UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES ZARAGOZA

Caracterización del perfil de disolución *in vitro* de un sistema disperso, suspensión oral de Ciprofloxacino.

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE:

QUÍMICA FARMACÉUTICA BIÓLOGO

P R E S E N T A:

MARTHA MÚZQUIZ PINEDA

CARLOS FRANCISCO RUGERIO JUÁREZ

DIRECTOR DE TESIS

Dra. LETICIA CRUZ ANTONIO

ASESORA DE TESIS

M en F Ma. DE LOURDES CERVANTES MARTÍNEZ

MÉXICO D. F. 2014

Universidad Nacional Autónoma de México
UNAM
Biblioteca Central
Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

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.

“Cuando la sabiduría entrare en tu corazón, y la ciencia fuere grata a tu alma, la discreción te guardará; te preservará la inteligencia”

Proverbios 2:10-11

AGRADECIMIENTOS

Agradecemos a Dios el habernos concedido la dicha de terminar una Licenciatura, de darnos la sabiduría y guiarnos para finalizar esta tesis, por poner en nuestro camino a todas esas personas que influyeron en la formación de nuestra carrera profesional, por proveernos de los medios necesarios para concluir esta meta, por bendecirnos con nuestras familias que nos apoyaron y alentaron incondicionalmente con amor y en especial agradecemos a Dios por estar en nuestras vidas, todo es por Él y para Él.

A nuestros padres por todo el amor, tolerancia, dedicación y apoyo para poder concluir este logro que no solo es nuestro sino de ustedes también, por ser excelentes padres y por ayudar a levantarnos en momentos tan difíciles, agradecemos todos los sacrificios realizados para que nosotros salgamos adelante.

A la Facultad de Estudios Superiores Zaragoza de la UNAM, por ser nuestro hogar, por enseñarnos tanto y por habernos dado la mejor etapa de nuestras vidas.

A la Doctora Leticia Cruz Antonio y la M. en C Ma. de Lourdes Cervates Martínez por todo el conocimiento que compartieron con nosotros, por toda la instrucción y formación que nos dieron, por hacernos mejor estudiantes,

compañeros y químicos, por tantos consejos y apoyo, por tanta tolerancia y por tanto tiempo invertido en hacer este un gran proyecto.

A nuestros sinodales por sus correcciones y críticas que nos ayudaron a concluir esta tesis.

A todos los profesores que a lo largo de nuestra vida nos ayudaron a ser lo que ahora somos y nos dotaron de conocimiento y carácter para afrontar lo que la vida nos presente.

A amigos y familiares que nos brindaron alegría, consejos y apoyo durante esta maravillosa etapa.

DEDICADA…

A DIOS

Por estar conmigo siempre, por guiar mí camino y llenarme de fuerza, sabiduría, discernimiento y templanza para poder concluir esta meta la cual puse en tus manos, por tu infinito amor, bondad y misericordia, por darme todos los recursos necesarios y dejarme llegar hasta el final. Mi vida, mi carrera profesional y mi caminar están dedicados a ti.

A MIS PADRES

A mi padre Alberto Múzquiz Arteaga, por todo el amor y confianza, por tantos consejos, por alentarme y motivarme constantemente, por ser mi amigo, por dar todo para hacerme una mujer exitosa y por todo el sacrificio hecho por mí. Papá eres una persona admirable y ejemplar, un pilar fundamental en mi vida, sólo tengo para ti mucho amor y gratitud.

A mi madre Martha Pineda Vera, por todo el apoyo, el amor y la motivación que me has dado siempre, por ser mi amiga, por forjar mi carácter e impulsarme a ir siempre por más, por estar conmigo siempre y sobre todo por exigirme siempre más y hacerme lo que ahora soy. Mamá gracias por ser mi guía y mi motor, por ser una mujer y madre ejemplar.

Todo esto se los debo a ambos, este triunfo es de ustedes, los amo.

A MIS HERMANOS

A mi hermano Abraham y mi hermano Moisés, por ser mis mejores amigos, por estar conmigo siempre, por ser mis confidentes y ser mi apoyo en los momentos difíciles, son los mejores hermanos.

A MI MEJOR AMIGO

A Carlos Francisco Rugerio Juárez, por ser mi apoyo, mi alegría, mi sonreír y mi motor para ser feliz, agradezco a Dios el haberte puesto en mi camino y terminar esta meta juntos, el crecer como persona y profesionista a tu lado, por tanto amor y comprensión, pero sobre todo por ser mi amigo, cómplice, novio y compañero de aventura, te amo siempre.

A MIS ASESORES

A la Doctora Leticia Cruz Antonio y a la M en F Ma. de Lourdes Cervantes Martínez, por todo el apoyo, confianza y dedicación para mí y este proyecto. Gracias por ser excelentes personas y ser un ejemplo para mí.

Martha Múzquiz Pineda

DEDICADA…

A DIOS

Por darme la vida y darme la satisfacción de haber estudiado una la licenciatura, también por haberme dado la inteligencia y poner a las personas correctas en mi camino obteniendo este gran logro. Por haberme dado una gran familia que siempre cuento con ella.

A MIS PADRES

A mi madre Micaela Juárez Torres que siempre ha estado conmigo y me ha apoyado en mi vida, porque siempre ha sido mi ejemplo a seguir siendo trabajadora y ver lo que se puede lograr trabajando, por todo el amor y cuidados que me ha dado desde niño hasta el momento, por nunca dejarme solo y siempre estar a mi lado siendo mi mejor amiga y confidente con todo el amor te dedico este trabajo.

A mi padre Arturo Rugerio Galindo por creer en mí, porque siempre he contado con su apoyo, es un gran hombre y un ejemplo a seguir.

Todo esto se los debo a ambos, gracias por el apoyo, cuidados, amor y confianza.

A MI HERMANO

Arturo que desde el comienzo en este largo camino estuvo al pendiente y se intereso en mi desempeño, por el amor, consejos que siempre tuvo hacia mí, por ser mi mejor amigo y ser de gran apoyo en momentos difíciles.

A MI MEJOR AMIGA.

A Martha Múzquiz Pineda por ser mi motivación, apoyo y alegría para lograr este gran paso, agradezco a Dios por permitirme estar a tu lado y tener una persona que me ame y amar de la misma manera. Por su comprensión, sobre todo por ser mi gran amiga, cómplice y compañera en este gran viaje. La aventura nos aguarda.

A MIS ASESORES

A la Doctora Leticia Cruz Antonio y a la M en F Ma. de Lourdes Cervantes Martínez, por las enseñanzas, el apoyo, conocimiento, confianza, paciencia y dedicación, por ser para mí un gran ejemplo. Gracias a ustedes se completo este proyecto y sin ustedes no hubiera sido posible.

Carlos Francisco Rugerio Juárez.

ÍNDICE

I. INTRODUCCIÓN……... 1

II. MARCO TEÓRICO…… 3

1. DISOLUCIÓN…….. 3

1.1 Disolución de suspensiones……... 5

1.2 Aparatos de disolución para suspensiones……..... 6

a. Aparato II (paletas)…… 6

1.3 Factores críticos durante y posterior a la disolución *in vitro*…….. 8

1.4 Factores relacionados con las propiedades fisicoquímicas de la partícula…….. 9

a. Solubilidad…….. 9

b. Tamaño de partícula…….. 11

1.5 Factores relacionados con la formulación…… 11

a. Excipientes…….. 11

b. Surfactantes……... 12

1.6 Factores relacionados con el equipo de disolución……... 12

a. Intensidad de agitación……..... 13

1.7 Factores relacionados con el medio de disolución……..... 14

a. Tensión interfacial entre el fármaco y el medio de disolución……..... 14

b. Temperatura……... 14

c. Composición y selección del medio de disolución……... 16

- Gases disueltos……..... 16
- Composición y pH del medio…… 16

- Viscosidad…….. 18

1.8 Modelo de disolución……..... 19

2. SUSPENSIÓN COMO FORMA FARMACÉUTICA……... 20

2.1 Componentes de una suspensión…….. 20

3. VALIDACIÓN DE MÉTODOS ANALÍTICOS…….. 21

3.1 Parámetros analíticos en la validación de un método, aplicable a estudios de disolución…… 22

a. Linealidad……. 22

b. Precisión……..... 22

c. Repetibilidad…….. 23

d. Reproducibilidad…….. 23

e. Exactitud…… 23

f. Estabilidad de la muestra……... 23

g. Selectividad…….. 23

4. CIPROFLOXACINO…… 24

4.1 Propiedades fisicoquímicas…….. 24

4.2 Mecanismos de acción…….. 25

4.3 Farmacocinética…….. 25

III. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA…… 27

IV. OBJETIVOS……. 29

1. OBJETIVO GENERAL…… 29

2. OBJETIVO PARTICULARES…… 29

V. HIPÓTESIS…….. 30

VI. METODOLOGÍA……. 31

1. MATERIALES Y MÉTODOS……. 32

1.1 Material……. 32

1.2 Aparatos y equipos……. 32

1.3 Reactivos……. 33

1.4 Sustancia de referencia……. 33

1.5 Medicamento de estudio…… 33

2. CONTROL DE CALIDAD PARA CIPROXINA® SUSPENSIÓN ORAL.. 34

2.1 Aspecto de la suspensión…….. 34

2.2 Ensayo de identidad (MGA. 0511)……... 34

2.3 pH (MGA. 0701)…….. 34

2.4 Densidad relativa (MGA. 0251)…… 35

2.5 Viscosidad (MGA. 0951)…… 37

a. Viscosidad cinemática..... 37

b. Viscosidad absoluta…… 38

2.6 Valoración…… 38

2.7 Variación de volumen…… 39

2.8 Volumen de sedimentación…….. 39

3. VALIDACIÓN…… 40

3.1 Linealidad del sistema…….. 40

3.2 Precisión del sistema……. 41

3.3 Linealidad del método…… 41

3.4 Exactitud del método……. 43

3.5 Precisión del método…….. 43

3.5.1 Repetibilidad…… 43

3.5.2 Reproducibilidad……. 44

3.6 Estabilidad de la muestra…….. 44

3.7 Selectividad……. 45

3.8 Influencia del filtro…….. 45

4. DISOLUCIÓN…… 46

4.1 Condiciones para el perfil de disolución……. 46

4.2 Condiciones prueba para cada ensayo del perfil de disolución….. 46

4.3 Preparación del medio de disolución……... 48

4.4 Metodología general……... 48

VII. RESULTADOS…… 50

1. CONTROL DE CALIDAD DE LA SUSPENSIÓN DE CIPROFLOXACINO…… 50

1.1 Determinaciones del principio activo y control de calidad…… 50

-Aspecto de la suspensión

-Ensayo de identidad

-pH aparente

-Densidad relativa

-Viscosidad absoluta y cinemática

-Variación de volumen

-Volumen de sedimentación

1.2 Viscosidad absoluta…… 51

1.3 Valoración…… 53

2. VALIDACIÓN DEL MÉTODO ANALÍTICO PARA CIPROFLOXACINO EN SUSPENSIÓN ORAL…….. 54

2.1 Linealidad del sistema…… 54

2.2 Precisión del sistema……. 56

2.3 Linealidad del método…… 57

2.4 Exactitud y repetibilidad del método…… 59

2.5 Reproducibilidad (precisión del método)……. 60

2.6 Selectividad…….. 62

2.7 Influencia del filtro……... 65

2.8 Estabilidad de la muestra…….. 66

3. PERFIL DE DISOLUCIÓN……. 67

VIII. ANÁLISIS DE RESULTADOS……. 73

IX. CONCLUSIONES……... 85

X. BIBLIOGRAFÍA…….. 86

XI. ANEXOS…….. 92

1. CONDICIONES DEL MÉTODO DE VALORACIÓN…….. 92

1.1 Selección del diluyente para la valoración……. 92

1.2 Tiempo de agitación mecánica y sonicación…….. 93

2. VALIDACIÓN DEL MÉTODO ANALÍTICO……. 94

2.1 Linealidad del método…… 94

2.2 Exactitud del método…….. 95

2.3 Precisión del método…….. 96

2.4 Estabilidad de la muestra…….. 96

3. PERFILES DE DISOLUCIÓN…… 98

3.1 Perfiles de disolución y definición de los tiempos de muestreo….. 98

3.2 Perfiles de disolución de las doce muestras y selección de la velocidad de rotación que mejor defina el perfil……. 100

4. FIGURAS COMPLEMENTARIAS……. 104

ÍNDICE DE ABREVIATURAS

ABC	Área Bajo la Curva
ABS	Absorbancia
ADN	Ácido Desoxirribonucleico
Aprox.	Aproximadamente
ATP	AdenosínTrifosfato
BCS	Biopharmaceutical Classification System (Sistema de Clasificación Biofarmacéutica)
BP	Bristish Pharmacopeia (Farmacopea Británica)
C.V.	Coeficiente de variación
cm	Centímetro
$\mathbf{C_{max}}$	Concentración máxima
Dyn·cm	Velocidad de corte (dinas·cm)
Ec.	Ecuación
F.R.	Factor respuesta
FDA	Food Drug Administration (Administración de alimentos y medicamentos)
FEUM	Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos
g	Gramo
h	Hora
HCl	Ácido clorhídrico
HLB	Hydrophilic-Lipophilic Balance (Balance Hidrofílico- Lipofílico)
HPLC	High performance liquid chromatography (Cromatografía Líquida de Alta Eficacia)
IBP	Ibuprofeno

IUPAC	International Union of Pure and Applied Chemistry (Unión Internacional de Química Pura y Aplicada)
Jun	Junio
L	Litro
Log	Logaritmo
M	Molaridad
May	Mayo
mg	Miligramo
MGA.	Método General de Análisis
min.	Minutos
mL	Mililitros
mp	Media poblacional
N	Normalidad
nm	Nanómetros
No.	Número
NOM	Norma Oficial Mexicana
pKa	Es la fuerza que tienen las moléculas de disociarse (es el logaritmo negativo de la constante de disociación ácida de un ácido débil)
QFB'S	Químicos Farmacéuticos Biólogos
rpm	Revoluciones por minuto
Sep	Septiembre
SR	Solución de Referencia
Std	Estándar
Temp Amb	Temperatura Ambiente

USP	United States Pharmacopeia (Farmacopea de los Estados Unidos)
UV	Ultravioleta
v/v	Volumen/volumen
Vis	Visible
µL	Microlitro
µm	Micrómetro
°C	Grados Celsius
[ ]	Concentración
®	Registrado

I. INTRODUCCIÓN

La disolución de medicamentos sólidos orales es comúnmente utilizada en la Industria Farmacéutica entre otras pruebas para estimar la liberación del fármaco a partir de la forma farmacéutica, para evaluar la variabilidad entre un lote u otro y para predecir algunas veces en forma *in vitro* la biodisponibilidad de un medicamento. La caracterización del proceso de liberación de un fármaco a partir de su forma farmacéutica en un sistema disperso (suspensión oral) no ha sido estudiada con la misma profundidad que en medicamentos sólidos orales, aunque existen condiciones de formulación y de proceso que hacen importante su estudio. En el presente estudio sé caracterizó el proceso de disolución de un sistema disperso (suspensión de Ciprofloxacino), el cual puede ser útil como herramienta para el control de calidad biofarmacéutica de esta forma farmacéutica.

La caracterización de los perfiles de disolución *in vitro* se efectuó a una suspensión oral de Ciprofloxacino (Ciproxina®, Bayer), por medio de un análisis espectrofotométrico. Actualmente la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos no establece la prueba de disolución para suspensión de Ciprofloxacino, por lo que se realizó empleando el aparato II, de acuerdo a lo propuesto por la FDA.

De acuerdo a lo realizado en esta tesis se establece que la velocidad de rotación óptima la obtenida de perfiles de disolución de una suspensión oral de

Ciprofloxacino (Ciproxina®, Bayer), es de 75 rpm con tiempos de muestreo de 5, 10, 15, 20, 30 y 40 minutos, empleando como medio de disolución una solución amortiguadora de Acetatos 0.05 M con 0.025% Brij 35 a pH 4.5. Esto se estableció después de varios ensayos a diferentes velocidades de rotación y tiempos de muestreo.

II. MARCO TEÓRICO

1. DISOLUCIÓN

El proceso de absorción de un fármaco contenido en una forma farmacéutica sólida y formas de dosificación en dispersión sólido-líquido, después de la administración oral depende, entre otros aspectos, de la liberación del principio activo del producto y de su disolución o solubilización en las condiciones fisiológicas. Debido a la naturaleza de estos factores, la evaluación de la velocidad de disolución *in vitro* puede ser una predicción del comportamiento *in vivo,* siempre y cuando el paso limitante para la absorción sea la disolución.[1]

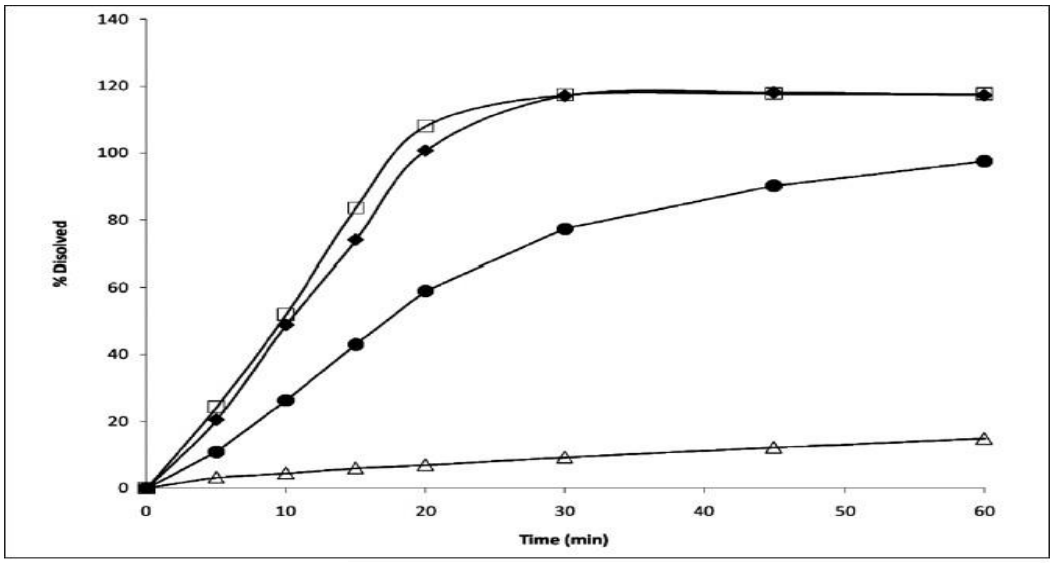
Disolución se define como el proceso por el cual una sustancia sólida entra en el solvente para producir una solución. Dicho simplemente, disolución es el proceso mediante el cual se disuelve una sustancia sólida. Fundamentalmente, el proceso es controlado por la afinidad entre la sustancia y el solvente.[2]

Las pruebas de disolución *in vitro*, llevadas a cabo conforme libros oficiales tales como las farmacopeas, únicamente evalúan la cantidad de principio activo disuelto en un tiempo determinado y el criterio de aceptación es útil para el control de calidad del medicamento, es una prueba límite puntual y no proporciona información de la velocidad a la cual el fármaco se disuelve. En cambio, un perfil de disolución considera diversos tiempos de muestreo, lo que permite establecer la velocidad de disolución. [1]

La velocidad de disolución se define como la cantidad total de fármaco disuelto por unidad de tiempo. En comprimidos la velocidad de disolución es

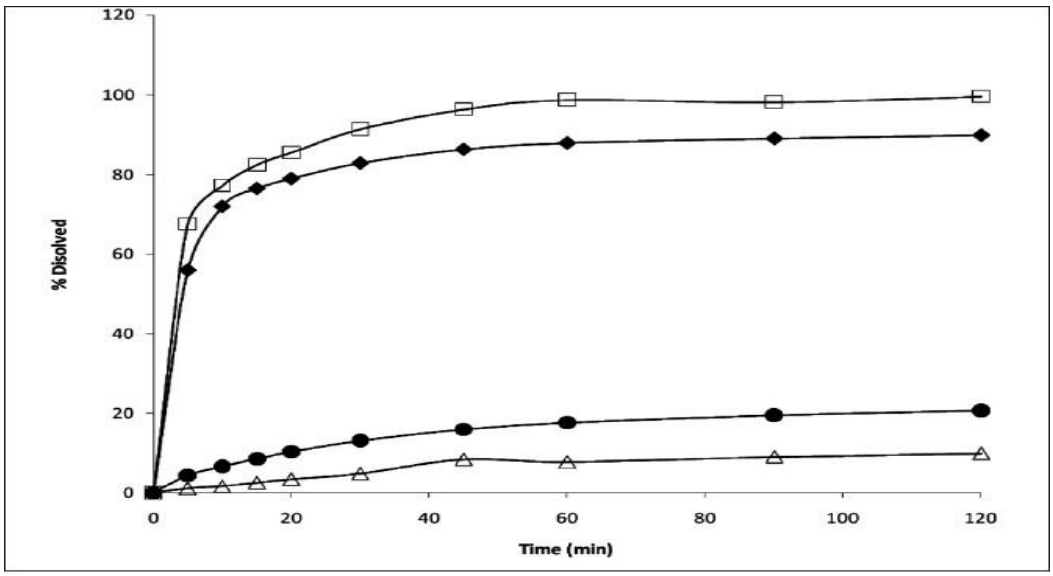
significativamente más lenta que en las suspensiones, debido a que la superficie de contacto es menor en los comprimidos. Esto se observa en la Figura 1 y 2, en donde una suspensión a los 20 minutos presenta el 100% disuelto en comparación a los comprimidos que presentan al mismo tiempo 80% disuelto.[3, 4]

