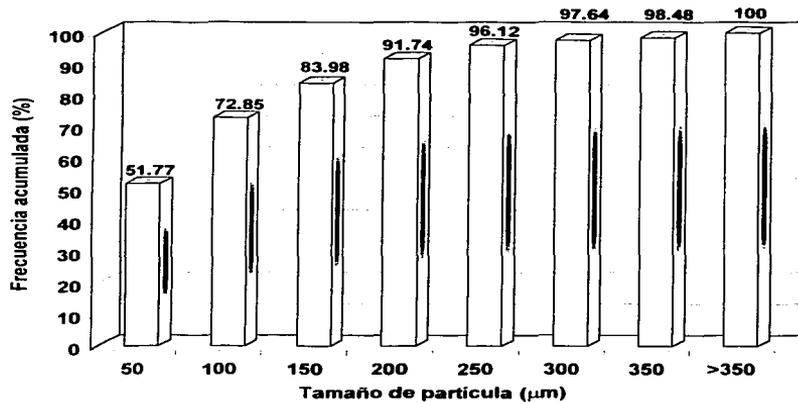
**FIGURA No. 3: DISTRIBUCIÓN DE TAMAÑO DE
PARTÍCULA DEL LOTE MP/0543/99**

FIGURA No. 4: DISTRIBUCIÓN ACUMULADA DE TAMAÑO DE PARTÍCULA DEL LOTE MP/0543/99



**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

• MUESTRA 9910109

La muestra presentó un cambio drástico en cuanto a tamaño de partícula se refiere, a diferencia de las dos muestras anteriores; esta última presentó partículas con tamaño mucho menor a los 20 μm , como puede observarse en la tabla No. 16

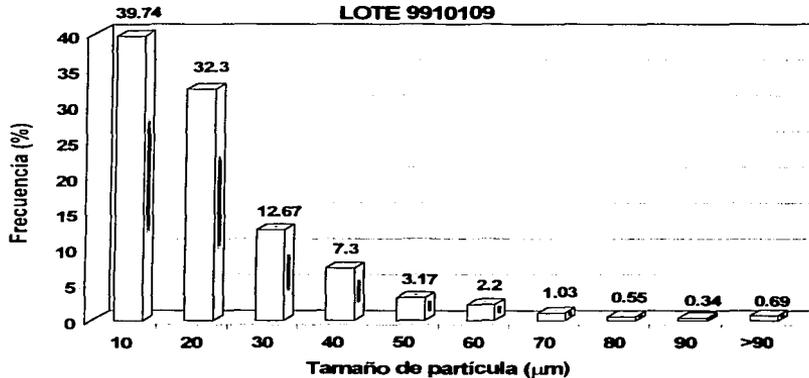
TABLA No. 16: Resultados porcentuales de frecuencia y frecuencia acumulada del lote 9910109.

Intervalo (μm)	Número de partículas	Frecuencia (%)	Frecuencia acumulada (%)
1 - 10	577	39.74	39.74
11 - 20	469	32.30	72.04
21 - 30	184	12.67	84.71
31 - 40	106	7.30	92.01
41 - 50	46	3.17	95.18
51 - 60	32	2.20	97.38
61 - 70	15	1.03	98.41
71 - 80	8	0.55	98.96
81 - 90	5	0.34	99.30
> 90	10	0.69	99.99
Total	1452		