Figura 1. Perfiles de disolución de Ibuprofeno (IBP) en suspensión a 50 rpm[5]



Patrones de liberación de IBP 7.2 (-□-), pH 6.8 (-♦-), pH 4.5 (-●-) pH 1.2 (-Δ-)

Figura 2. Perfiles de disolución de Ibuprofeno (IBP) en tabletas a 50 rpm[5]



Patrones de liberación de IBP 7.2 (-□-), pH 6.8 (-♦-), pH 4.5 (-●-) pH 1.2 (-Δ-)

1.1 Disolución de suspensiones

En la industria farmacéutica, las pruebas de disolución son una herramienta importante en el desarrollo de medicamentos y control de calidad, la mayoría de los estudios de disolución se han concentrado en comprimidos y cápsulas, no obstante es de gran importancia determinar las características de disolución de las suspensiones, dado que éstas tienen condiciones similares a la forma desintegrada de los comprimidos y cápsulas. Además se ha demostrado que la absorción de diversos fármacos escasamente solubles, como el Ciprofloxacino, Primidona, Rifampicina, Diazepam, entre otros, administrados en suspensión tiene como limitante de la velocidad de disolución.[3, 6]

Varios estudios de correlación *in vivo-in vitro* han confirmado la importancia y la viabilidad de las determinaciones de la velocidad de disolución de las suspensiones como una prueba discriminadora para el rápido análisis de nuevos preparados y para controlar la variabilidad de un lote a otro del mismo fabricante y entre diferentes fabricantes comerciales.[3, 5]

Numerosos métodos se han utilizado para la prueba de disolución de suspensiones, pero el método de paletas ha sido recomendado para la disolución de suspensiones orales. La velocidad de agitación puede ajustarse a la viscosidad de la suspensión bajo prueba y se recomienda que la velocidad sea entre 50 y 100 rpm, la velocidad puede aumentar en caso de preparaciones viscosas para evitar la sedimentación y acumulación en la parte inferior del vaso y para facilitar la prueba discriminativa de diferentes lotes o formulaciones. [6]

Debe prestarse atención especial para el procedimiento de preparación y/o reconstitución de la muestra para asegurar resultados exactos y repetibles. La resuspensión debe estandarizarse en cuanto a aceleración, amplitud, frecuencia y curso del tiempo de agitación para proporcionar la homogeneidad de las muestras antes de la transferencia de alícuotas en el recipiente. [6]

La técnica para la toma de alícuota, independientemente de tomar un volumen de suspensión oral (muestra) conocido, el cual puede ser la dosis terapéutica o el que exija el estudio, es necesario realizar un pesaje de la muestra debido a la viscosidad de la suspensión, medio dispersor y el agente de suspensión utilizado en la formulación. [6]

1.2 Aparatos de disolución para suspensiones

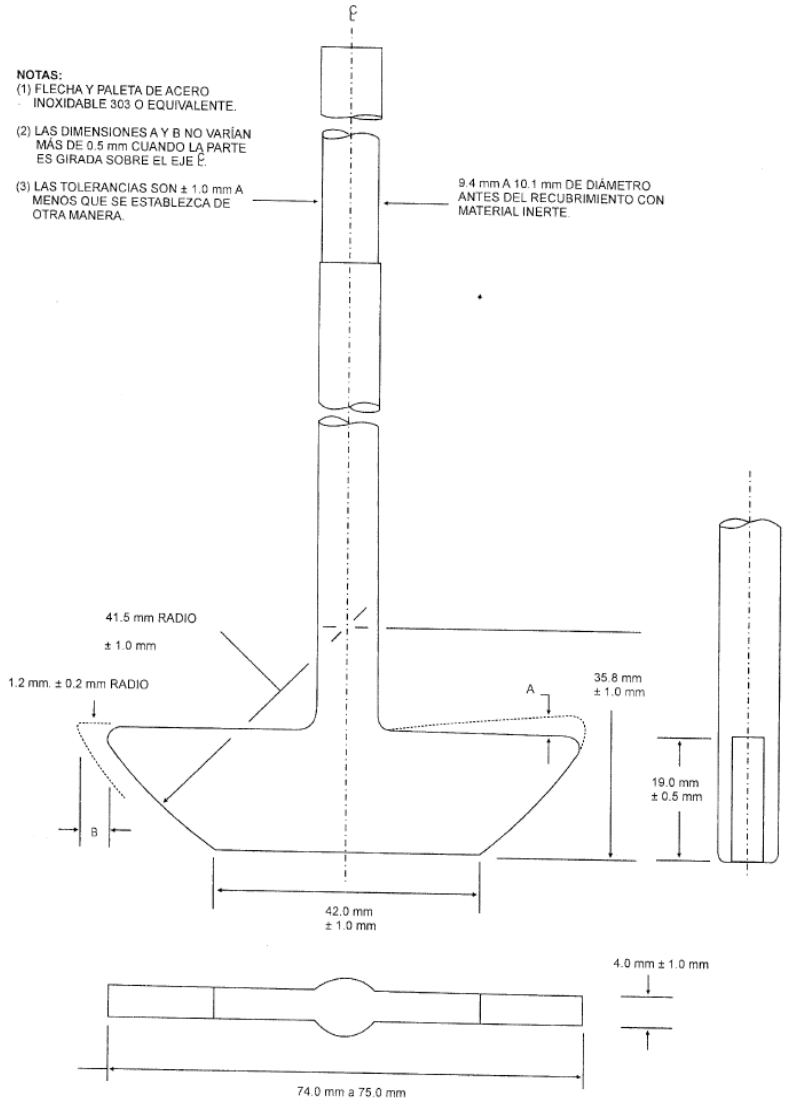
Los aparatos de disolución para suspensiones son los establecidos en la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos (FEUM), United States Pharmacopeia (USP) y en la British Pharmacopeia (BP); conocidos como de canastillas (aparato I) y el de paletas (aparato II). Dado que éste último es el que se emplea en la disolución de suspensiones en las farmacopeas mencionadas, a continuación se describirá de forma general.[1, 4, 7]

a. Aparato II (paletas)

Desarrollado originalmente por Poole, este método se modificó a través del trabajo de científicos en Food Drug Administration (FDA). Consiste de un vaso de vidrio transparente y una paleta compuesta por un aspa y un eje conforme a las dimensiones establecidas en la Farmacopea (Figura 3). [7]

Este método requiere precisión en la geometría de la paleta y el vaso, ya que si hay variación en la colocación de estas al momento de llevar a cabo el estudio, los datos del perfil de disolución sufren variaciones significativas. [7]

Figura 3. Aparato II, paletas (USP II) [1, 7]



1.3 Factores críticos durante y posterior a la disolución *in vitro*

La disponibilidad de un fármaco para la absorción gastrointestinal de las formas de dosificación sólidas a menudo se refleja en la velocidad de disolución *in vitro*, también se reconoce que el paso determinante de la velocidad en la absorción de fármacos es generalmente la velocidad de disolución de fármacos en los fluidos gastrointestinales, más que la rapidez de su difusión a través de la pared intestinal. [2]

Por esta razón, con el paso de los años, las pruebas de disolución y la determinación de perfiles de disolución se han convertido en la prueba más importante que se emplea no sólo como una herramienta de control de calidad, sino también en el desarrollo de la forma de dosificación.[2]

Los datos de velocidad de disolución son significativos sólo si los resultados de dos ensayos consecutivos en la misma forma de dosificación son consistentes. La prueba de disolución debe dar resultados reproducibles incluso cuando se lleva a cabo en laboratorios diferentes o con distinto personal. Para conseguir una alta reproducibilidad, todas las variables que influyen en la prueba deben ser claramente entendidas y controladas.[2]

La velocidad de disolución se ve influida por muchos factores, estos se clasifican en seis clases:[2, 8]

- Factores relacionados con las propiedades fisicoquímicas de la partícula: tamaño de la partícula, humectabilidad, forma cristalina, solubilidad, estabilidad.

- Factores relacionados con la formulación: excipientes y aditivos, agentes desintegrantes, lubricantes, surfactantes, tensión interfacial entre la partícula y el medio de disolución.
- Factores relacionados con la forma de dosificación: manufactura, tamaño del granulo, almacenamiento, interacción entre fármaco y excipiente.
- Factores relacionados con el equipo de disolución: tipo de aparato, capacidad, volumen del disolvente, velocidad de agitación, calibración del equipo, vibración.
- Factores relacionados al medio de disolución: temperatura, gases disueltos, composición, pH y viscosidad del medio de disolución
- Factores diversos: Adsorción, absorción, humedad y errores de detección.

1.4 Factores relacionados con las propiedades fisicoquímicas de la partícula

Las propiedades fisicoquímicas del fármaco que pueden asumir un papel principal en el control de su disolución de la forma farmacéutica, son: el pKa de la sustancia, estado químico (ácido, base, anhídridos, hidratos), estado cristalino (amorfo o polimorfo), tamaño de la partícula. [2]

a. Solubilidad

La solubilidad acuosa del fármaco es uno de los principales factores que determina su velocidad de disolución. Algunos estudios han llegado a la conclusión de que los datos de la solubilidad de principios activos se pueden

utilizar como un predictor aproximado de la posibilidad de cualquier futuro problema con la biodisponibilidad, un factor que debe ser tomado en consideración en el diseño de formulación. [9]

Considerando que los principales parámetros que controlan la absorción del fármaco una vez administrado oralmente como medicamento (velocidad de disolución *in vivo* y su permeabilidad gastrointestinal) se estableció un Sistema de Clasificación Biofarmacéutica (BCS, por sus siglas en inglés), el cual clasifica los medicamentos en base a su solubilidad acuosa y su permeabilidad intestinal, que proporciona una guía que hace posible en algunos casos justificar los estudios de bioequivalencia para algunos medicamentos. Este sistema fue propuesto en 1995 por Amidon, Lennernäs, Shah y Crisol. El BCS se basa en tres factores principales que rigen la velocidad y el alcance de la absorción del fármaco a partir de formas farmacéuticas de liberación inmediata: disolución, solubilidad y permeabilidad. Se consideran 4 clases según su solubilidad y permeabilidad como se indica en la Tabla 1. [10]

Tabla 1. Clasificación Biofarmacéutica (BCS) [9, 10]

Clase	**Solubilidad** Relativa a la dosis	**Permeabilidad intestinal**
I	ALTA	ALTA
II	BAJA	ALTA
III	ALTA	BAJA
IV	BAJA	BAJA

El Ciprofloxacino es reportado como un fármaco de clase II según la BCS, es decir es de baja solubilidad y alta permeabilidad. [11]

b. Tamaño de partícula

La disminución del tamaño de partículas reduce el área de superficie, a menudo dando un aumento de la disponibilidad, por lo tanto, la dosis del principio activo se puede reducir sin perder eficacia, simplemente mediante la reducción del tamaño de partícula. No obstante también hay que considerar que los polvos de un tamaño de partícula pequeño pueden ser más difíciles de humedecer que el material de tamaño más grande, y por lo tanto se disolverán más lentamente. [12]

1.5 Factores relacionados con la formulación

Una variedad de factores relativos a la formulación de un medicamento puede influir directamente en la velocidad de disolución del ingrediente activo contenido dentro de éste, una vez que estos factores están completamente caracterizados, se puede utilizar esta información para lograr perfiles de disolución de medicamentos adaptados a la medida del estudio. [2]

Los principales excipientes son:

a. Excipientes

La velocidad de disolución de un fármaco puro se puede alterar de manera significativa cuando se mezcla con diversos excipientes, ya que se puede alterar el pH, la viscosidad y la solubilidad del fármaco. Estos excipientes incluyen diluyentes, aglutinantes, lubricantes, agentes de granulación, agentes desintegrantes entre otros.[2]

b. Surfactantes

Los fármacos que son prácticamente insolubles en medios acuosos (<0.01%) son de creciente interés terapéutico y se presentan en formulación de una suspensión, sin embargo particularmente debido a sus características de solubilidad se pueden presentar problemas asociados con su biodisponibilidad cuando se administran por vía oral. Por lo cual se sugiere que los fármacos con escasa solubilidad les sean incorporados surfactantes que puedan mejorar su velocidad de disolución, ya que los surfactantes son moléculas de gran tamaño que atrapan moléculas de principio activo entre su estructura, proporcionando una mayor solubilidad. [12]

1.6 Factores relacionados con el equipo de disolución

Se emplean numerosas técnicas avanzadas y sofisticadas para estudiar la solubilidad de los compuestos, así como la disolución de fármacos. La mayoría de estas técnicas hacen uso de algún tipo de aparato mecánico. Este aparato está sujeto a una serie de influencias sutiles que se pasan por alto fácilmente. Algunas de las influencias adversas más comúnmente experimentadas son: [2]

- Excentricidad excesiva del dispositivo agitador (paleta, eje de rotación, cesta).
- Vibraciones en la velocidad de rotación y la aceleración del elemento giratorio.
- Variaciones en la temperatura del medio de disolución en varias posiciones.

- Vibración externa que puede introducir energía en el sistema mediante el acoplamiento y por lo tanto influyen en los patrones de flujo.
- Intensidad de la agitación.

a. Intensidad de agitación

El grado de agitación o las condiciones de agitación, es una de las variables más importantes a considerar en la disolución, ya que pueden afectar notablemente a la disolución controlada por difusión, debido a que el espesor de la capa de difusión es inversamente proporcional a la velocidad de agitación. [2]

La velocidad de rotación de un dispositivo de agitación en cualquiera de los Aparatos de disolución I o II produce un patrón de flujo resultante en una interfase líquido-sólido, el cual modifica la velocidad de disolución. [2]

La necesidad de determinar la velocidad de agitación correcta y el efecto que los cambios en la velocidad de agitación pueden tener sobre la velocidad de disolución *in vitro* se ha demostrado por numerosos investigadores, ya que se necesita tener la seguridad de afirmar que partículas de diferentes tamaños y densidades no experimentaran condiciones de agitación diferentes dentro del mismo sistema de disolución, debido a que los recipientes están siendo sometidos a la misma velocidad de rotación como de oscilación.[2]

1.7 Factores relacionados con el medio de disolución

Factores tales como la naturaleza y características del medio de disolución, pH y la temperatura se ha demostrado que pueden influir en el rendimiento de la disolución de un fármaco. Entre los principales se encuentran:[2]

a. Tensión interfacial entre el fármaco y el medio de disolución

Las propiedades de la interfase entre el fármaco y el medio de disolución pueden convertirse en un factor decisivo en la medida que se refiere a la velocidad de disolución. La adición de agentes que actúan en la interfase puede modificar la velocidad de disolución. [12]

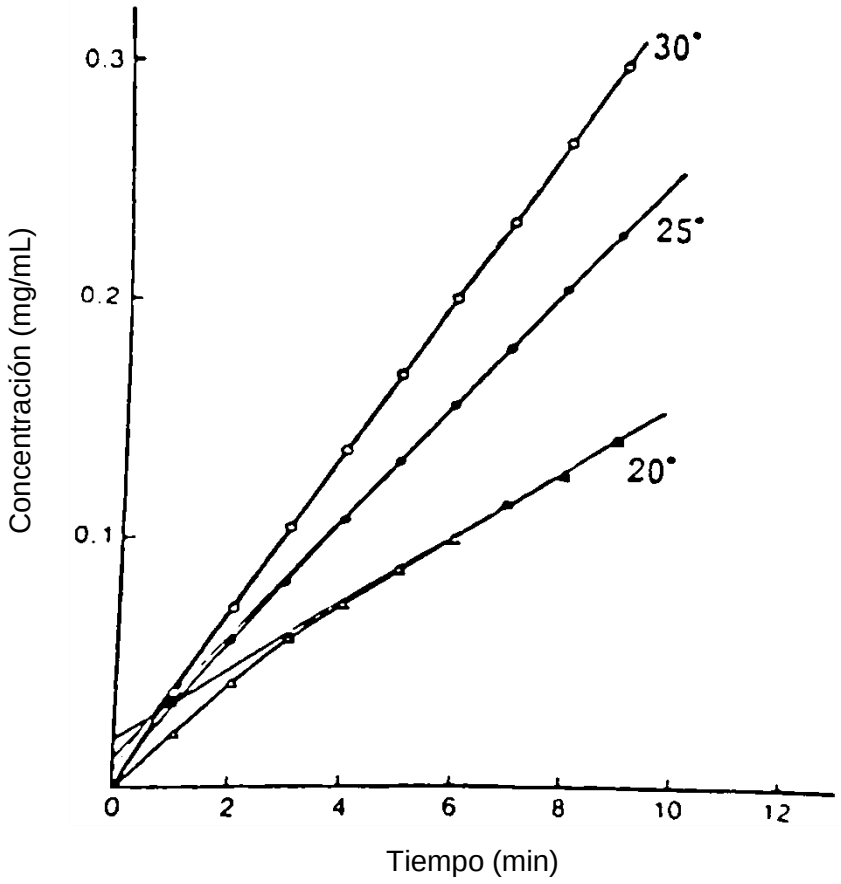
b. Temperatura

Numerosos informes han sido publicados en la literatura que documenta la influencia de la temperatura sobre la disolución de fármacos. Nieber-gall y Goyanun, mostraron que la velocidad de disolución de ácido benzoico aumentó a medida que la temperatura se incrementó de 25 a 40 °C. Nogami investigó la influencia de la temperatura en la disolución de Fenobarbital anhidro a varias temperaturas bajo una agitación constante de 300 rpm, demostrando que a los 30°C se disuelve la mayor cantidad de Fenobarbital (Figura 4).[2]

Tanto la USP, BP y la FEUM especifican que el medio de disolución debe mantenerse a 37°C (± 0.5).Además se indica que los vasos del aparato de disolución deben ser de vidrio debido a que vasos de plástico tienen un coeficiente de transferencia de calor de aproximadamente 3.5 veces menos que la del vidrio y esto pudiera afectar la prueba. Así mismo se indica que es vital cubrir los vasos

durante todo el estudio de disolución y que el medio de disolución y el baño de agua estén equilibrados y permanezcan lo más constantes a la temperatura ya mencionada. [2]

Figura 4. Influencia de la temperatura en Fenobarbital anhidro, tabletas[2]



c. Composición y selección del medio de disolución

La selección del medio de disolución adecuada para las pruebas de disolución depende de la solubilidad del fármaco, así como en la economía y la practicidad. Sus constituyentes, la naturaleza y las características generales del medio de disolución tienen una incidencia significativa en el rendimiento de la disolución de un fármaco. Factores tales como gases disueltos, el pH del medio, y viscosidad del medio han demostrado ser significativamente influyente en cuanto a velocidad de disolución. [2]

- *Gases disueltos*

Todos los líquidos están en equilibrio con el gas circundante en la interfase del gas–líquido. A cualquier temperatura y presión dada, una porción del gas se disuelve en el líquido. En el proceso de disolución el gas disuelto puede interferir con la reproducibilidad de los resultados y puede alterar el pH del medio (agua destilada desgasificada pH 7.2 y agua destilada sin desgasificar pH 6.0). Con la temperatura durante la prueba de disolución, los gases disueltos pueden ser liberados en forma de burbujas, estas burbujas pueden alterar los patrones de flujo asociados con partículas de la misma forma de dosificación y perturbar la capa límite en la interfase sólido-líquido y alterar la velocidad de disolución. [2]

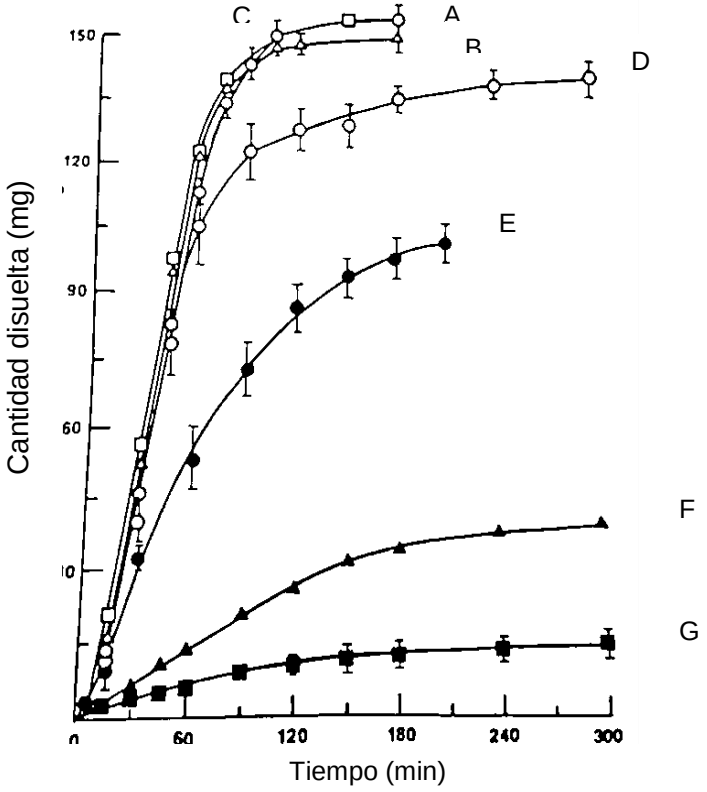
- *Composición y pH del medio*

Los primeros esfuerzos para conocer la composición del medio de disolución, se orientaron hacia la simulación de las condiciones *in vivo*, especialmente el pH, la tensión superficial y viscosidad. Estos estudios emplearon 0.1 N HCl o

soluciones con un pH cercano a 1.2, similar a los medios gástricos, observándose que a mayor acidez del medio de disolución la desintegración era más rápida, y por lo tanto la velocidad de disolución son mayores, esto debido a la acción corrosiva de los ácidos, como puede observarse en el estudio realizado por Gomes y Carpentieri, donde se ilustra el efecto de los cambios en la composición del medio de disolución especialmente atribuidos a cambios en el pH como puede apreciarse en gránulos de Papaverina (Figura 5). [2]

Sin embargo actualmente en la práctica, en general se utiliza agua destilada a menos que los estudios de investigación muestran una necesidad específica de una solución ácida con el fin de generar datos de disolución significativos.[1, 2]

Figura 5. Perfiles de disolución de gránulos de liberación sostenida de Papaverina, en ácido cítrico y buffer de fosfatos a diferentes pH [2]



Diferentes pH: A. 2.2, B. 3.0, C. 4.0, D 5.0, E. 5.4, F. 6.0 y G. 7.0

- *Viscosidad*

La viscosidad total en el medio de disolución es la suma de la viscosidad intrínseca del medio de disolución y la interacción de las partículas de la fase dispersa de acuerdo con la ecuación Stokes- Einstein (*Ec. 1*), la cual describe el coeficiente de difusión (D) en función de la viscosidad. [13, 14, 15]

$$D = \frac{RT}{N_A\, 6\pi\eta a} \text{ ..... Ec. 1.}$$

Dónde:

D = Coeficiente de difusión

T = Temperatura absoluta.

R = Constante de los gases

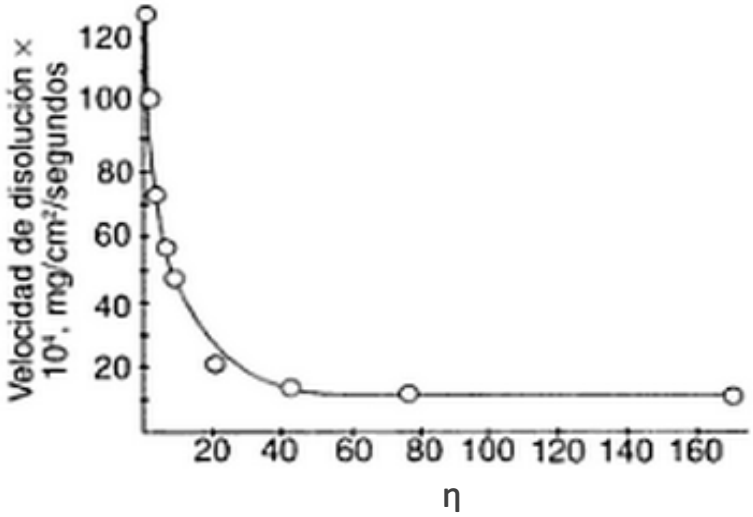
N_A = Numero de Avogadro

a = radio de la partículaesférica

η = Viscosidad dinámica

La velocidad intrínseca del medio afecta la velocidad de disolución de las partículas debido al efecto de difusión. El aumento de la velocidad disminuye el coeficiente de difusión que da a lugar a una disminución proporcional en la tasa de disolución, es decir, esta ecuación demuestra que la viscosidad es inversamente proporcional al coeficiente de difusión, por tanto su relación con la disolución no es directa, dicho fenómeno se muestra en la Figura 6.[14, 15]

Figura 6. Relación de la viscosidad con la velocidad de disolución del Ácido Benzoico en soluciones de metilcelulosa acuosa a 25°C [13]



1.8 Modelo de disolución

Para examinar los datos *in vitro* en un estudio de disolución de forma cuantitativa, se han desarrollado diversos modelos, uno de estos basado en la segunda ley de Fick para describir el fenómeno de la disolución. El cual ha demostrado que sigue una cinética de primer orden de liberación inmediata y es conocido como modelos de la capa de difusión: [3]

$$\frac{dc}{dt} = K(C_s - C_t) \text{.....} \textit{Ec. 2}$$

Dónde:

dc/dt = Velocidad de disolución del fármaco

K= Constante de proporcionalidad (constante de disolución)

C_s= Concentración de saturación (solubilidad máxima)

C_t= Concentración en el tiempo t

$C_s - C_t$= Gradiente de concentración

2. SUSPENSIÓN COMO FORMA FARMACÉUTICA

Las suspensiones orales son preparaciones líquidas que consisten en partículas sólidas dispersadas a lo largo de una fase líquida en el que las partículas son no solubles. La fase externa es una fase líquida acuosa, orgánica o aceitosa en el cual se dispersa uniformemente la fase interna insoluble. [6]

Otra forma de definir las suspensiones es como un sistema bifásico que contiene un sólido finamente dividido disperso en un líquido. [13]

Las suspensiones poseen diversas aplicaciones primordialmente para proveer fármaco en estado líquido, ya que muchos pacientes presentan dificultades para deglutir formas farmacéuticas sólidas, la dosis se puede ajustar a las necesidades del paciente. Para mejorar la estabilidad algunas suspensiones se presentan en polvo para reconstituir utilizando como medio de dispersión comúnmente agua y en otros casos algún otro vehículo provisto por el fabricante. [13]

2.1 Componentes de una suspensión.

Una suspensión está constituida principalmente por el principio activo (puede contener más de uno), conservadores, humectantes, floculantes, viscosantes o agentes suspensores; en algunas ocasiones se emplean, aromatizantes, edulcorantes y colorantes.[13]

El principio activo generalmente insoluble cuyo tamaño de partícula debe ser mayor a 1 µm. El tamaño y la distribución de las partículas también deben de considerarse en términos de biodisponibilidad para controlar la velocidad de liberación. Las partículas más pequeñas serán más solubles que las más grandes,

pudiendo generar problemas con la disolución y a la formación de conglomerados. [13, 16]

Se recomienda el empleo agentes surfactantes con valor de HLB de 7 a 9 al igual que valores más altos, para permitir que el líquido rodeé a la moléculas y posibilite una dispersión adecuada. Para inducir la floculación puede emplearse bajas concentraciones de electrolitos tales como cloruro de sodio, de potasio y sales hidrosolubles que poseen iones bivalentes o trivalentes si existen partículas altamente cargadas. [13]

Agentes viscosantes como las gomas naturales y derivados de la celulosa en bajas concentraciones (<0.1%), actúan como coloides protectores, aunque en concentraciones mayores pueden actuar como agentes que aumentan la viscosidad y reducen la velocidad de sedimentación de las partículas defloculadas o proporcionan estabilidad en una suspensión floculada. [13]

3. VALIDACIÓN DE MÉTODOS ANALÍTICOS

La validación proporciona a quien aplique la metodología, una seguridad de la confiabilidad de dicho método, pudiendo tomar una decisión final con certeza. La validación de métodos analíticos impacta notablemente en todas las áreas relacionadas en la calidad del producto. Siendo éste un proceso por el cual sede muestra, por estudios de laboratorio, que la capacidad del método satisface los requisitos para la aplicación analítica deseada. [17]

La validación de un método analítico resulta esencial para verificar el cumplimiento farmacopeico como parte de la normatividad o legislación y

demostrar la capacidad del método de análisis, para sustentar que dos perfiles de disolución son similares y el producto farmacéutico cumple con las especificaciones. [18]

3.1 Parámetros analíticos en la validación de un método, aplicable a estudios de disolución.

Los parámetros a validar en un método correspondiente a un estudio de disolución son:

a. Linealidad

La linealidad es un parámetro de la validación que asegura que los resultados obtenidos o por medio de una transformación matemática definida, sean proporcionales a la concentración del analito, dentro de intervalos determinados. [17]

b. Precisión

La cual denota el grado de concordancia entre los resultados analíticos individuales, cuando el procedimiento se aplica repetidamente a diferentes porciones de una muestra homogénea del producto o de una referencia. [17]

c. Repetibilidad

La precisión en términos de repetibilidad en un método analítico expresala concordancia obtenida entre determinaciones independientes realizadas por un solo analista, usando los mismos instrumentos y método. [17]

d. Reproducibilidad

Precisión en términos de reproducibilidad en un método analítico, expresa la concordancia entre determinaciones independientes realizadas por diferentes laboratorios y/o analistas. [17]

e. Exactitud

La exactitud del método representara la concordancia que tienen los datos de la muestra con un estándar establecido.[17]

f. Estabilidad de la muestra

La evaluación de esta, deberá confirmar que la propiedad en una muestra preparada de la sustancia de interés conserva su integridad fisicoquímica y su concentración, después de almacenarse durante un tiempo determinado bajo condiciones específicas.[19]

g. Selectividad

Este parámetro demostrará la capacidad del método para cuantificar al fármaco ante otros componentes de la muestra. [19]

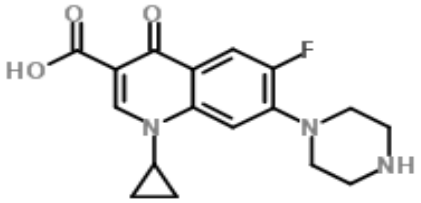
4. CIPROFLOXACINO

El Ciprofloxacino es una antibacteriano de amplio espectro, perteneciente a la clase de las fluoroquinolonas de segunda generación, el cual actúa contra microorganismos aerobios Gram negativos y Gram positivos. [21, 22. 23, 24, 25].

4.1 Propiedades fisicoquímicas

Las características fisicoquímicas del Ciprofloxacino se resumen en la siguiente tabla:

Tabla 2. Propiedades fisicoquímicas del Ciprofloxacino.[16, 21, 22, 23]

Nomenclatura (IUPAC)	Ácido-1-ciclopropil-6-fluoro-4-oxo-7-(piperazin-1-il)-quinolin-3-carboxilico.
Formula	$C_{17} H_{18} FN_3 O_3$
Estructura química	
Peso molecular	331.3414 g/mol
Estado	Sólido
Punto de fusión	255°C
Solubilidad	No soluble en agua. Soluble en ácido clorhídrico diluido. Soluble en dimetilsulfoxido caliente o metanol caliente.
logP/hidrofilicidad	0.28
pka	6.09
Clasificación biofarmacéutica	BCS II. Baja solubilidad y alta permeabilidad

4.2 Mecanismo de acción

El Ciprofloxacino tiene actividad bactericida penetrando en la bacteria mediante las purinas, sin afectación a la pared celular. Dentro de la célula inhiben la enzima ADN-girasa, que es la necesaria para la replicación del ADN bacteriano, transcripción, reparación y recombinación. El mecanismo de acción de las fluoroquinolonas, incluyendo Ciprofloxacino actúan interfiriendo la síntesis de ADN bloqueando la reacción del superenrollamiento dependiente de ATP y catalizada por la girasa. En mayores dosis de Ciprofloxacino se puede inhibir la topoisomerasa II, siendo la responsable de la secuencia de aminoácidos presentando homología con la girasa y cuyo papel es de gran importancia en la reacción de superenrollamiento del ADN.[24, 26, 27]

4.3 Farmacocinética

El Ciprofloxacino se absorbe rápidamente en el tracto gastrointestinal. La biodisponibilidad oral es aproximadamente del 70% sin pérdida sustancial por metabolismo de primer paso y una C_{max} en plasma cercano a 2.5 µg/mL, que se alcanza al término de 1 a 2 h posterior a la dosis de 500mg administrado por vía oral. El tiempo de vida media se establece que en promedio es de 3.5-4.5 h.[24, 25, 26, 27]

Las concentraciones séricas aumentan proporcionalmente con dosis de hasta 1000 mg. [26]

Una dosis oral de 500 mg administrada cada 12 horas se ha demostrado que produce un área bajo la curva de tiempo de concentración en suero (ABC) equivalente a la producida por una infusión intravenosa de 400 mg de Ciprofloxacino administrada en 60 minutos cada 12 h. Una dosis oral de 750 mg cada 12 h se ha demostrado que produce un ABC en el estado estacionario equivalente a la producida por una infusión intravenosa de 400 mg administrados durante 60 minutos cada 8 h. Una dosis oral de 250 mg administrada cada 12 horas produce un equivalente ABC a la producida por una infusión de 200 mg de Ciprofloxacino administrada cada 12 h.[26]

La vida media puede ser prolongada por una alteración renal, habiendo valores reportados de 8h debido a una enfermedad renal en etapa terminal y en algunos casos en pacientes geriátricos. Hay pocos casos reportados sobre el daño hepático, en pacientes con cirrosis severa en el hígado se ha reportado una ligera prolongación de la vida media. Muchos estudios han demostrado que la farmacocinética del Ciprofloxacino no es afectada considerablemente por una fibrosis cística. [25, 26, 27]

III. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

El Ciprofloxacino es un antibiótico del grupo de las fluoroquinolonas de segunda generación con un amplio espectro de actividad en contra de microorganismos aeróbicos gram positivos y negativos. Éste antibiótico se encuentra en el mercado en diferentes formas farmacéuticas, siendo la suspensión oral una de ellas. [26]

Las formulaciones líquidas, incluidas las suspensiones orales (sistema disperso), son formulaciones que se han preferido en el uso de pacientes pediátricos y geriátricos debido su flexibilidad en la administración. Las suspensiones aunque tienen que someterse a una disolución se encuentran en ventaja con respecto a las formas farmacéuticas sólidas, por su paso ausente en la desintegración del fármaco y disponibilidad para su solubilidad en el medio gastrointestinal. [13, 29]

El perfil de disolución de una suspensión oral se presenta como una herramienta conveniente para la predicción de la absorción dentro de la caracterización biofarmacéutica de la formulación, dado que: [13, 10, 29]

a) Las suspensiones corresponden a la etapa posterior a la desintegración de los comprimidos y cápsulas; por lo tanto, su disolución actúa como una medida limitante del paso para la absorción y de la biodisponibilidad.
b) Está constituida por un fármaco casi insoluble en agua.
c) Acorde al sistema de clasificación biofarmacéutica, para el caso de Ciprofloxacino este fármaco es clasificado como un fármaco clase II, donde su etapa limitante para su absorción es el proceso de disolución.

d) No está establecido un método de perfil de disolución farmacopeica para el Ciprofloxacino en suspensión oral.

Además este sistema disperso contiene un vehículo para su reconstitución, el cual en su formulación presenta aditivos como triglicéridos de cadena media, sacarosa, lecitina, agua y sabor de fresa, que podrían modificar la liberación del principio activo y afectar por tanto el perfil de disolución.[2, 26]

Dado que no existe referencia oficial que describa la caracterización del proceso de disolución *in vitro* de principios activos contenidos en sistemas heterogéneos, el presente trabajo establece una metodología para obtener los perfiles de disolución *in vitro* que caractericen la forma de liberación del activo a partir de una suspensión oral (Ciprofloxacino), la cual es reconstituida en el vehículo correspondiente y puede utilizarse como una herramienta de calidad biofarmacéutica.

IV. OBJETIVOS

1. OBJETIVO GENERAL

Caracterizar los perfiles de disolución *in vitro* en una suspensión oral de Ciprofloxacino para determinar su comportamiento en esta etapa como lo indica la NOM-177-SSA1-1998.

2. OBJETIVOS PARTICULARES

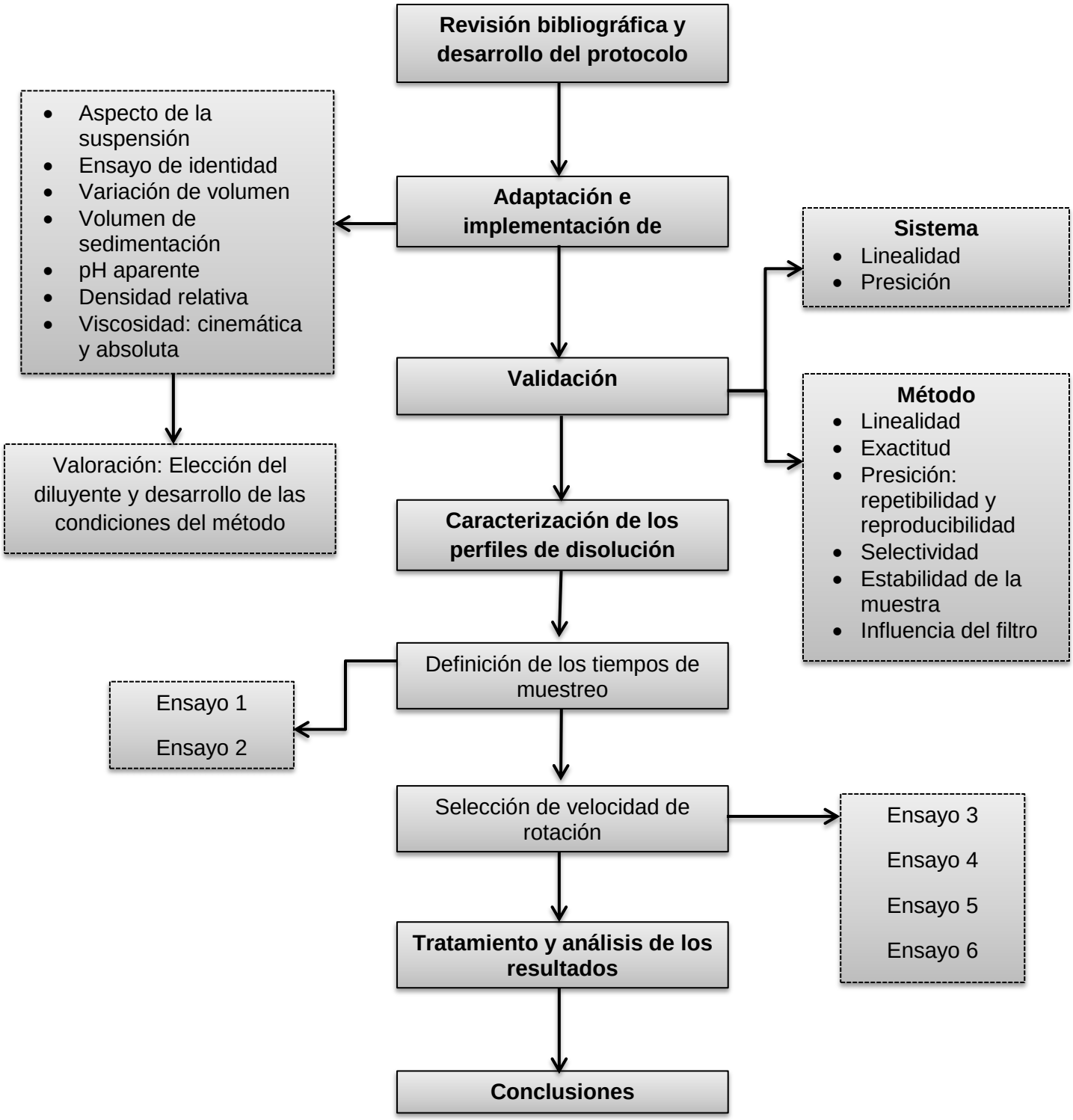
- Implementar los controles de calidad como producto terminado de una suspensión oral de Ciprofloxacino.
- Validar el método analítico de cuantificación de Ciprofloxacino en la prueba de disolución bajo los criterios de la NOM-177-SSA1-1998 y así asegurar la confiabilidad de los resultados.
- Establecer las condiciones apropiadas para la obtención de perfiles de disolución de Ciprofloxacino en una suspensión oral.