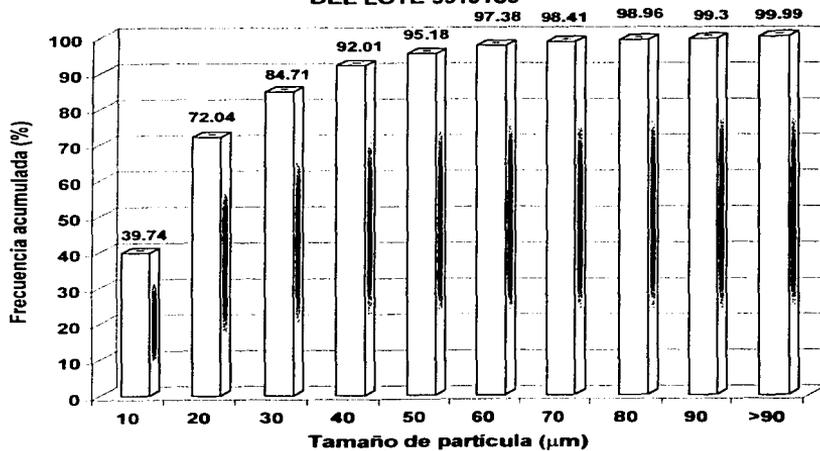
El número total de partículas tomados en cuenta para la distribución de tamaño fue de 1452, comprendidos en ocho intervalos. Los resultados arrojaron 10 intervalos distintos de partículas asociadas a una frecuencia específica (número de partículas que corresponden a un intervalo. Se observa la existencia de tres intervalos mayoritarios de partículas:

1. Intervalo de 1 - 10 micras, frecuencia 39.74 %
2. Intervalo de 11 - 20 micras, frecuencia 32.30 %
3. Intervalo de 21 - 30 micras, frecuencia 12.67 %

**FIGURA No. 5: DISTRIBUCIÓN DE TAMAÑO DE PARTÍCULA DEL
LOTE 9910109**



TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

**FIGURA No. 6: DISTRIBUCIÓN DE TAMAÑO DE PARTÍCULA
DEL LOTE 9910109**

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

DIFRACCION DE RAYOS "X"

Mediante ésta técnica se logró determinar la fase cristalina y observar el grado de cristalinidad; de manera cualitativa, para cada una de las muestras problema. Las tres muestras proporcionadas: **MP/0531/99**, **MP/0543/99** y **9910109**, fueron identificadas en su fase cristalina como **trimetoprim** ($C_{14}H_{18}N_4O_3$) la cual es una estructura triclinica. Aunque todas las muestras presentaron una buena señal de difracción de rayos X, cabe mencionar que se encontraron variaciones en la intensidad de los picos de difracción resultantes. La intensidad de los picos de difracción es proporcional al grado de cristalinidad que posee cada muestra. En la tabla 17 se presenta en orden descendente el grado de cristalinidad de las muestras anteriormente mencionadas.

TABLA No. 17: Resultados del grado de cristalinidad

MUESTRA	GRADO DE CRISTALINIDAD
MP/0543/99	1°
MP/0531/99	2°
9910109	3°

Obsérvese que la muestra de mayor grado de cristalinidad es la correspondiente al lote MP/0543/99

5.3 FORMULACIONES

Después de realizar una serie de formulaciones para evaluar las más estable, física y químicamente, se llegó a estas dos formulas, las cuales se sometieron a las condiciones más drásticas en las que presentaba el problema de cristalización (5°C por 3 meses), las condiciones de Temperatura Ambiente, 30°C y 45°C/75 % de Humedad Relativa no presentaron problemas de cristalización, y los resultados de la valoración y pH están dentro de especificaciones para cada activo.

FORMULA	EXCIPIENTES	VALORACIÓN (3 mese/ 5°C)	ESPECIFICACIONES
"A"	Cosolvente 1: 68% Alcalinizante 1: 0.4% Vehículo 1: c.b.p. 3 mL	Trimetoprim 88.3 % Sulfametoxazol 93.0 % pH 9.8	Trimetoprim 90.0 – 110.0 % Sulfametoxazo 90.0 – 110.0 % pH 9.5 – 10.0
"B"	Cosolvente 2: 65% Alcalinizante 1: 0.4% Vehículo 1: c.b.p. 3mL	Trimetoprim 109.9 % Sulfametoxazol 92.7 % pH 9.9	Trimetoprim 90.0 – 110.0 % Sulfametoxazo 90.0 – 110.0 % pH 9.5 – 10.0

VI. ANALISIS DE RESULTADOS

Es importante realizar una buena búsqueda bibliográfica, tanto en fuentes nacionales como internacionales, debido a que de esto depende una buena visualización para abordar el problema. Bajo esta perspectiva se ha encontrado reportado que solo un laboratorio en México trabaja una solución inyectable concentrada con estos dos principios activos, cada ampolla con 3 mL, el mercado para esta combinación de fármacos más bien se centra en comprimidos y suspensión oral, una ventaja para desarrollar esta forma farmacéutica radica en que por vía intravenosa alcanza sus concentraciones séricas pico más rápidamente que por vía oral. Dentro de los aspectos de los efectos secundarios que puede presentar dependiendo de la ruta de administración están los siguientes: náuseas, vómito, diarrea, dolor abdominal, anorexia, estomatitis, ictericia (por vía oral) y agranulocitosis, anemia aplásica, anemia megaloblástica, trombocitopenia, leucopenia, anemia hemolítica (por vía intravenosa). Estos aspectos son un factor determinante para decidir la forma farmacéutica. Esta solución inyectable debe prepararse diluyendo la solución concentrada en 125 mL de una solución de dextrosa al 5% antes de la administración, no se debe mezclar con otros medicamentos o soluciones, la infusión intravenosa será lenta en 60 a 90 minutos, aspectos que deberán ser tomados en cuenta para el aspecto de la estabilidad de la solución tanto concentrada como diluida para la administración al paciente.

Para el caso del sulfametoxazol en la bibliografía se reportan propiedades como la solubilidad en donde se indica que la solubilidad en forma decreciente es la siguiente: metanol, etanol, hidróxido de sodio, isopropanol y agua, su pKa de 5.6, nos indica que la molécula se encontrara mayormente disociada a un pH básico, con respecto a la estabilidad se reporta que es más estable en soluciones alcalinas que en soluciones ácidas, reportándose algunos productos de degradación y que es estable a 110°C protegido de la luz. Se presentan tres polimorfos, los métodos analíticos para la detección de productos de degradación y valoración son cromatografía de capa delgada y HPLC respectivamente.

El Trimetoprim presenta una solubilidad decreciente en los siguientes disolventes: dimetilacetamida, alcohol bencilico, propilenglicol y agua, su pKa de 6.6 nos indica que la molécula se encontrará mayormente disociada a un pH básico (por arriba de 7), la información con respecto a la estabilidad nos indica que la molécula es inestable a pH ácidos y/o cuando se expone a la luz, presenta dos polimorfos, de los cuales el tipo I es el más común y más estable.

El aspecto de la solubilidad de los fármacos es una característica importante para la fabricación de soluciones inyectables; podríamos decir que es la variable crítica a resolver. Tal es la razón de trabajar con cinco lotes de Trimetoprim con características macroscópicamente similares entre sí, pero intrínsecamente diferentes, que presentan una marcada diferencia de solubilidad, sin embargo estas características macroscópicas no nos dan mucha información sobre si será o no soluble, esta diferencia también la podemos ver al determinar sus puntos de fusión, los cuales se encuentran dentro del intervalo reportado en la literatura; sin presentar un margen de diferencia grande entre el valor inferior y el superior, pero presentan variabilidad entre uno y otro lote; la diferencia de rangos de temperatura van de 2° a 3° C para todas las muestras analizadas; excepto para el lote 9910109, en donde la diferencia es tan sólo de 1°C; lo cual es un indicativo de su pureza, esto es favorable para nosotros, debido a que una sustancia contaminada (impurezas) disminuye la solubilidad del sólido en el disolvente. En este aspecto, faltaría evaluar el tipo de polimorfo que presenta cada lote de Trimetoprim, ya que en la literatura se reportan dos tipos: el I y el II, siendo el tipo I el más común en la naturaleza. Debido a esto, es que se probaron cinco lotes diferentes, de proveedores distintos de Trimetoprim, ya que al trabajar con el lote MP/0531/99 nos dimos cuenta que este al encontrarse en solución, después de cierto tiempo cristalizaba a temperatura ambiente; posteriormente se probaron otros métodos para favorecer la solubilidad y estabilidad de dicho componente. Se probaron sistemas cosolventes con etanol, propilenglicol, polietilenglicol (PEG 200 y 400) de forma individual, sin obtener resultados favorables.