V. HIPÓTESIS

Si las condiciones establecidas del método de disolución para obtener el perfil *in vitro* de la liberación de Ciprofloxacino en un sistema disperso son las apropiadas, éste será capaz de ser reproducible y discriminatorio en presencia de diferentes condiciones.

VI. METODOLOGÍA

Figura 7. Diagrama de flujo de la metodología.



1. MATERIALES Y MÉTODOS

1.1 Material

- Viscosímetro Cannon (Ostwald) Núm. 300
- Soporte universal
- Pinza de tres dedos con nuez
- Probetas de 50 mL con tapón
- Tubos Berzelius No. 4
- Picnómetro para líquidos
- Vaso de precipitado 10 mL
- Vaso de precipitado 250 mL
- Matraz aforado de 25 mL
- Matraz aforado de 10 mL
- Matraz aforado de 1000 mL
- Micropipeta de 100µL-1000µL BIOHIT PROLINE
- Puntas para micro pipeta
- Jeringas 5 mL
- Pipeta graduada de 5 mL
- Papel filtro Whatman 42

1.2 Aparatos y Equipos

- Disolutor Varian 705 DS
- Balanza semi-analítica Sartorius CP622
- Balanza analítica OHAUS PIONEER
- Espectrofotómetro LAMBDA BIO/XLSPrintUtility
- Potenciómetro OAKTON PC510
- Viscosímetro Brookfield Helipaht con aguja LVT-3
- Sonicador ELMA Transsonic 820/H
- Parrilla de agitación y calentamiento IKA C-MAG HS7

1.3 Reactivos

- Solución amortiguadora pH 4.0Hycel Lote: 157107
- Solución amortiguadora pH 7.0Beckon Lote: M412130
- Agua destilada Planta Piloto FES-Zaragoza. Periodo: May-Sep 2013
- Ácido acético glacial Meyer Lote: A10133467
- Ácido clorhídrico Meyer Lote: S02104
- Acetonitrilo HPLC J. T. Baker Lote: K14C51
- Acetato de sodio trihidratado J.T Baker Lote: C17C06
- Brij 35S. C. Biotech Lote: M0217
- Referencia para viscosidad No. 1000 Brookfield
- Ácido nítrico Meyer Lote: C1113562
- Nitrato de plata Meyer Lote: V4725000
- Hidróxido de amonio J. T Baker Lote: L28C69

1.4 Sustancia de referencia

- Estándar de Ciprofloxacino USP

  Lote: H0E306
  Caducidad: Sep 13

1.5 Medicamento de estudio

- Ciproxina® 250 mg/5mL suspensión oral, Bayer

  Contiene 92.5 mL de vehículo para reconstituir y 7.95 g de granulado en microesferas.
  Lote: XB306LD y XB3074S
  Caducidad: Sep 14, Jun 14

2. CONTROL DE CALIDAD PARA CIPROXINA® SUSPENSIÓN ORAL

2.1 Aspecto de la suspensión.

Una muestra de suspensión reconstituida se agitó durante 15 segundos en posición horizontal con un recorrido de agitación de 30 cm, posteriormente se colocó en probetas limpias y secas, provistas de tapón y se observó en un lugar iluminado pero no a luz directa y en un fondo negro.[1]

2.2 Ensayo de identidad (MGA. 0511)

El ensayo de identidad se determinó a una muestra de suspensión equivalente de 100mg de Ciprofloxacino, se le adicionó 100 mL de agua, se agitó mecánicamente por 5 minutos y se filtró. Al filtrado se le agregó SR de Nitrato de plata, posteriormente Ácido nítrico y unas gotas de Hidróxido de amonio 6 N, en presencia de cloruros se observa un precipitado [1]

2.3 pH (MGA. 701)

Las determinaciones para la prueba se efectuaron a 25ºC± 2, se prepararon tres muestras de una dilución 2:2 v/v de Ciproxina® suspensión oral y agua. Antes de medir el pH de las muestras se ajustó el aparato con soluciones amortiguadoras pH 4.0 y 7.0. Una vez efectuado el ajuste del equipo se procedió a medir el pH de cada una de las muestras, enjuagando y secando el electrodo al término de la medición de las muestras de suspensión y las muestras de la dilución de la suspensión.[1]

2.4 Densidad relativa (MGA. 0251)

Se lavó perfectamente el picnómetro (Figura 8) de acuerdo a las indicaciones establecidas en el apartado de Limpieza del picnómetro. Efectuando la calibración a 20°C, ensamblando y pesando el picnómetro vacío y seco en una balanza analítica, registrando la masa en gramos, hasta la cuarta cifra decimal.

Posteriormente se retiró la tapa del tubo capilar y el tapón esmerilado con el termómetro y se llenó el picnómetro con agua purificada recientemente hervida y enfriada a 20°C colocando el tapón esmerilado con el termómetro adaptado cuidadosamente y dejando que el exceso de agua salga por el tubo capilar, luego se introdujo a un baño de ultrasonido durante 20 minutos para eliminar todas las burbujas al interior del picnómetro. [1]

Terminando el tiempo el picnómetro lleno y sin tapa, se colocó en un baño de agua a 20°C y se procedió como se indica en la FEUM 10ª Ed. Una vez realizado esto se secó perfectamente el picnómetro y se pesó, registrando la masa hasta la cuarta cifra decimal. [1]

Los cálculos de la masa contenida en el picnómetro se realizaron mediante la siguiente fórmula: [1]

$$C=B-A \qquad \textit{Ec. 3}$$

Dónde:

C = Masa del agua en gramos.

B = Masa del picnómetro lleno con agua en gramos.

A = Masa el picnómetro vacío en gramos.

Para la muestra el método se llevó a cabo de la misma forma, solo sustituyendo el agua por Ciproxina® suspensión y se calculó la masa de la suspensión empleando la formula anterior. Posteriormente se calculó la densidad relativa de la muestra mediante la siguiente fórmula: [1]

DR = (D/C)……*Ec. 4*

Dónde:

DR = Densidad relativa de la muestra.

D = Masa de la muestra en gramos.

C = Masa del agua en gramos.

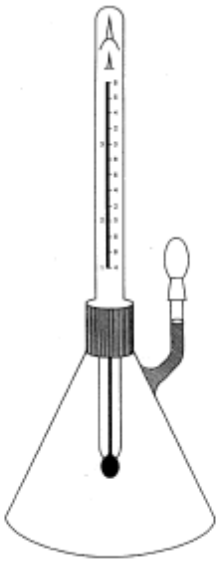


Figura 8. Picnómetro para líquidos[1]

2.5 Viscosidad (MGA 0951)

a. Viscosidad cinemática.

Se utilizó el viscosímetro tipo Ostwald o Cannon No. 300. Se calibró el viscosímetro como se indica en el Método II, utilizando el fluido de referencia 1000.Una vez calibrado, se vertió por el tubo (D) (Figura 9), el volumen de 10 mL de la muestra para llenar el bulbo (C). [1]

El viscosímetro se introdujo en un baño de agua a 25°C y se estabilizó la temperatura. Una vez estabilizada la temperatura, por medio de succión aplicada en el tubo (E), se pasó la muestra al bulbo (A) hasta alcanzar unos 5 mm arriba de la marca (1), manteniéndola ahí con ayuda de obstrucción en el tubo (D), destapando posteriormente dicho tubo para que la muestra fluyera a través del capilar y se contabilizó el tiempo cuando el nivel de la muestra pasará por la marca (1) y llegara a la marca (2). Lo anterior se realizó por tres veces y se obtuvo el promedio de los tiempos resultantes. [1]

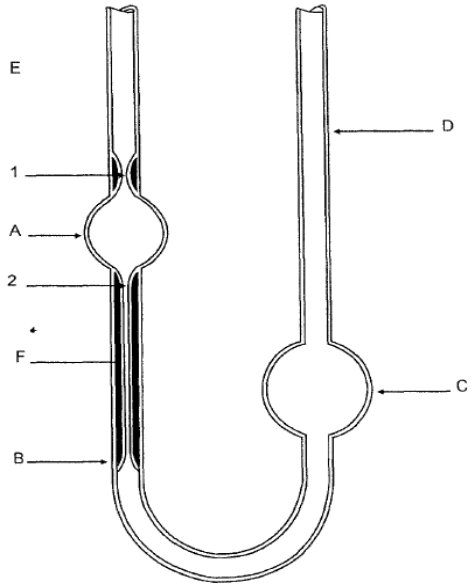


Figura 9. Viscosímetro tipo Ostwald[1]

b. Viscosidad absoluta.

Para determinar la viscosidad absoluta se procedió como se indica en el MGA. 0951 Método IV (FEUM 10ª Ed) para el montaje y calibración. La viscosidad de la suspensión fue medida con un Viscosímetro tipo Broockfiel-Helipath (Figura 10), con aguja LVT-3 a 6, 12, 30 y 60 rpm y tomando lectura cada minuto durante 5 minutos.[1]

Figura 10. Viscosímetro tipo "Broockfield-Helipath"

2.6 Valoración

Curva de Calibración.

Se construyó una curva de calibración por triplicado, a partir de una solución Stock de estándar de Ciprofloxacino, pesando exactitud 25 mg de estándar en un matraz volumétrico de 25 mL y se llevó a aforo con HCl 0.05 M. De esta solución se tomó una alícuota de 1 mL transfiriéndola a un matraz volumétrico de 10 mL aforando con HCl 0.05 M. Se realizaron las diluciones necesarias con HCl 0.05 M,

para obtener concentraciones de 4 a 9 µg/mL de solución de Ciprofloxacino. Se leyeron cada una de las diluciones en un Espectrofotómetro UV-Vis a 278 nm.[20, 30]

Muestra

Se pesó por triplicado el equivalente a 25 mg del sólido a constituir para la suspensión y se colocó en un matraz volumétrico de 25 mL.; posteriormente se agregó 0.5 mL de vehículo de Ciproxina® y 15 mL de HCl 0.05 M. Se agitó mecánicamente durante 10 minutos y al término de éste se situó en un baño de ultrasonido durante 12 minutos; posteriormente se llevó a volumen de aforo con HCl 0.05 M. De esta solución se tomó una alícuota de 0.05 mL, se colocó en un matraz volumétrico de 10 mL y se aforó con HCl 0.05 M. Las muestras se leyeron en el Espectrofotómetro UV-Vis a una longitud de onda de 278nm y las Absorbancias obtenidas se interpolaron en la curva estándar para conocer la concentración de las muestras.[20, 30]

2.7 Variación de volumen

La suspensión una vez reconstituida fue vertida en una probeta de 100mL, y se registró volumen. Lo anterior se realizó con nueve frascos más de suspensión de Ciprofloxacino.[1]

2.8 Volumen de sedimentación

La suspensión de Ciproxina®, una vez reconstituida fue vertida en una probeta de 100 mL provista de tapón esmerilado y se dejó en reposo a temperatura ambiente durante 24 h, se registró volumen de las fases formadas. Realizándose con tres frascos diferentes. [1]

3. VALIDACIÓN

3.1 Linealidad del sistema

Se realizaron seis niveles de concentración por triplicado. Se pesaron con exactitud 25 mg de estándar de Ciprofloxacino en un matraz volumétrico de 25 mL y se agregó aproximadamente 10 mL de HCl 0.05 M. Agitando mecánicamente durante 5 minutos y se dejó 10 minutos en baño de ultrasonido. Una vez transcurrido el tiempo se llevó a volumen de aforo con HCl 0.05 M. Posteriormente se tomó una alícuota de 1 mL y se llevó a un matraz volumétrico de 10 mL, con esta solución se llevaron a cabo las diluciones indicadas en la Tabla 3, leyendo cada una de ellas en un Espectrofotómetro UV-Vis a 278 nm.[17, 19, 30]

Tabla 3. Linealidad del sistema, Ciprofloxacino.

Alícuota (mL)	Volumen de aforo (mL)	Concentración (µg/mL)
0.4	10	4.0
0.5	10	5.0
0.6	10	6.0
0.7	10	7.0
0.8	10	8.0
0.9	10	9.0

Criterios de aceptación

El coeficiente de regresión debe ser mayor o igual que 0.99 y un error relativo no mayor que el 2%.[19]

El error relativo se calculó de la siguiente manera:[17]

$$Sy/x=\sqrt{\frac{(\sum y^2-\text{pendiente})(\sum yx-\text{ordenada})\sum y}{N-2}}\ldots\ldots\ldots\ldots\ldots Ec.\ 5$$

Dónde:

Sy/x= Desviación estándar de la regresión

x= concentración

y= respuesta (absorbancia)

N= número de muestra

3.2 Precisión del sistema

A partir de los datos obtenidos en la linealidad, calcular el coeficiente de variación (%CV) del factor respuesta para todos los puntos.[19]

<u>Criterios de aceptación</u>

El coeficiente de variación del factor de respuesta no debe ser mayor que el 2%. [19]

3.3 Linealidad del método

Se llevó a cabo mediante la técnica de estándar adicionado.

- Solución de referencia:

Se pesó con exactitud 25 mg de sustancia de referencia y colocó en un matraz aforado de 25 mL, llevando a aforo con medio de disolución. Posteriormente una alícuota de 1 mL se colocó en un matraz volumétrico de 10 mL y se llevó a aforo con medio de disolución. Se tomaron alícuotas de 0.4 mL del estándar, como se indica en la Tabla 4 y se colocaron en matraces aforados de 10 mL, los cuales contenían muestra.[17, 19, 30, 31]

- Muestra:

Se pesó con exactitud el equivalente a 25 mg de Ciprofloxacino, polvo de Ciproxina® previamente triturado, se transfirió en un matraz volumétrico de 25 mL, se agregó 0.5 mL de vehículo de Ciproxina® y 15 mL de medio de disolución, se agitó mecánicamente durante 10 minutos, al término de éste tiempo se colocó el matraz en baño de ultrasonido durante 12 minutos y se llevó a aforo con medio de disolución. De esta solución se tomó alícuota de 1 mL llevándola a matraz volumétrico de 10 mL y se llevó a volumen de aforo con medio de disolución. A partir de los volúmenes indicados en la Tabla 4, de solución de referencia y muestra colocados en matraces de 10 mL y llevar al aforo con medio de disolución, se obtuvieron las concentraciones requeridas para los parámetros de linealidad del método, analizando las muestras en el Espectrofotómetro UV-Vis a una longitud de onda de 278 nm. [17, 19, 30, 31]

Tabla 4. Alícuotas correspondientes para el método de adición estándar de Ciprofloxacino.

Alícuota solución estándar Ciprofloxacino	Alícuota muestra problema (Ciproxina®)	Volumen final	[ ] Final µg/mL
400 µL	0 µL	10 mL	1
400 µL	100 µL	10 mL	2
400 µL	200 µL	10 mL	3
400 µL	300 µL	10 mL	4
400 µL	400 µL	10 mL	5

Criterios de aceptación.

El coeficiente de regresión mayor o igual que 0.99 y un error relativo debido a la regresión no mayor que el 3%. [19]

3.4 Exactitud del método

El promedio del porcentaje de la recuperación de los datos de linealidad no debe variar con respecto a la cantidad nominal en más de 3% en cada punto.[19]

3.5 Precisión del método

3.5.1 Repetibilidad

A partir de los datos de linealidad, obtener el porcentaje cuantificado para cada nivel de concentración. [19]

Criterios de aceptación

El coeficiente de variación del porcentaje de recuperación de los datos de linealidad no debe ser mayor al 3%.[19]

3.5.2 Reproducibilidad

Se preparó por triplicado la curva calibración por la técnica de estándar adicionado por dos analistas diferentes (Analista 1 y Analista 2). [17]

Criterios de aceptación

Para cada una de las curvas se determinó la media, la desviación estándar y el porciento de coeficiente de variación (%CV) de la concentración experimental. El coeficiente de variación global no debe ser mayor que el 3%. [19]

3.6 Estabilidad de la muestra

Las muestras homogéneas preparadas por triplicado a partir del polvo a reconstituir de la suspensión de Ciprofloxacino en una concentración de 6 µg/mL, fueron resguardadas a temperatura ambiente, refrigeración y luz a temperatura ambiente. [17, 19]

Las muestras fueron analizadas a las 24, 48 y 72horas de resguardo a una longitud de onda de 278 nm en el Espectrofotómetro UV-Vis, al igual que una solución de estándar de una concentración de 6.µg/mL, el cual fue preparado al inicio del estudio.[19, 30]

Criterios de aceptación

La muestra no debe presentar productos de degradación que interfieran a la longitud de onda establecida.[19]

3.7 Selectividad

Se realizó una serie de barridos de longitud de onda a una solución de estándar de Ciprofloxacino, una solución de la suspensión de Ciprofloxacino y otra solución por estándar adicionado, todas a una concentración de 9 µg/mL en solución amortiguadora de acetatos pH 4.5a 0.05 M con 0.025% Brij.[19]

Criterios de aceptación

Demostrar la selectividad del método para el fármaco ante otros compuestos de la muestra, cualquier interferencia no debe producir un error mayor al aceptado en precisión y exactitud. [19]

3.8 Influencia del filtro

Se pesaron con exactitud el equivalente a 25 mg de muestra de Ciproxina® transfiriéndola en un matraz volumétrico de 25 mL y se agregó aproximadamente 10 mL de medio de disolución. La solución se sometió a agitación mecánica durante 10 minutos y se dejó 12 minutos en baño de ultrasonido. Una vez transcurrido el tiempo se llevó a volumen de aforo con medio de disolución. Posteriormente se tomó una alícuota de 1 mL aforando en matraz volumétrico de 10 mL con medio de disolución y se colocó en un matraz aforado de 10 mL, se llevó a volumen de aforo con medio de disolución. Se tomó una alícuota de 0.7 mL aforando en matraz volumétrico de 10 mL. Preparando seis muestras las cuales fueron filtradas con papel filtro de celulosa Whatman 42 y otras seis sin filtrar, estas fueron leídas en el Espectrofotómetro UV-Vis a 278 nm.[30, 32]

Criterios de aceptación

Determinar que no existe adherencia del fármaco al filtro. La diferencia absoluta entre el promedio de por lo menos 6 datos de solución filtrada y sin filtrar debe de ser igual o menor 2%.[19]

4 DISOLUCIÓN

4.1 Condiciones para el perfil de disolución

- Aparato: USP II (paletas)
- Medio de disolución: Solución amortiguadora de acetatos pH 4.5 a 0.05 M con 0.025% Brij.
- Temperatura: 37.0°C ± 0.5°C
- Volumen de extracción de muestras: 5 mL con reemplazo
- Volumen de medio: 900 mL
- Longitud de onda para el análisis de muestra: 278 nm.

4.2 Condiciones prueba para cada ensayo del perfil de disolución

Se realizaron 6 ensayos:

- Ensayo 1 (propuesta FDA) [33]
  a) Tiempos de muestreo: 5, 10, 20, 30 y 40 minutos
  b) Velocidad de agitación: 100 rpm
  c) Lote Ciproxina®: XB306LD
- Ensayo 2
  a) Tiempos de muestreo: 2.5, 5, 10, 20, 30 y 40 minutos
  b) Velocidad de agitación: 75 rpm

c) Lote Ciproxina®: XB306LD

- Ensayo 3

a) Tiempos de muestreo: 5, 10, 15, 20, 30 y 40 minutos

b) Velocidad de agitación: 75 rpm

c) Lote Ciproxina®: XB306LD

- Ensayo 4

a) Tiempos de muestreo: 5, 10, 15, 20, 30 y 40 minutos

b) Velocidad de agitación: 75 rpm

c) Lote Ciproxina®: XB3074S

- Ensayo 5

a) Tiempos de muestreo: 5, 10, 15, 20, 30 y 40 minutos

b) Velocidad de agitación: 50 rpm

c) Lote Ciproxina®: XB306LD

- Ensayo 6

a) Tiempos de muestreo: 5, 10, 15, 20, 30 y 40 minutos

b) Velocidad de agitación: 100 rpm

c) Lote Ciproxina®: XB3074S

Nota: Para el ensayo 5 y 6 el perfil de disolución se realizó únicamente en 6 vasos debido al volumen limitado de la muestra.

4.3 Preparación del medio de disolución

Solución amortiguadora de acetatos 0.05 M con 0.025% de Brij 35 a pH 4.5[1]

1) Se agregaron en un matraz volumétrico de 1 L, 500 mL agua destilada, 6.8 g de acetato de sodio trihidratado
2) Incorporar 2.85 mL de ácido acético glacial, ajustar pH a 4.5 y aforar a 1 Litro.
3) Por último agregar 0.25 g de Brij 35.