Posteriormente se decidió solicitar a otro proveedor muestras de Trimetoprim con ciertas características (pulverizado y sin pulverizar) y se evaluaron las pruebas correspondientes para cada lote de forma individual bajo las mismas condiciones.

Como lo demuestran los resultados de solubilidad el lote de Trimetoprim que mejor resultado dio en cuestión de solubilidad fue el 9910109. Esto fue complementado con un estudio de Distribución de tamaño de partícula y medición cualitativa del grado de cristalinidad en donde se observa claramente que el lote 9910109 presenta un menor tamaño de partícula (más del 70% del total de partículas contadas presentan un tamaño no mayor a 20 μ), esto favorece por un lado la velocidad de solubilidad que se hace más rápido y por otro, al disminuir el tamaño de partícula, se ve aumentada el área superficial de contacto entre el soluto y el disolvente. El grado de cristalinidad es bajo, lo cual indica de manera cualitativa que este lote favorecerá más el desarreglo de sus enlaces moleculares y esto se traduce en una mayor facilidad para disolver el material, pero por otro lado nos da una variable que hay que cuidar, la de estabilidad, pues este polimorfo es más inestable.

Con respecto a la estabilidad de los activos; teniendo como base la revisión bibliográfica éstos se colocaron en frascos de cristal ámbar para evitar la degradación por la luz, como lo demuestran las tablas correspondientes, el Sulfametoxazol y el Trimetoprim son estables a todas las condiciones, excepto cuando se pone en contacto con una solución de HCl 2N antes de una semana para el Sulfametoxazol y antes de dos semanas para el Trimetoprim, en donde se pueden observar los productos de degradación para cada fármaco. Las condiciones son extremas y aceleradas para poder evaluar las condiciones que deben cuidarse al momento de la formulación. Las soluciones de peróxido de oxígeno (H_2O_2) al 35 % sólo se sometieron a 30 °C debido a que los vapores desprendidos por el peróxido pueden ocasionar explosiones.

De esta información se obtienen que la formulación no puede presentar un pH ácido, que se debe utilizar un pH básico (de 9.5 a 10.5) para la formulación y, que aunque los fármacos son capaces de tolerar agentes oxidantes, se decidió asegurar la ausencia de oxígeno de la solución inyectable y proteger la fórmula de la luz con frascos ámbar.

Al realizar la compatibilidad fármaco - excipiente, se probaron algunos excipientes que son de uso farmacéutico en la producción de parenterales para discriminar los excipientes con los que se pudiera comenzar a fabricar los lotes para evaluar compatibilidad, estabilidad física y química.

Los resultados de compatibilidad que se muestran en la tabla correspondiente indican que durante un mes a temperatura ambiente, a 70 °C y a ciclados de 30 °C / 7 °C, la formulación propuesta permaneció estable física y químicamente, el pH de la formulación fue básico y la solución se acondicionó en frascos ámbar de cristal para montar el estudio de compatibilidad.

Una vez concluida esta etapa, se trabajó en el proceso de fabricación de la solución de acuerdo a los equipos e instalaciones con que se contaba en el laboratorio.

Se fabricaron lotes piloto en las áreas asépticas y se llenaron ampollitas ámbar de vidrio tipo I, de 3mL con la solución. La esterilización se realizó por medio de filtración con membrana hidrofóbica de 0.22µ, debido a que como ya se mencionó anteriormente, los fármacos no son estables a temperaturas altas, con estos lotes se establecieron las especificaciones que debe tener la solución inyectable de acuerdo a la USP XXII.

El efecto de los cosolventes presenta un gran impacto en la estabilidad de la fórmula. Como se puede observar, el cosolvente 2 presenta un mejor efecto sobre la solubilidad y estabilidad de la fórmula, no así el cosolvente 1, lo importante en este aspecto es no olvidar el criterio de seguridad que presentan ambos excipientes para utilizar las cantidades adecuadas dentro de la fórmula y hacerla segura por un lado, y estable por el otro.

VII. CONCLUSIONES

- 1.- La caracterización de fármacos para el desarrollo de medicamentos no es sencilla, se deben plantear claramente las pruebas para obtener resultados confiables, que nos den información específica de lo que buscamos, tal es el caso de una prueba crítica para la elaboración de una solución inyectable como lo es la solubilidad, que es dependiente de varios factores como temperatura, impurezas, tipo y forma del cristal, polimorfismo, hidratación o solvatación del cristal, tamaño de partícula, el tipo de la molécula (ionizable o no ionizable), la cantidad del soluto, el tipo del solvente y el pH del mismo, de tal forma que para este caso particular, esta fue la variable a trabajar, ambos fármacos son insolubles en agua, de tal forma que esto dificultó más la solución del problema, la concentración de los fármacos en la solución es muy alta; en suma se disolvieron 960 mg en 3 mL de solvente, lo cual trajo como consecuencia la cristalización de la solución por una sobresaturación del sistema después de cinco días a temperatura ambiente (25°C). Este problema se resolvió incluyendo en la solución un sistema cosolvente para reducir la constante dieléctrica y agregando un agente estabilizador del pH en niveles alcalinos debido a que en este intervalo son estables las moléculas.

Un problema muy marcado fue el hecho de caracterizar el trimetoprim y medirle el grado de cristalinidad, buscando el más bajo, debido a que este fármaco fue el que presentó más problemas de solubilidad por los tipos de polimorfos que presenta, ya que por un lado el más cristalino presentará más problemas de solubilidad, pero será el más estable, y viceversa.

2. - La formulación con mejores características físicas y químicas fue aquella que se constituyó de un sistema cosolvente, entre otros componentes que impartieran estabilidad y cuerpo (vehículo), al establecer el proceso de fabricación se tuvo que realizar una primer lote con los equipos con que contaba la empresa, para cumplir con los requisitos de ausencia de partículas extrañas, esterilidad y apirogenicidad, el proceso de fabricación es muy sencillo, pues solo es cuestión de disolver, integrar componentes, regular pH, filtrar y acondicionar, con este lote se realizaron las pruebas para establecer las especificaciones del producto terminado y realizar correcciones al proceso para cumplir aspectos que de primer momento no cumplieron, como fue el hecho de estabilizar el pH.

3. Con respecto a los objetivos planteados, se logró cumplir cada uno de ellos, al obtener una formulación que le permitiera a la empresa continuar con el desarrollo del proyecto (estabilidad, validación del proceso, etc.) partiendo de lo que ya se tiene reportado hasta el momento en la bibliografía, dejando una fórmula que cumpliera con los parámetros cualitativos necesarios como pH, aspecto de la solución y estabilidad física. Considero que aún la formula puede ser robustecida.

VIII. BIBLIOGRAFIA

1. Gennaro, A. R. Remington. Farmacia. Ed. Panamericana 19ª edición. Argentina, 1998. Tomo II. p.p. 2219 – 2241 y 2237 – 2393.
2. Florey, K. Analytical Profiles of Drug Substances. Academic Press Inc. USA. 1973, Vol. 2 p.p. 467 – 486. y Vol. 7 p.p. 445 – 457
3. Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos. 6ª edición. 1994 p.p. 1474 – 1478
4. EL MERCADO DE VALORES, INVESTIGACION Y DESARROLLO II 2 de febrero 2000. Sandra Meyer Franco. Nacional Financiera
5. Eugene W. Jackson. Guía Profesional de Medicamentos para médicos, odontólogos, farmacéuticos y quienes prescriben, administran o toman medicamentos. Editorial El Manual Moderno México, D.F. 1978 p.p. 123 - 125
6. Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos. 5ª edición. 1988 p.p. 913. 914 y 941.
7. USP XXIV, p.p. 1572-1573.
8. Lachman, L. The Theory and Practice of Industrial Pharmacy 3rd edition. p.p. 642-644.
9. Moffat A.C., Clarke's isolation and identification of drugs. 2nd edition. The Pharmaceutical Press London, 1986. p.p. 988-989 y 1049-1050.