4.4 Metodología general[1, 7, 30, 33]

1) Se llenó el baño de agua (Aprox. 20 L) y se encendió el disolutor, previamente calificado, para que este alcanzará la temperatura establecida.
2) Se ajustaron las paletas con ayuda de las esferas calibradoras.
3) A cada uno de los vasos se adicionaron 900 mL de medio de disolución previamente desgasificado y calentado a 37°C ± 0.5.
4) Los vasos se cubrieron para mantener la temperatura del medio.
5) Para la colocación de la muestra se tomó un volumen de 5 mL de Ciproxina® el cual fue medido con jeringas, estas fueron pesadas sin muestra, con muestra y posterior a la adición de la muestra.
6) La muestra fue aplicada a los vasos del disolutor por la abertura de la tapa del mismo vaso y exactamente por encima del medio de disolución, teniendo especial cuidado de que la punta de la jeringa no tocara el medio.
7) La velocidad de agitación y el tiempo de muestreo fueron los establecidos para cada ensayo.

8) Se tomaron 5 mL de muestra con ayuda de cánulas, éstas se marcaron a los 15 cm de punta a base, esta marca indicó hasta donde sumerger la canula al vaso para la toma de muestra.
9) Se filtraron inmediatamente, con reemplazo de volumen del medio de disolución.
10) Para cada una de las muestras tomadas se realizaron las diluciones establecidas en la Tabla 5.
11) Por último, se tomaron lecturas de cada dilución en el Espectrofotómetro UV-Vis a 278 nm, empleando como blanco el medio de disolución. Estas lecturas fueron comparadas con una curva de calibración (Linealidad del método).

Tabla 5. Diluciones para Lectura de muestras del Perfil de disolución a diferentes rpm.

Número de Vaso	Tiempo de muestreo	Dilución (mL) 50 rpm	Dilución (mL) 75 rpm	Dilución (mL) 100 rpm
1	5	2:10	0.50:10	0.50:10
2	10	1:10	0.20:10	0.25:10
3	15	0.50:10	0.15:10	0.15:10
4	20	0.25:10	0.15:10	0.15:10
5	30	0.20:10	0.15:10	0.15:10
6	40	0.20:10	0.15:10	0.15:10

VII. RESULTADOS

La suspensión oral de Ciprofloxacino, hasta el momento de realizar el estudio, no contaba con una monografía farmacopeica, razón por la cual se llevaron a cabo pruebas farmacopeicas generales para la evaluación de la calidad de suspensiones y se realizaron otras pruebas complementarias, tales como viscosidad absoluta y cinemática con la finalidad de caracterizar de mejor forma la suspensión en estudio.

1. CONTROL DE CALIDAD DE LA SUSPENSIÓN DE CIPROFLOXACINO

1.1 Determinaciones del principio activo y control de calidad

En la Tabla 6 se condensan los resultados obtenidos para las pruebas de: aspecto de la suspensión, ensayo de identidad, pH aparente, densidad relativa, viscosidad absoluta y cinemática, valoración, variación de volumen y volumen de sedimentación.

Tabla 6. Determinaciones del principio activo y control de calidad.

Análisis	Especificaciones	Resultados
Aspecto de la suspensión	Suspensión viscosa, homogénea, libre de grumos y partículas extrañas, se vacía con fluidez.[1] Después de 24 h de reposo en un lugar no mayor a 25°C, seco y protegido de la luz, la suspensión puede presentar sedimentación y dos fases, que al agitar resuspende.[1]	Suspensión viscosa, homogénea al agitar, libre de grumos y partículas extrañas, se vacía con fluidez. La mezcla presentó sedimentación y dos fases que al agitardos veces resuspende fácilmente.
Ensayo de identidad	Se presenta negativo frente a prueba de cloruros.[1]	Conforme
pH aparente	Sin especificación	5.14 ± 0.1
Densidad Relativa	Sin especificación	1.0885 g/mL
Viscosidad *Absoluta* *Cinemática*	 Sin especificación[34] 50 a 250 Centistokes[1]	 Fluido no Newtoniano, Pseudoplástico 132 Centistokes
Valoración	90.0%-110%[1]	97.02%± 0.85%
Variación de volumen	El volumen promedio de los 5 envases es no menor a 100 mL y el volumen de ningún frasco es menor a 95 mL.	Vol. Promedio= 101.2 mL Ningún frasco menor a 95 mL
Volumen de sedimentación	Sin especificación. Se resuspende fácilmente	38.6 ± 8.4 mL, resuspende fácilmente

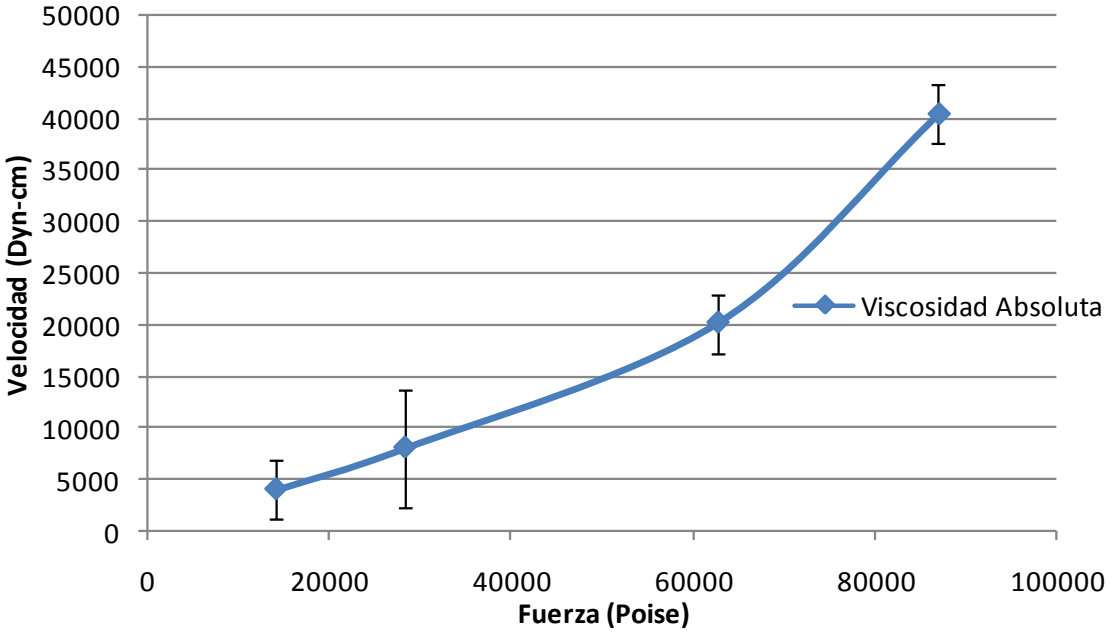
1.2 Viscosidad Absoluta

Un comportamiento reológico no newtoniano fue obtenido para la suspensión de Ciprofloxacino, a partir de la determinación de la fuerza de corte (Poise) en relación a la velocidad de corte (Dyn-cm) en el viscosímetro de Brookfield. Con los datos obtenidos en la Tabla 8 la representación gráfica de los datos, muestra el comportamiento mencionado.

Tabla 8. Viscosidad absoluta de Ciprofloxacino en Ciproxina®, suspensión oral.

Viscosidad Absoluta		
Velocidad rpm	Fuerza (Poise)	Velocidad (Dyn-cm)
6	14147.7	4042.2 ± 2858.2670
12	28295.4	8084.4 ± 5716.5341
30	62654.1	20211 ± 2858.2670
60	86907.3	40422 ± 2858.2670

Figura 11. Viscosidad Ciproxina®, suspensión oral. La gráfica demuestra que la suspensión de Ciprofloxacino se comporta como un flujo Pseudoplástico.



1.3 Valoración

El contenido del principio activo de las muestras analizadas a partir de la interpolación de las Absorbancias en la curva de calibración propuesta para la valoración de principio activo se presenta en la Tabla 7.

Tabla 7. Valoración de Ciprofloxacino en Ciproxina®, suspensión oral.

Valoración		
Absorbancias	[ ]µg/mL	%
0.712	7.6731	96.4771
0.722	7.7820	97.8453
0.714	7.6949	96.7507
	% Promedio	97.0244
	Desviación STD	0.7240
	C. V.	0.7462

2. VALIDACIÓN DEL MÉTODO ANALÍTICO PARA CIPROFLOXACINO EN SUSPENSIÓN ORAL

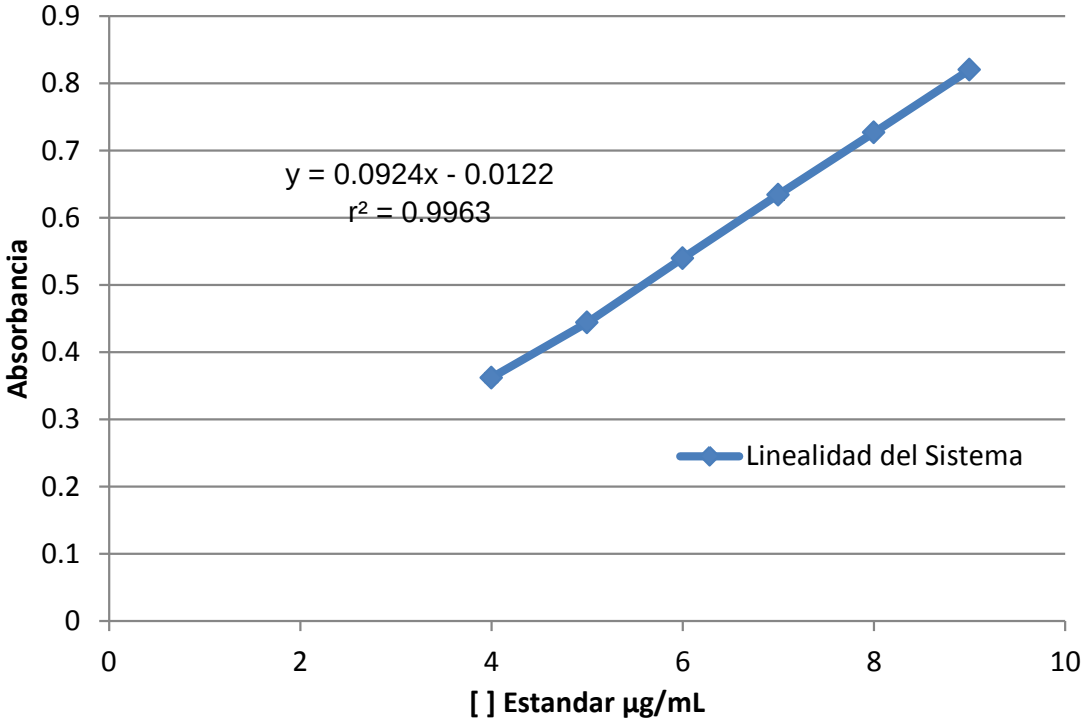
2.1 Linealidad del sistema

Las Absorbancias obtenidas para las concentraciones estudiadas para este parámetro se muestran en la Tabla 9 y su representación gráfica en la Figura 12.

Tabla 9.Linealidad del sistema, Ciprofloxacino.

Lineadad del Sistema				
[ ] STD µg/mL	ABS	Promedio	Desviacion Std	C.V.
4	0,356 0,369 0,362	0,3623	0,0065	1,7957
5	0,437 0,445 0,451	0,4443	0,0070	1,5807
6	0,529 0,544 0,547	0,5400	0,0096	1,7859
7	0,62 0,639 0,644	0,6343	0,0127	1,9962
8	0,713 0,736 0,732	0,7270	0,0123	1,6903
9	0,805 0,836 0,82	0,8203	0,0155	1,8898

Figura 12. Linealidad del sistema, Ciprofloxacino. Cada punto representa el promedio de 3 determinaciones ± su desviación estándar.



Error relativo obtenido: 0.0102%

2.2 Precisión del sistema

La precisión del sistema evaluado con el %CV del factor respuesta para cada nivel de concentración se presenta en la Tabla 10. Observándose que cumple con el requerimiento establecido. [32]

Tabla 10. Precisión del sistema, Ciprofloxacino.

Precisión del Sistema					
[ ] STD µg/mL	ABS	Factor Respuesta	Promedio	Desviación Std	C.V.
	0.356	0.0890			
4	0.369	0.0923	0.0906	0.0016	1.7957
	0.362	0.0905			
	0.437	0.0874			
5	0.445	0.0890	0.0889	0.0014	1.5807
	0.451	0.0902			
	0.529	0.0882			
6	0.544	0.0907	0.0900	0.0016	1.7859
	0.547	0.0912			
	0.62	0.0886			
7	0.639	0.0913	0.0906	0.0018	1.9962
	0.644	0.0920			
	0.713	0.0891			
8	0.736	0.0920	0.0909	0.0015	1.6903
	0.732	0.0915			
	0.805	0.0894			
9	0.836	0.0929	0.0911	0.0017	1.8898
	0.82	0.0911			
				Promedio =	0.0903
				Desviación Std=	0.0016
				C.V.=	1.7333

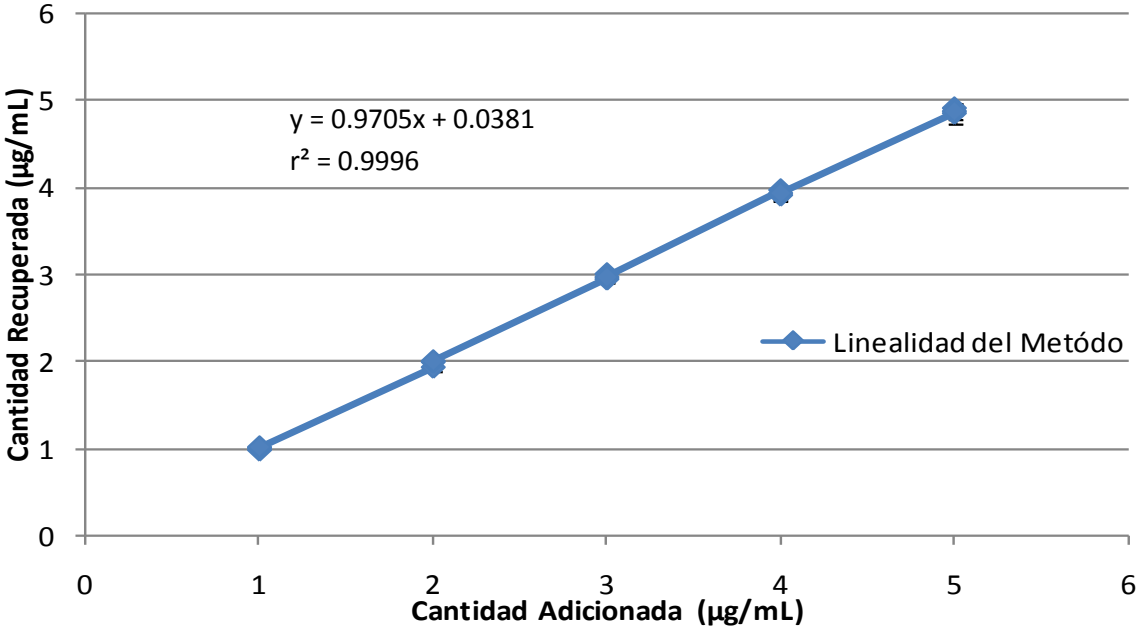
2.3 Linealidad del método

La proporcionalidad entre la cantidad adicionada y recuperada para determinar la linealidad del método se representa en la Tabla 11 y Figura 13. El comportamiento lineal presentó un coeficiente de determinación mayor al 0.99 y el error relativo debido a la regresión no fue mayor al 3%.

Tabla 11.Linealidad del Método, Ciproxina® suspensión oral.

Linealidad del Método		
[ ] µg/mL Muestra	[ ] µg/mL Recuperado	%Recuperado
1	0.9792	97.9222
	1.0030	100.3009
	1.0149	101.4902
2	1.9307	96.5346
	1.9902	99.5080
	2.0021	100.1027
3	2.9416	98.0544
	3.0011	100.0366
	2.9654	98.8473
4	3.9645	99.1115
	3.9050	97.6249
	3.9288	98.2195
5	4.8446	96.8915
	4.9040	98.0808
	4.8684	97.3672
	Promedio=	98.6728
	Desviación STD=	1.4006
	C.V.=	1.4194

Figura 13. Linealidad del Método, Ciproxina® suspensión oral.



Error relativo obtenido: 0.0303 %

2.4 Exactitud y repetibilidaddel método

En la Tabla 12 se puede observar que en ninguno de los niveles de concentración analizados del porcentaje promedio de recuperado, presento una variación mayor del 3% con respecto al valor nominal, tal como lo establece el criterio de aceptación según la NOM-177-SSA1-1998. En tanto, la Tabla 13 representa la precisión del método en términos de repetibilidad.

Tabla 12. Exactitud del Método, Ciproxina® suspensión oral.

Exactitud del Método					
[ ] Muestra µg/mL	% Nominal	% Recuperado	Promedio	Intervalo	
1	100	97.9222	99.9044	-2.0778	1.4902
	100	100.3009			
	100	101.4902			
2	100	96.5346	98.7151	-3.4654	0.1027
	100	99.5080			
	100	100.1027			
3	100	98.0544	98.9794	-1.9456	0.0366
	100	100.0366			
	100	98.8473			
4	100	99.1115	98.3187	-2.3751	0.0000
	100	97.6249			
	100	98.2195			
5	100	98.5565	98.0015	-2.6328	0.0000
	100	98.0808			
	100	97.3672			

Tabla 13. Repetibilidad (Precisión del Método), Ciproxina® suspensión oral.

Precisión Repetibilidad			
[ ] Muestra µg/mL	Promedio	Desviación Std	C.V.
1	99.9044	1.8167	1.8185
2	98.7151	1.9116	1.9365
3	98.9794	0.9977	1.0080
4	98.3187	0.7483	0.7611
5	98.0015	0.5986	0.6108

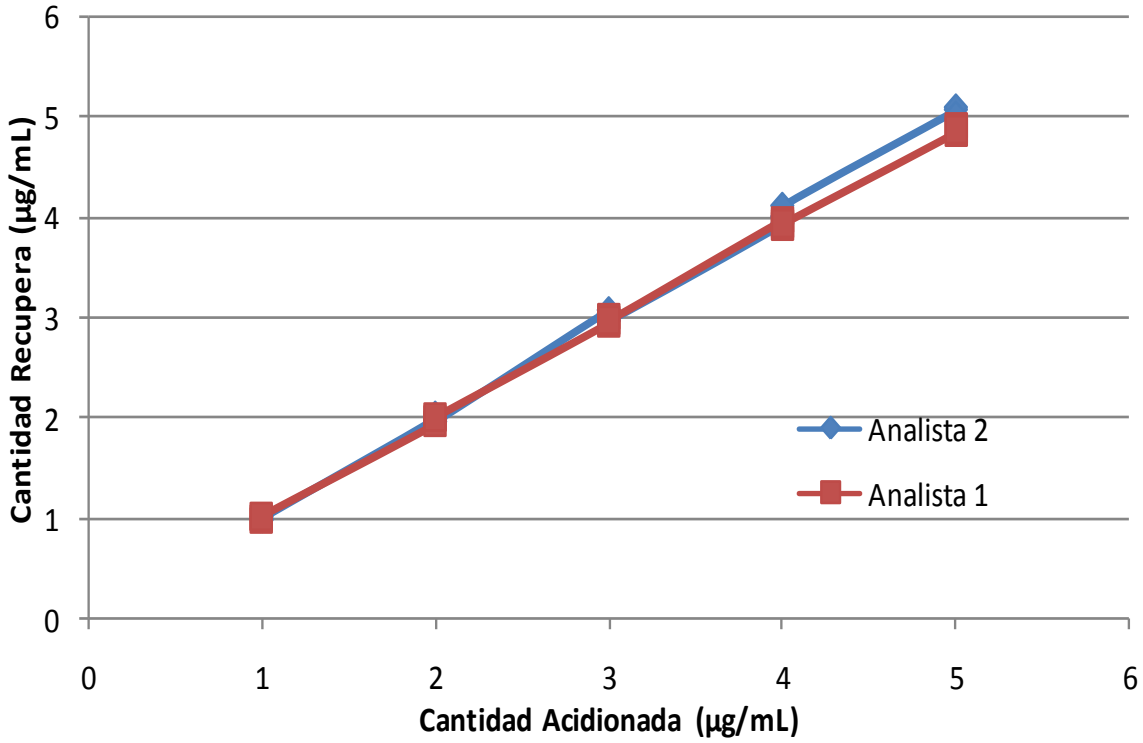
2.5 Reproducibilidad (precisión del método)

La Tabla 14presenta los resultados del porciento recuperado en 5 niveles de concentración obtenidos por dos Analistas, empleando el mismo método, material y equipo para determinar la reproducibilidad del método. La representación gráfica de estos resultados (Figura 14) indica que el método es reproducible entre analistas.

Tabla 14. Reproducibilidad, Ciproxina® suspensión oral.

Reproducibilidad			
Analista 1		**Analista 2**	
[ ] µg/mL Muestra	%Recuperado	[ ] µg/mL Muestra	%Recuperado
1	97.9222	1	101.5424
	100.3009		97.9600
	101.4902		99.1541
2	96.5346	2	99.1342
	99.5080		101.5225
	100.1027		97.9401
3	98.0544	3	102.3120
	100.0366		101.1179
	98.8473		98.7296
4	99.1115	4	98.2287
	97.6249		100.0199
	98.2195		102.7067
5	96.8915	5	101.2718
	98.0808		101.7494
	97.3672		100.3164
Promedio=	98.6728	Promedio=	100.2471
Desviación STD=	1.4006	Desviación STD=	1.6279
C.V.=	1.4194	C.V.=	1.6239

Figura 14. Reproducibilidad, Ciproxina® suspensión oral.



2.6 Selectividad

Con el fin de demostrar la selectividad del método se realizó un barrido de una solución de estándar de Ciprofloxacino (6 µg/mL), de una solución preparada a partir de la suspensión oral de Ciproxina® (9 µg/mL) y una solución preparada a partir de la suspensión oral de Ciproxina® más estándar de Ciprofloxacino (9 µg/mL), con la finalidad de observar las posibles interferencias de los excipientes contenidos en la suspensión. (Figuras 15, 16 y 17)

Figura 15. Barrido de estándar de Ciprofloxacino con solución amortiguadora de acetatos 0.05 M con 0.025% Brij 35, pH 4.5 (Concentración 6 µg/mL).

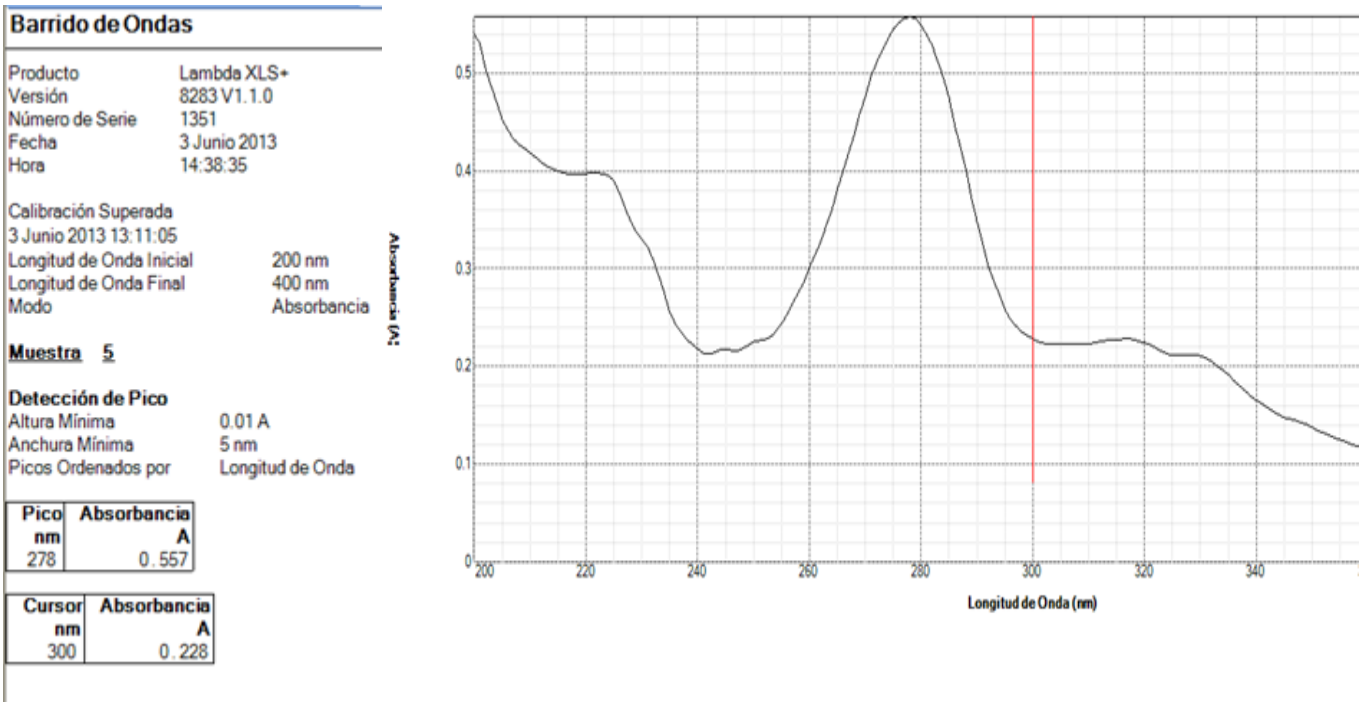


Figura 16. Barrido de Ciproxina® suspensión oral con solución amortiguadora de acetatos 0.05 M con 0.025% Brij 35, pH 4.5 (Concentración 9 µg/mL).

Barrido de Ondas

Producto	Lambda XLS+
Versión	8283 V1.1.0
Número de Serie	1351
Fecha	10 Junio 2013
Hora	14:55:06

Calibración Superada
10 Junio 2013 13:33:18

Longitud de Onda Inicial	200 nm
Longitud de Onda Final	400 nm
Modo	Absorbancia

Muestra 36

Detección de Pico

Altura Mínima	0.01 A
Anchura Mínima	5 nm
Picos Ordenados por	Longitud de Onda

Pico nm	Absorbancia A
220	0.261
278	0.864
316	0.250

Cursor nm	Absorbancia A
300	0.238

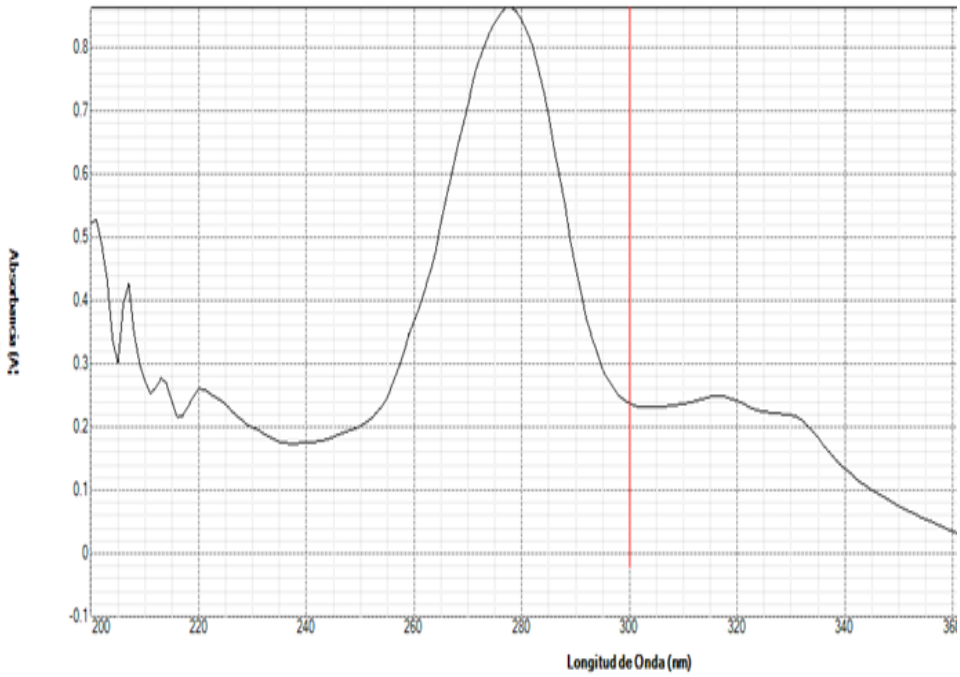


Figura 17. Barrido de Ciproxina® suspensión oral+ Estándar de Ciprofloxacino (Estándar adicionado) con solución amortiguadora de acetatos 0.05 M con 0.025% Brij 35, pH 4.5 (Concentración 9 µg/mL).

Barrido de Ondas

Producto	Lambda XLS+
Versión	8283 V1.1.0
Número de Serie	1351
Fecha	13 Junio 2013
Hora	13:06:00

Calibración Superada
13 Junio 2013 12:54:53

Longitud de Onda Inicial	200 nm
Longitud de Onda Final	400 nm
Modo	Absorbancia

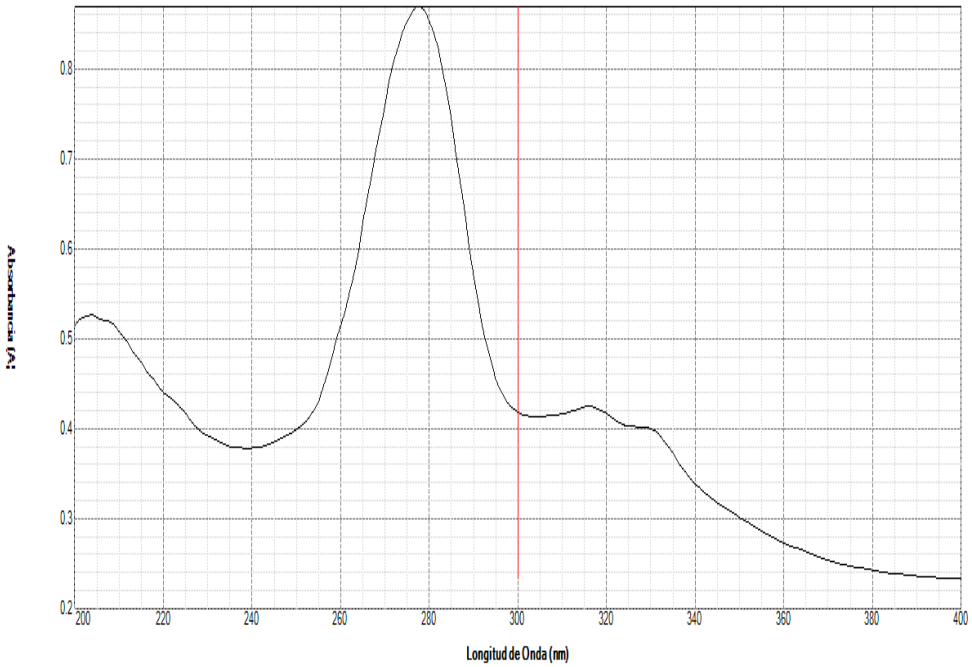
Muestra 3

Detección de Pico

Altura Mínima	0.01 A
Anchura Mínima	5 nm
Picos Ordenados por	Longitud de Onda

Pico nm	Absorbancia A
204	0.527
278	0.869
316	0.425

Cursor nm	Absorbancia A
300	0.419



2.7 Influencia del filtro

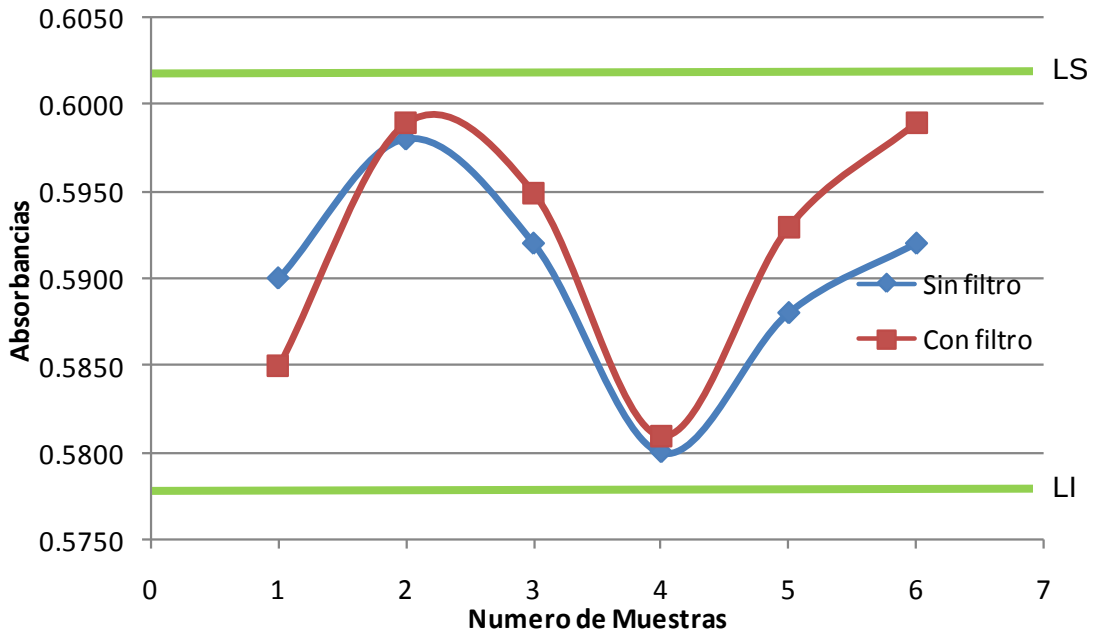
La Tabla 15 y la Figura 18muestran la influencia del filtro en el método de disolución para Ciproxina® suspensión oral.

Tabla 15. Influencia del filtro, Ciproxina® suspensión oral.

Influencia del Filtro		
Muestra	Absorbancias	
7 µg/mL	Sin filtro	Con filtro
	0.590	0.585
	0.598	0.599
	0.592	0.595
	0.580	0.581
	0.588	0.593
	0.592	0.599
Promedio =	0.590	0.592
|Diferencia|=	0.002	
% |Dif|=	0.339	

%|Dif|= Porcentaje de diferencia absoluta

Figura 18. Influencia del filtro, Ciproxina® suspensión oral.



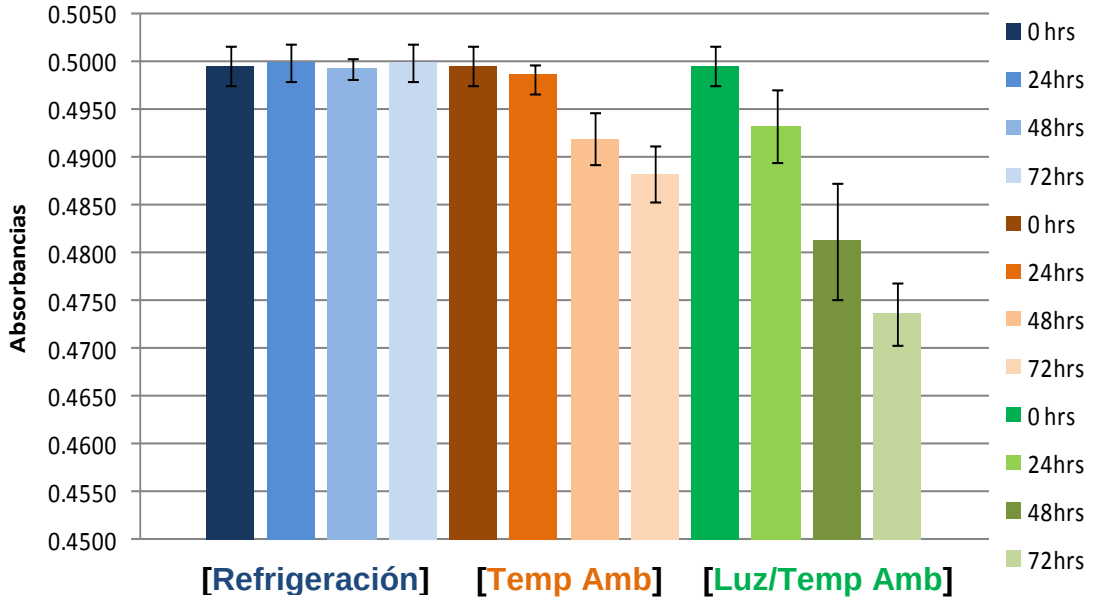
2.8 Estabilidad de la muestra

La estabilidad del Ciprofloxacino se determinó espectrofotométricamente con muestras de una concentración de 6 µg/mL, sometiéndose a refrigeración (2 a 4°C), temperatura ambiente y luz blanca a temperatura ambiente durante 24, 48 y 72 h. Como se observa en la Tabla 16 y Figura 19, no hay diferencia entre la absorbancia inicial y la absorbancia hasta las 72 h del periodo estudiado para la condición de refrigeración y temperatura ambiente. La condición de luz/temperatura ambiente, la muestra fue estable hasta las 24 horas.

Tabla 16. Estabilidad de la muestra, Ciproxina® suspensión oral.

Estabilidad de la muesta			
Absorbancias Promedio			
Tiempo\Condición	Refrigeración	Temperatura Amb	Luz/Temp Amb
0 h	0.4997	0.4997	0.4997
24 h	0.5000	0.4987	0.4933
48 h	0.4993	0.4920	0.4813
72 h	0.5000	0.4883	0.4737

Figura 19. Estabilidad de la muestra, Ciproxina® suspensión oral.



3. PERFIL DE DISOLUCIÓN

En las Tablas 17 y 18 se presentan los datos obtenidos en los 6 tiempos de muestreo, propuestos para la obtención del perfil de disolución a 50 y 75 rpm respectivamente para el Lote XB306LDCiproxina®, correspondiente a los ensayos 5 y 3. En tanto en sus representaciones gráficas (Figuras 20 y 21), se observa que al incrementar la velocidad de agitación se aumenta el porciento disuelto.

Tabla 17. Perfil de disolución 50 rpm, Ciproxina® suspensión oral lote XB306LD

Perfil de Disolucion Lote XB306LD 50 rpm			
Tiempo	Promedio	Desviación STD	C.V.
0	0	0	0
5	6.5306	1.3324	20.4027
10	19.7197	2.8339	14.3706
15	33.7335	1.9013	5.6361
20	51.1016	6.8767	13.4570
30	55.9788	5.2397	9.3601
40	63.5804	4.7778	7.5145

Figura 20. Gráfica de perfil de disolución 50 rpm, Ciproxina® suspensión oral lote XB306LD

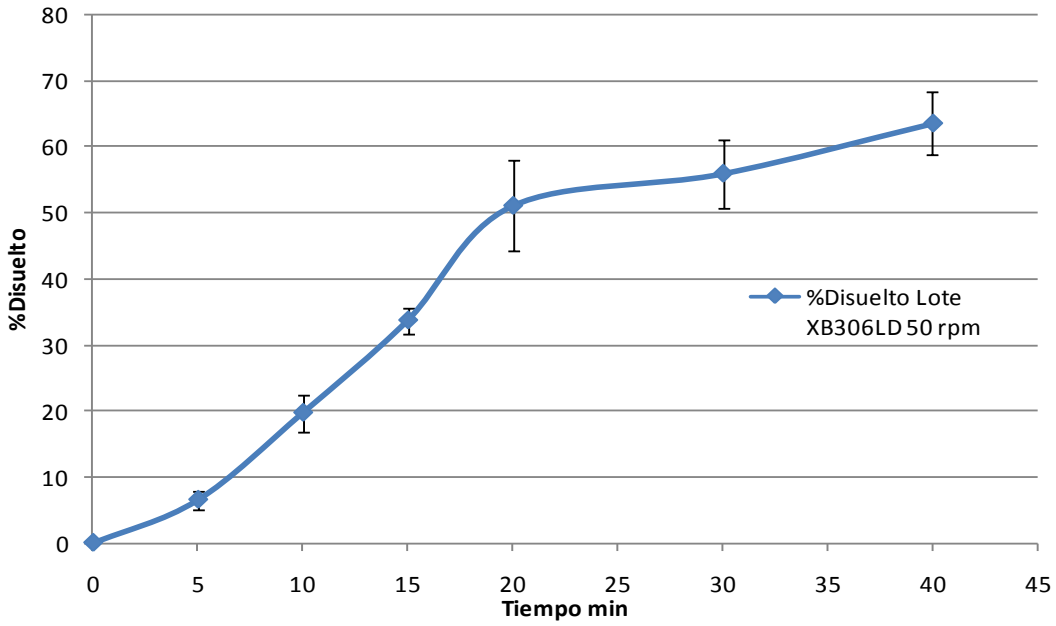
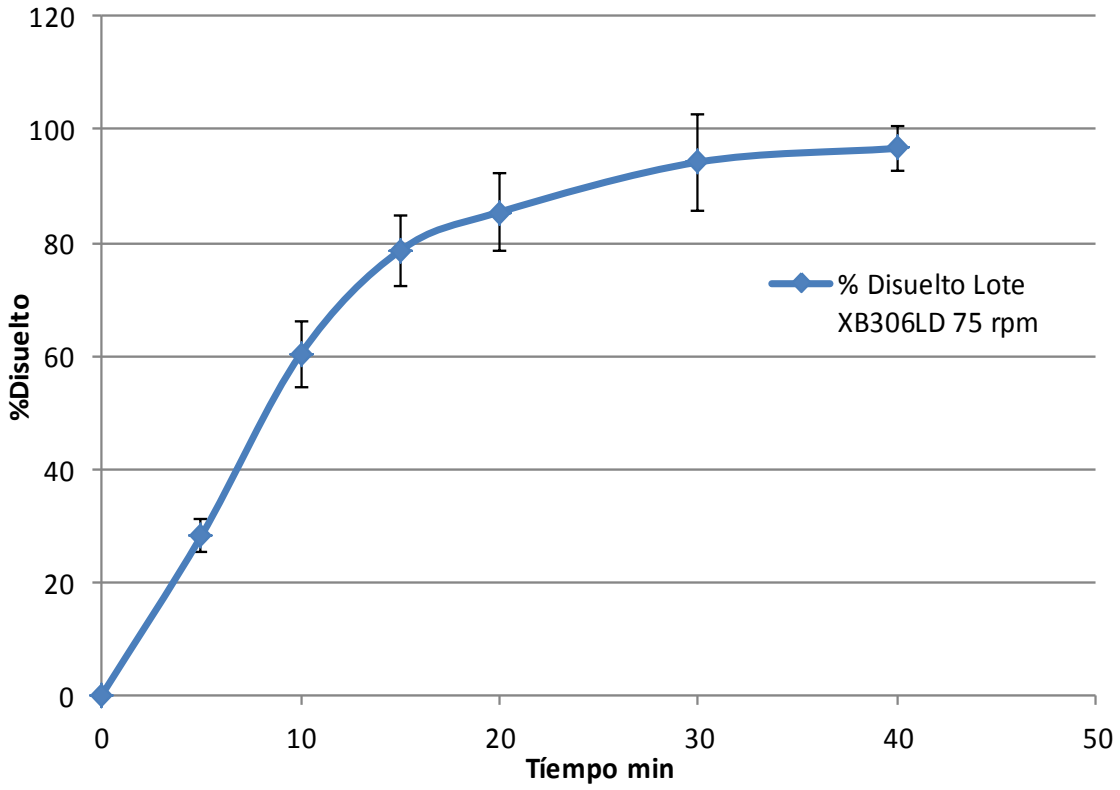