10. Gosselin, R. E.; Hodgel, H. C. *Clinical Toxicology of Commercial Products. Acute Poisoning.* The Williams and Wilkins CO. 4ª edición. Baltimore, 1976. p.p. 135.
11. Helman, J. *Farmacotecnia Teórica y Práctica.* Ed. Continental S.A. de C.V. España, 1981. Tomo V, p.p. 1418-1427.
12. Helman, J. *Farmacotecnia Teórica y Práctica.* Ed. Continental S.A. de C.V. España, 1981. Tomo VI, p.p. 1857-1876 y 1888-1892.
13. Wade, A.; Weller, P. J. *Handbook of Pharmaceutical Excipients.* American Pharmaceutical Association., 2nd edition. 1994. p.p. 35-36, 165-168, 407-408 y 451-452.
14. *Diccionario de Especialidades Farmacéuticas.* 39ª edición. 1993. p.p. 1471-1472.
15. *Diccionario de Especialidades Farmacéuticas* 45ª edición. 1999. p.p 2148-2149.
16. *Vademecum Farmacéutico.* 1998, p.p. 2248.
17. PDR 50th edition. Roche, Bactrim infusion i.v. 1996. p.p 2082-2084.
18. PDR 53rd edition. Roche, Bactrim i.v. 1999. p.p 2653.
19. *Cuadro Básico y Catálogo de Medicamentos.* 2ª edición, 1999 p.p. 6 - 55
20. Tiwary, A. K.; Panpalia, G. M. "Influence of Crystal Habit on Trimethoprim Suspension Formulation". *Pharmaceutical Research*, 1999, 16(2), 261-265.

21. Patel, R. B.; Welling, P. G. "Clinical Pharmacokinetics of Co-trimoxazol (trimethoprim-sulfamethoxazole)" *Clinical Pharmacokinetics*. 1980, 5(5), 405-423
22. Tu, Yu-Hsing; Wang, Da-Peng; Allen, Loyd V. Jr. "Stability of a Nonaqueous Trimethoprim Preparation". *American Journal of Hospital Pharmacy* 1989, 46(2), 301-304.
23. Bettinetti, G.P.; Giordano, F.; La Manna, A. "Trimethoprim Polymorphism. Part I: Preparation of Polymorphs (I, II, III)" *Bolletín Chimica Farmaceutica* 1978, 117(9), 522-529.
24. De Weerd, G.; Van der Meer, Y.G. "Formulation and Shelf-Life of a Co-trimoxazole Intravenous Infusión". *Ziekenhuisfarmacie*. 1992, 8(1), 1-8.
25. Giordano, F.; Bettinetti, G.; et al. "A Physicochemical Approach to the Investigation of the Stability of Trimethoprim-Sulfamethoxazole (Co-Trimoxazole) Mixtures for Injectables". *Journal of Pharmaceutical Sciences* 1995, 84(10), 1254-1258.
26. Deans, K. W.; Lang, J. R.; Smith, D. E. "Stability of Trimethoprim-Sulfamethoxazole Injection in Five Infusion Fluids. *American Journal of Hospital Pharmacy* 1982, 39(10), 1681-1684.
27. Bettinetti, G. P.; Giordano, F.; "On the thermal behavior of Trimethoprim and Some Trimethoprim Compounds. *It Farmaco- Ed. Sc.* 1979, 35 (8), 706-714.
28. Umagat, H.; McGarry, P.F.; Tscherne, R.J. "Stability-Indicating Sulfa Drug Analysis Using High-Performance Liquid Chromatography". *Journal of Pharmaceutical Sciences*. 1979, 68(7), 922-924.

29. Selman-Housein, E.; Molina, C. S. "Sulfraprim Inyección. Formulación". *Revista Cubana Farmacéutica*. 1989,23(1-2): 69-78.
30. Lesko, L. J; Marion, A.; Ericson, J. and Siber, G. R. "Stability of Trimetoprim-Sulfamethoxazole Injection in Two Infusión Fluids" *American Journal of Hospital Pharmacy* 1981, 38 (7) 1004-1006.