Tabla 18. Perfil de disolución 75 rpm, Ciproxina® suspensión oral lote XB306LD

Perfil de Disolucion Lote XB306LD 75 rpm			
Tiempo	Promedio	Desviación STD	C.V.
0	0	0	0
5	28.1180	2.9447	10.4726
10	60.2691	5.8849	9.7644
15	78.5648	6.2779	7.9907
20	85.3916	6.9436	8.1315
30	94.2348	8.4607	8.9784
40	96.6638	3.8602	3.9935

Figura 21. Gráfica de perfil de disolución 75 rpm, Ciproxina® suspensión oral lote XB306LD



Para los ensayos de disolución 4 y 6 correspondiente al Lote XB3074S de Ciproxina® a 75 y 100 rpm las Tablas 19 y 20 resumen los resultados obtenidos, donde los porcientos disueltos de cada tiempo en las dos diferentes velocidades de agitación no muestran una diferencia significativa entre ellas como puede observarse en la Figuras 22, 23 y 24.

Tabla 19. Perfil de disolución 75 rpm, Ciproxina® suspensión oral lote XB3074S

Perfil de Disolución Lote XB3074S 75 rpm			
Tiempo	Promedio	Desviación STD	C.V.
0	0	0	0
5	22.5549	2.9383	13.0273
10	57.1970	2.4435	4.2721
15	79.9143	3.6280	4.5398
20	89.3290	2.7471	3.0752
30	96.2193	2.2591	2.3479
40	97.2354	3.5827	3.6846

Figura 22. Gráfica de perfil de disolución 75 rpm, Ciproxina® suspensión oral lote XB3074S

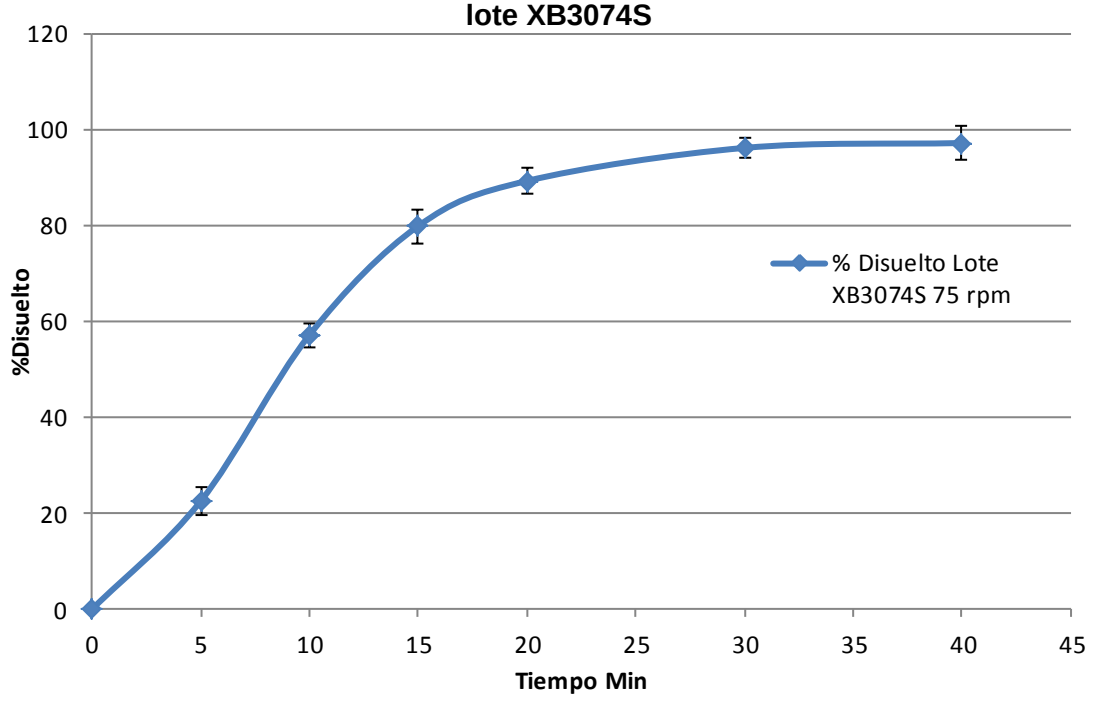


Tabla 20. Perfil de disolución 100 rpm, Ciproxina® suspensión oral lote XB3074S

Perfil de Disolución Lote XB3074S 100 rpm			
Tiempo	Promedio	Desviación STD	C.V.
0	0	0	0
5	26.8368	1.5993	5.9593
10	67.5813	2.4221	3.5840
15	86.3442	3.9679	4.5954
20	95.0127	3.7385	3.9348
30	96.8544	1.8194	1.8785
40	97.7752	2.4618	2.5178

Figura 23. Gráfica de perfil de disolución 100 rpm, Ciproxina® suspensión oral lote XB3074S

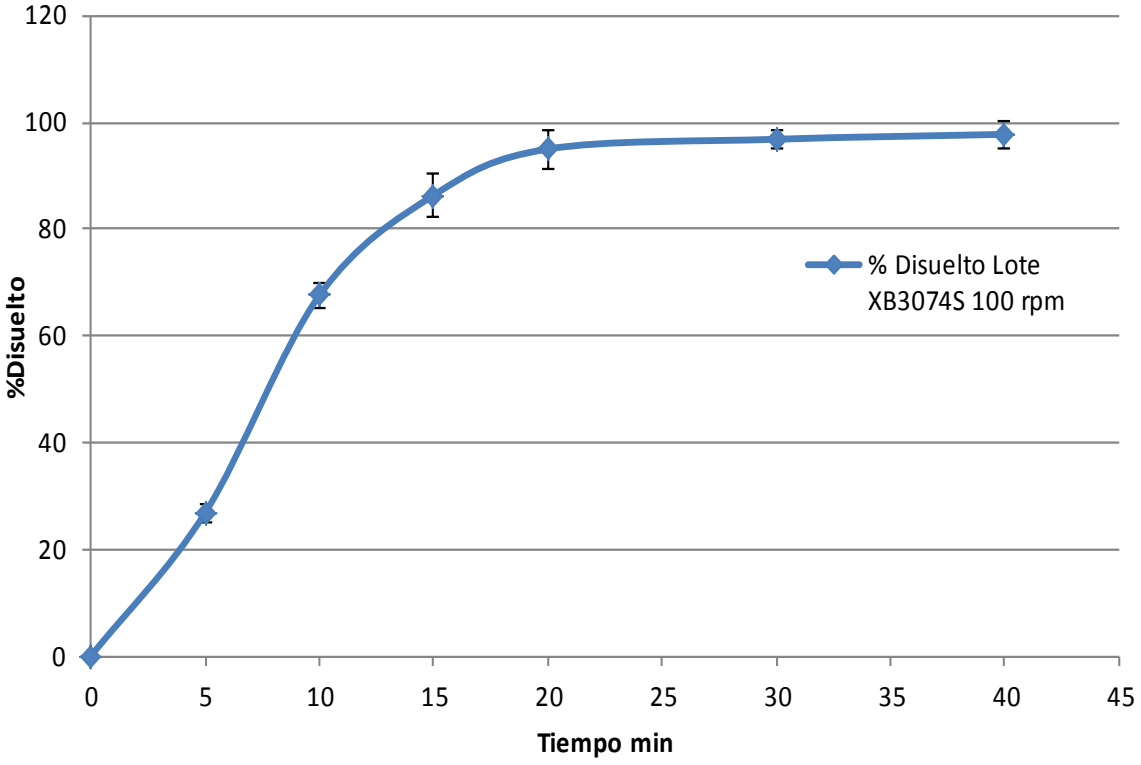
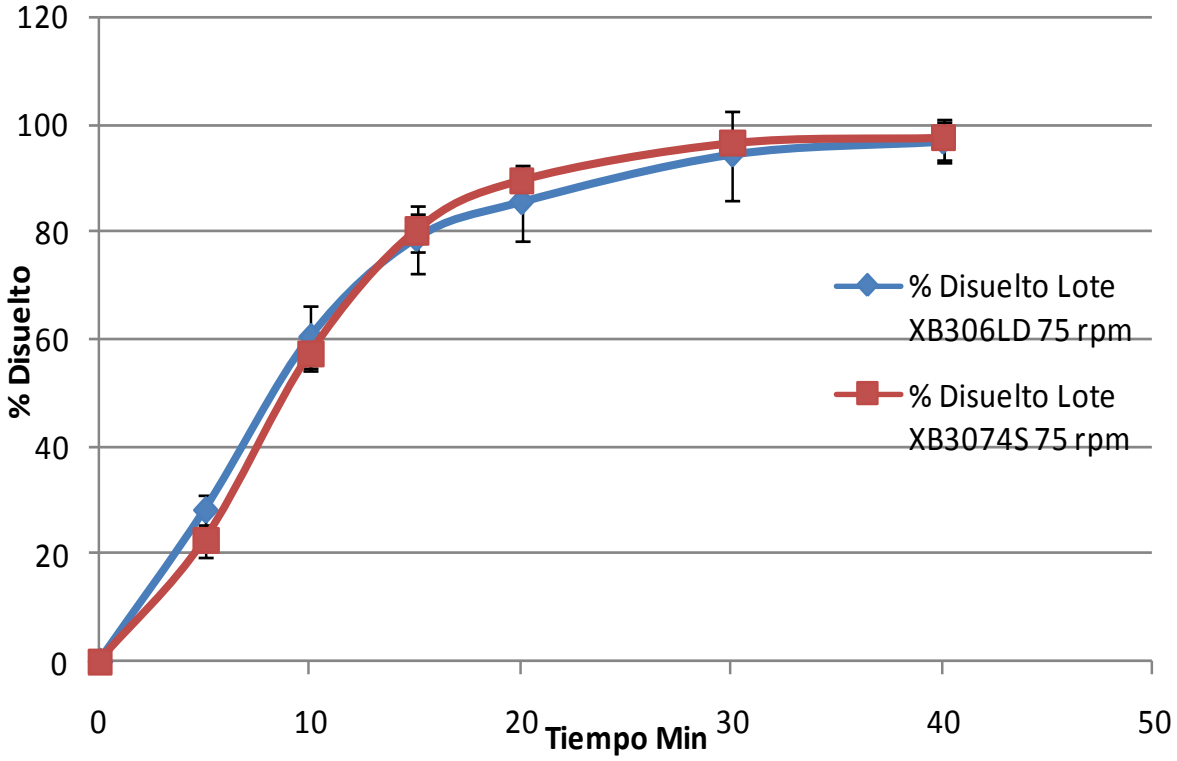
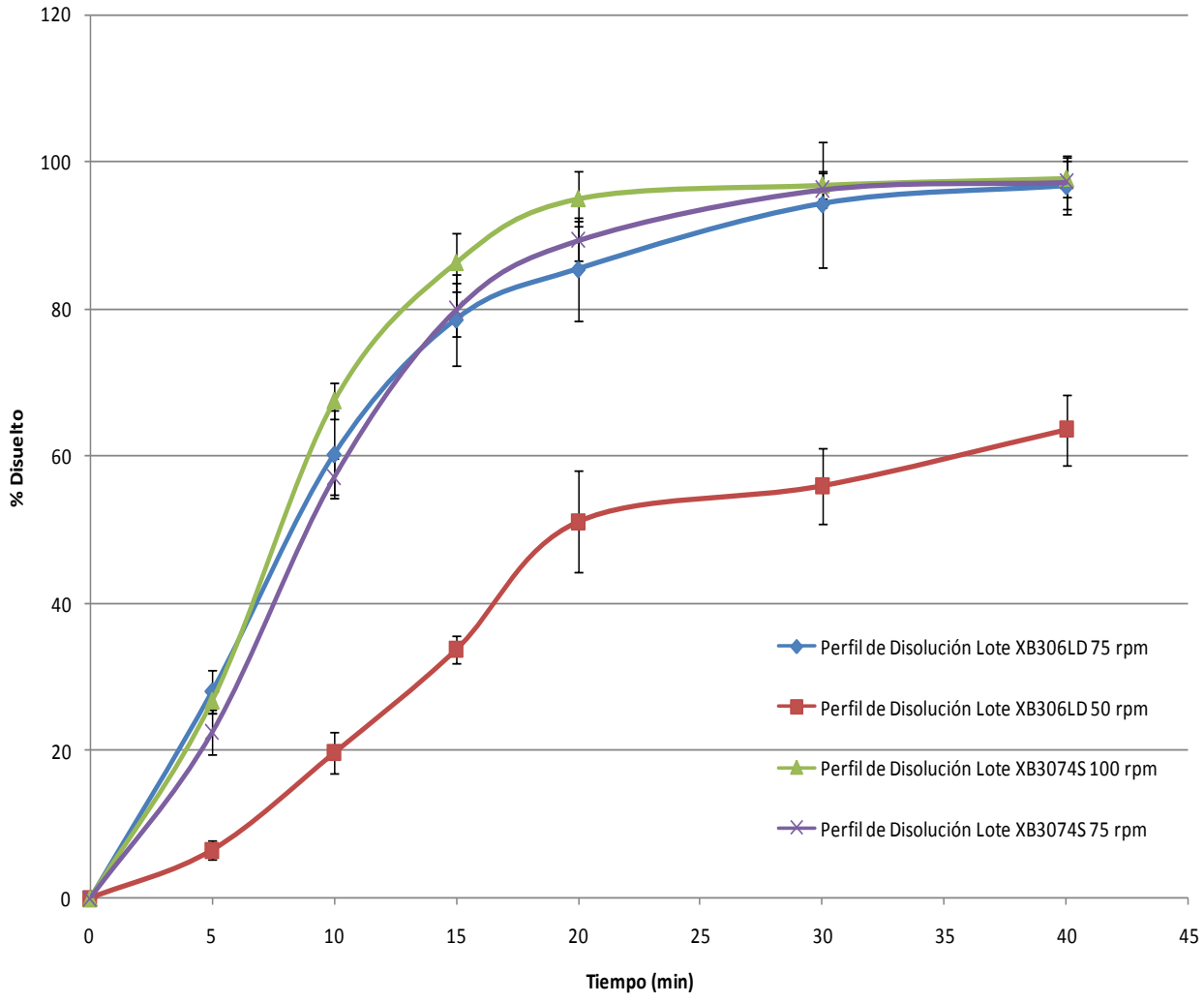


Figura 24. Gráfica de perfil de disolución 75 rpm, Ciproxina® suspensión oral lote XB306LD y XB3074S2



La Figura 25 conjunta los resultados gráficos para los ensayos de disolución 3, 4, 5 y 6 realizados a diferentes velocidades de agitación. Donde puede observarse la influencia de ésta sobre el porciento disuelto de Ciprofloxacino a partir de una suspensión de Ciproxina®. Los resultados de los ensayos de disolución 1 y 2 se presentan en el Anexo III Punto 1, Tablas 23 y 24, Figuras 31 y 32. Así mismo en el punto 2 del anexo mencionado se incluyen los perfiles de disolución individuales correspondientes a los ensayos 3, 4, 5 y 6.

Figura 25. Gráfica de perfil de disolución, Ciproxina® suspensión oral



VIII. ANÁLISIS DE RESULTADOS

La calidad es una de las características de los medicamentos que reviste una mayor importancia en términos de salud. Por ello existe a nivel mundial normas y recomendaciones acordadas local e internacionalmente, sobre los requisitos que se deben exigir a la fabricación y control de calidad de los medicamentos de uso humano. Razón por la cual en este proyecto se estableció que no obstante al no contar al inicio del mismo con una monografía farmacopeica para una suspensión de Ciprofloxacino que estableciera las especificaciones para evaluar la calidad de la formulación como producto terminado, se realizarían mediciones de parámetros de calidad acordes a una suspensión oral para establecer su concordancia con especificaciones generales para la misma.

Los parámetros evaluados fueron la determinación del aspecto de la suspensión oral, identificación del principio activo, la valoración, así como las pruebas generales para el control de calidad de suspensiones orales tales como: pH aparente, densidad relativa, viscosidad absoluta y cinemática, variación de volumen y volumen de sedimentación.

Los resultados de las pruebas de control de calidad y de cuantificación del principio activo, se resumen en la Tabla 6. Donde se establece que el aspecto de la suspensión cumple con la especificación para los 9 frascos empleados durante el estudio; al obtenerse que la descripción cualitativa realizada sobre el producto

(apariencia, color y fluidez) fue consistente entre todos los frascos estudiados y conformes con lo que refiere la literatura, esta especificación fue aprobada.[1,7]

Para el ensayo de identidad, la prueba propuesta fue indicada para establecer la identidad del producto analizado y es capaz de discriminar entre compuestos parecidos. En virtud a que el Ciprofloxacino puede presentarse como base o clorhidrato, el ensayo de cloruros fue propuesto como ensayo de identidad. Como se observa en la Tabla 6 el resultado para este ensayo fue negativo al no observarse un precipitado, lo que demuestra que el principio activo no es Clorhidrato de Ciprofloxacino y está en forma de base, concordante lo anterior con lo que establece su formulación.

Por la naturaleza del producto a estudiar una forma farmacéutica liquida, la prueba de pH fue también propuesta para determinar la posible variación de esta propiedad, en función al activo contenido en la misma. El pH se registró como pH aparente, debido a que se preparó una dilución 2:2 v/v de Ciproxina®-agua, siendo el resultado de ésta ligeramente ácida (5.14 ± 0.1).

La determinación de la densidad y viscosidad como parámetros físico-químicos de calidad para una suspensión oral son importantes ya que ambos influyen directamente en la sedimentación del principio activo en la formulación, la densidad relativa de la suspensión fue mayor que la densidad del agua resultado

que está conforme a la forma farmacéutica estudiada, la cual está conformada por solidos suspendidos en una fase liquida.[12, 13]

La viscosidad es la medición de la resistencia que ofrece un fluido, cuando se le aplica una fuerza que lo introduce al movimiento, bajo condiciones establecidas. Idealmente una suspensión oral en reposo posee una viscosidad elevada para evitar los procesos de sedimentación (caking y/o agregación), pero tras una agitación simple la viscosidad debe reducirse para permitir su reconstitución rápida y su homogeneización adecuada para verter la dosis requerida. [13, 14, 15,]

Las condiciones anteriores son concordantes con los resultados obtenidos en el estudio al encontrarse una viscosidad cinemática alta (132 Centiestokes) y un comportamiento reológico de la suspensión acorde a un fluido pseudoplástico, donde el fluido (Ciproxina® suspensión oral) fluye más fácilmente al aumentar la velocidad de deformación; como se observa en la Figura 11 en el apartado de resultados y lo reportado en la literatura (Ver Anexo, Figura 32). [14, 15, 34]

El Ciprofloxacino en suspensión oral se encuentra en el mercado como Ciproxina®, Bayer Suspensión oral para reconstituir, la cual contiene un vehículo para su constitución y un granulado de microcápsulas de Ciprofloxacino. Para la toma de muestra en la valoración y en la validación fue necesario primeramente triturar las microcápsulas y posteriormente agregar el vehículo proporcional al peso de la muestra. Para la valoración se estableció que el diluyente a emplearse

fuera Ácido Clorhídrico 0.05 M, ya que se demostró que dicho diluyente presentaba menor variación en los resultados (Ver anexo, Tabla 21). La valoración con la propuesta de medición realizada permite sugerir que el contenido de principio activo en la formulación no rebasa el intervalo de más del 10% de su contenido, considerando lo anterior como un parámetro aceptable.

La Figura 33 (Ver Anexo) ilustra la apariencia de la suspensión en reposo, así como las pruebas realizadas para volumen de sedimentación y variación de volumen,lo cual nos indica que se encuentra conforme a los establecido en el marbete, siendo que no hay una diferencia ± 5 % del volumen indicado en éste.

Las suspensiones corresponden a la etapa posterior a la desintegración de tabletas y capsulas, por tanto su disolución actúa como la etapa limitante para su posterior proceso de absorción y biodisponibilidad, es entonces importante evaluar el proceso de disolución de la suspensión oral de Ciprofloxacino, como un atributo de su calidad biofarmacéutica.[13, 29]

La suspensión de Ciprofloxacino no cuenta con monografía oficial la cual incluya la prueba de disolución del producto, por lo que para lograr la caracterización del proceso de disolución de la suspensión oral de Ciprofloxacino, se consideró la propuesta publicada por la FDA en su apartado de disolución y otras publicaciones de disolución para tabletas de Ciprofloxacino y suspensiones con activos diferentes al Ciprofloxacino, realizándose diversos ensayos para establecer las condiciones óptimas para llevar a cabo la cuantificación del principio

activo en el medio de disolución: selección del diluyente y el tratamiento de la muestra, (Tabla 21 y 22, Ver Anexo) y el perfil de disolución (velocidad de agitación y tiempos de muestreo). El medio de disolución fue seleccionado con base a lo recomendado por la FDA, siendo esta solución un amortiguador de Acetatos 0.05 M con 0.025% de Brij 35 a pH 4.5 ± 0.05. Se propuso un esquema de muestreo que va de los 2.5 a los 40 minutos a una velocidad de rotación de 50, 75 y 100 rpm, esta última es la establecida por la FDA. [3, 9, 29, 33]

Antes de realizar los ensayos de disolución y una vez establecidas las condiciones para el método analítico, tal como lo determina la NOM-177-SSA1-1998, se realizó la validación del método analítico. Para la linealidad del método y la selectividad se empleó la técnica de estándar adicionado, dado que no se contaba con el placebo de Ciproxina®. [19, 31]

El método fue validado en términos de linealidad, y precisión (sistema y método), exactitud, selectividad, influencia del filtro y estabilidad de la muestra. Los resultados para la linealidad muestran que hay una relación lineal ($y=mx+b$) entre la concentración y las absorbancias obtenidas (Tabla 9 y Figura 12), logrando un alto grado de correlación entre las respuestas obtenidas (r^2=0.9963) dentro del intervalo de concentración estudiado (4-9 µg/mL) y con un error relativo del 0.0102%. El sistema fue preciso al tener un C.V< 2% en todos los niveles de concentración estudiados (Tabla 10). El resultado total de lo anterior indica que el

sistema es idóneo para la cuantificación de Ciprofloxacino en el intervalo de 4 a 9 µg/mL.

La selectividad del método analítico empleado para métodos de disolución es de suma importancia, sin embargo, no siempre se conocen los excipientes que constituyen la formulación, tal es el caso de la Ciproxina® suspensión oral, por lo cual se empleó la técnica de estándar adicionado para demostrar la no interferencia de excipientes en la cuantificación del Ciprofloxacino. Al comparar los espectrogramas (Figuras 15, 16 y 17) de soluciones de estándar de Ciprofloxacino, Ciproxina® suspensión oral y un estándar adicionado, se puede notar que no existe interferencia de excipientes al no observarse cambios en la señal principal a 278 nm y proporcionalidad de la absortividad, según la concentración de las soluciones.

Los datos obtenidos en la linealidad del método muestran que hay proporcionalidad entre la cantidad recuperada y la cantidad adicionada, obteniendo el coeficiente de regresión lineal igual a 0.9994 y un error relativo debido a la regresión de 0.0303%, con una pendiente y una ordenada al origen cercana a uno y cero respectivamente (Tabla 11 y Figura 13). El promedio del porcentaje de la recuperación de los datos obtenidos para los 5 niveles de concentración no varía con respecto a la cantidad inicial adicionada en más del 3% en cada nivel de concentración por lo que el método es exacto (Tabla 12).

La precisión del método en términos de repetibilidad, arrojó un C.V. del porcentaje de recuperación no mayor a 1.94% (Tabla 13). En términos de reproducibilidad, evaluando el efecto de dos analistas en el mismo día para conocer la concordancia entre determinaciones independientes con dos análisis, se encontró que no hay diferencia entre los analistas, ya que se tiene un C.V. igual a 1.45% para el analista 1 y de 1.63% para el analista 2, por lo que la cuantificación de Ciprofloxacino es reproducible bajo las condiciones establecidas del método (Tabla 14 y Figura 14).

El proceso de filtración presenta gran impacto, ya que está involucrado en todo método analítico para un proceso de disolución. Para evaluar este parámetro se filtraron 6 muestras de una concentración de 7 µg/mL con papel filtro de celulosa Whatman 42 y se obtuvieron sus absorbancias, lo mismo fue para otras seis muestras sin filtrar. Como se puede observar en la Tabla 16 y Figura 18, no existe adherencia del fármaco al filtro ya que la diferencia absoluta de la solución filtrada y sin filtrar fue de 0.339%.

La estabilidad de la muestra fue evaluada a las 24, 48 y 72 horas, dichas muestras fueron sometidas a refrigeración (2 a 4°C), temperatura ambiente y luz blanca/temperatura ambiente. Los resultados obtenidos determinan que las muestras para el análisis siguiendo el método propuesto son estables posterior a su preparación hasta las 72 h a refrigeración y temperatura ambiente, a la condición de luz a temperatura ambiente fue estable hasta las 24 horas ya que se

muestra una diferencia significativa entre la absorbancia inicial y la obtenida a 48 y 72 horas, como se puede observar en la Tabla 16 y Figura 19.

Para la caracterización del perfil de disolución de Ciprofloxacino en suspensión oral, se controlaron y mantuvieron constantes: la temperatura del medio (37°C ± 0.5), el volumen de muestra extraída (5 mL), el volumen de medio (900 mL), la longitud de onda (278 nm) y el medio de disolución, el cual fue una solución amortiguadora de acetatos 0.05 M con 0.025% de Brij 35 a pH 4.5.

Se realizaron seis ensayos, en los dos primeros se determinaron los tiempos de muestreo. En el primer ensayo los tiempos de muestreo fueron 5, 10, 20, 30 y 40 minutos a 100 rpm, tal como lo sugiere la FDA en su publicación “Exención de los estudios de biodisponibilidad y bioequivalencia *in vivo* para formas posológicas orales sólidas de liberación inmediata en base a un sistema de clasificación de biofarmacéuticas”;en dicho ensayo fue observado un porcentaje disuelto mayor al 80% desde los 20 minutos, sin embargo esta situación no permitió observar al menos tres puntos correspondientes a la fase ascendente en el perfil de disolución, como lo indica la NOM-177-SSA1 consultada en ese momento (Ver Anexo, Tabla 23 y Figura 26). [19]

En vista de los resultados obtenidos, para el segundo ensayo se incluyó un tiempo adicional siendo éste de 2.5 minutos y se decidió disminuir la velocidad a 75 rpm. Los resultados obtenidos en este ensayo permitieron observar

gráficamente los tres puntos de la fase ascendente antes del 85% disuelto (Ver Anexo, Tabla 24 y Figura 27). No obstante a lo anterior, el análisis del comportamiento de disolución llevó a proponer que:

a) El tiempo de muestreo 2.5 minutos tiene gran variación y pudiera no aportar información consistente en el estudio de disolución, además que pudiera no ser discriminativo en un estudio de disolución comparativo, por lo que se eliminó dicho tiempo.
b) El cambio del porcentaje disuelto del tiempo 10 a 20 minutos, es de alrededor de 30%, por lo que se planteó insertar el tiempo de 15 minutos, el cual podría aportar más información. Es importante resaltar que la gráfica y la tabla correspondientes a estos ensayos se encuentran en el Anexo apartado 3.

Los ensayos 3 y 5 fueron propuestos para evaluar la influencia de la disminución de la velocidad de agitación en el estudio, realizándose la evaluación de los tiempos definidos en los ensayos anteriores (5, 10, 15, 20, 30 y 40 minutos). Para el ensayo tres se estableció la velocidad a 75 rpm (Tabla 18 y Figura 21), donde se puede observar que el perfil de disolución de la suspensión de Ciproxina® Lote XB306LD, mostró una curva ascendente en la cual se observan tres puntos antes de alcanzar el 85% disuelto del fármaco, alcanzando el 96% disuelto en el tiempo total de la prueba.

Los resultados anteriores comparados con los obtenidos en el ensayo 5, donde la velocidad de agitación se disminuyó a 50rpm, evidencian el impacto negativo que tiene la disminución de la velocidad de agitación (75-50 rpm) en la disolución de la sustancia de interés. Tal como se observa en la Figura 20, el porciento disuelto alcanzado en cada tiempo fue mucho menor a lo obtenido en el ensayo de 75 rpm. Estos resultados, sugieren por tanto que una velocidad de 75 rpm pudieran caracterizar de mejor forma el proceso de disolución en el estudio sí consideramos que las suspensiones corresponden a la etapa posterior a la desintegración de un comprimido o capsula, su proceso de disolución por lo tanto no debería corresponder a un proceso lento como el observado a 50 rpm. [13, 29]

Aunado a lo anterior, en el ensayo a 50 rpm no solamente fue observada una disminución en el porcentaje disuelto del fármaco, también se manifiesta una mayor dispersión en el porcentaje disuelto a cada tiempo y en cada vaso (Tabla 17 y Figura 20), hecho que puede atribuirse al comportamiento propio de la disgregación-disolución de la suspensión, observado durante el estudio a esta velocidad de agitación.

En la Figura 34 A y B (Ver Anexo) se evidencia como la disgregación-disolución de la suspensión fue incompleta, generando que el vehículo de la suspensión junto con el principio activo quedaran como un agregado de partículas en el fondo del vaso, en comparación con lo observado en la Figura 34 C (Ver Anexo),obtenida a 75 rpm.

Por otra parte un incremento en la velocidad de agitación, tal y como se esperaba según la información publicada [4, 10, 35], incrementa la velocidad de disolución. El incremento de la velocidad a 100 rpm provoca que se observen tres puntos de la fase ascendente de la cura de disolución alcanzando un promedio disuelto del 86.3% a los 15 minutos (Tabla 20 y Figura 23), en tanto a 75 rpm el porcentaje disuelto es del 78.6% en promedio.

No obstante que la dispersión de los datos en el tiempo de muestreo obtenidos a 100 rpm fueron menores y los porcentajes disueltos de Ciprofloxacino fueran mayores en los primeros 15 minutos en comparación a los obtenidos a 75 rpm, ésta velocidad se consideró no óptima para la caracterización del proceso de disolución de Ciprofloxacino en la suspensión oral. Dado que diferentes bibliografías indican que las velocidades óptimas de rotación para el método de paletas deben estar en el rango de 25 a 75 rpm, ya que una velocidad de rotación de 100 rpm afecta todo el flujo hidrodinámico del medio de disolución al provocar una alta turbulencia y por ende mayor porcentaje disuelto de fármaco. Aunado a lo anterior, en éste estudio la velocidad de 100 rpm no hace discriminatorio la caracterización de Ciprofloxacino en suspensión oral, como se observa en la Figura 25. [36, 37]

Por lo anterior se estableció que la mejor velocidad de rotación para Ciprofloxacino en suspensión oral (Ciproxina®) estudiada, es de 75 rpm (Tabla 18 y Figura 21) con un volumen de medio de disolución de 900 mL a una temperatura

de 37°C ± 0.5. Para mostrar que la velocidad de agitación y los tiempos de muestreo establecidos fueron reproducibles y discriminatorios, se realizó un perfil más (Tabla 19 y Figura 22) cambiando el lote (XB3074S). Los resultados obtenidos concordaron con el perfil de disolución realizado al primer lote, lo cual muestra que las condiciones establecidas son adecuadas para realizar un perfil de disolución de Ciproxina® (Figura 24) empleando un disolutor Varian 705 DS (Ver Anexo, Figura 35) pueden ser aplicables para evaluar el comportamiento de disolución como una herramienta de calidad biofarmacéutica.

En la Figura 25 se observa claramente la diferencia entre las diferentes velocidades de agitación (50, 75 y 100 rpm), mostrando que existe gran variación en el porcentaje disuelto en el perfil de disolución realizado a 50 rpm en comparación con el realizado a 75 y 100 rpm. Así mismo, se observa que no hay variación significativa entre el perfil de disolución realizado a 100 y 75 rpm.

IX. CONCLUSIONES

Se estableció que para el perfil de disolución de una suspensión oral de Ciprofloxacino (Ciproxina®, Bayer), la velocidad de rotación óptima es de 75 rpm con 6 tiempos de muestreo (5, 10, 15, 20, 30 y 40 minutos) empleando como medio de disolución una solución amortiguadora de Acetatos 0.05 M con 0.025% de Brij 35 a pH 4.5 a una temperatura de 37 ± 0.5°C, empleando un disolutor Varian 705 DS de paletas.

El control de calidad de la suspensión de Ciproxina®: la determinación del principio activo, aspecto de la suspensión, ensayo de identidad, pH aparente, densidad relativa, viscosidad (absoluta y cinemática), variación de volumen, volumen de sedimentación y valoración, fueron conformes a lo establecido por diversas monografías de suspensiones de otros principios activos.

La validación del método analítico para cuantificar el fármaco disuelto demostró que el sistema es lineal y preciso. El método es selectivo, lineal, exacto, repetible y reproducible por diferentes analistas; el filtro no presenta adherencia de Ciprofloxacino, la muestra es estable a las 72 h a temperatura ambiente, refrigeración, a luz/temperatura ambiente solo es estable hasta las 24 h.

X. BIBLIOGRAFÍA

1. Comisión permanente de la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos, Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos, 10 ed. México: Secretaria de Salud Pública, Comisión Permanente de los Estados Unidos Mexicanos; 2012. p. 293-480.

2. Gomes H., Carpentieri L., Pereira S. Dissolution profile evaluation of solid pharmaceutical forms containing Chloramphenicol Marketed in Brazil. Brazilian Archives of Biology and Technology an International Journal. 2007; 50(1): 57-65.

3. Najera M. Estudio de perfiles de disolución a pH 1.2 de 2 productos comerciales conteniendo Benzoilmetronidazol en suspensión [Tesis]. México D.F: Universidad Nacional Autónoma de México. Facultad de Química; 2009. p. 10-16.

4. Banakar, U. Pharmaceutical Dissolution Testing. E.U: Marcel Dekker. 1992. p. 45-89.

5. J Rivera, M García, A Valladares, et al. Comparative studies on the dissolution profiles of oral ibuprofen suspension and commercial tablets using biopharmaceutical clasification system criteria. Indian Journal of Pharmaceutical Sciences. 2012; 74(6): 312-318

6. C. Brown, H. Dieter, A. Barker, et al.FIP/AAPS Joint Workshop Report: Dissolution/*In Vitro* Release Testing of Novel/Special Dosage Forms. AAPS Pharm Sci Tech. 2011.

7. Farmacopea de los Estados Unidos de América, The United States Pharmacopeia convention, USP 34. The United Estates: Twin brook Parkway, Rockville; 2011. p. 2506-2507.

8. Aulton, Michael. Farmacia. La Ciencia del Diseño de las formas farmacéuticas. 2ª ed. España: Elsevier S.A; 2004. p. 864-866.

9. Food Drug Administration. Exención de los estudios de biodisponibilidad y bioequivalencia *in vivo* para formas posológicas orales sólidas de liberación inmediata en base a un sistema de clasificación de biofarmacéuticas. [Guidance electrónica]*. Departamento de Salud y Servicios Humanos de los Estados Unidos; 2000 [25/07/13]* disponible en: http://www.fda.gov/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/ucm201453.htm

10. Amidon G. L.,Lennernäs H., Shah P. V., Crison J. R. Theorical basis for Biopharmaceutic Drug Classification: The correlation of *in vivo* Drug Product Dissolution and *in vivo* Bioavailability. Pharmaceutical Research. 1995; 2(3).

11. Brevedan M, Varillas M, González N, et al. Evaluación de la Equivalencia Farmacéutica de comprimidos de Ciprofloxacino del mercado argentino. Lat. Am. J. Pharm. 2009; 28(5): 768-774.

12. Davis S.S, Scientific Basis If Clinical Practice. Scientific Principles in Design of Drug Dosage Formulation. British Medical Journal 1972; 1: 102-106.

13. I. Gennaro, Alfonso R. Remington Farmacia. 20 ed. Buenos Aires: Medica Panamericana; 2003. p. 359-368, 765-775.

14. Pharmainfo. Phamaceutical Suspensions: A Review. [Phamaceutical, information, Articles and Blogs] Copyright © Pharmainfo.net [Fecha de acceso 14 de Julio 2014] disponible en: http://www.pharmainfo.net/free-books/pharmaceutical-suspensionsa-review.

15. Thermopedia. STOKES-EINSTEIN EQUATION. [Fecha de acceso 14 de julio 2014] disponible en: http://www.thermopedia.com/content/1156/

16. Martin A. Principios de Físico-Química para Farmacia y Biología. 1 ed. España: Alhambra S.A de C.V; 1967. p. 658.

17. García M. A, Soberón E, Cortés M, Rodríguez R, Herrera J L, Alcántara A, et al. Guía de Validación de Métodos Analíticos. México: Colegio Nacional de Químicos Farmacéuticos Biólogos A.C.; 2002. p. 8, 9, 20-3.

18. Rozet E., Ziemons E., Marini RD., Boulanger B., Hubert P. Validation of analytical methods involved in dissolution assays: acceptance limits and decision methodologies. Anal Chim Acta 2012; 751: 44-51.

19. Norma Oficial Mexicana NOM-177-SSA1-1998, Que establece las pruebas y procedimientos para demostrar que un medicamento es intercambiable. Requisitos a que deben sujetarse los Terceros Autorizados que realicen las pruebas de intercambiabilidad. Requisitos para realizar los estudios de biocomparabilidad. Requisitos a que deben sujetarse los Terceros Autorizados, Centros de Investigación o Instituciones Hospitalarias que realicen las pruebas de biocomparabilidad.

20. Chemspider [base de datos en línea]. Cambridge: Royal Society of Chemistry; 2013. [Fecha de acceso 18 de Julio del 2013]. URL: http://www.chemspider.com/Chemical-Structure.2662.html?rid=cb022785-9256-4e2e-8a0e-9ba69aeec650

21. Drug Bank [sede web]. Canadá: Genome Alberta & Genome Canadá; [actualización Junio 2008; acceso 01 de Mayo 4:30]. Drug bank browse. Disponible en: http://www.drugBank.ca/

22. Merck Index [base de datos en línea].Cambridge: Royal Society of Chemistry; 2013. [Fecha de acceso 18 de Julio del 2013]. URL: http://www.rsc.org/Merck-Index/monograph/mono1500002313/ciprofloxacin?q=unauthorize

23. Swefman C. Sean. Martin Dale: The complete Drug Reference. 34 ed.: Gran Bretaña. Pharmaceutical Press;2005. p. 658-660.

24. Florez J. Farmacología Humana. 5 ed. Barcelona España: Elsevier Masson. 2008. p. 1265-1269.

25. Lode H, Borner K, Koeppe P. Pharmacodynamics of fluoroquinolones. Clinical Infectious Diseases 1998; 27: 33-9.

26. Food Drug Administration. Ciprocipro, características físicas, químicas, mecanismo de acción, componentes de formulación, interacciones, mecanismo de acción y farmacocinética. [Fecha de acceso 30 Julio del 2013]*; Disponible en: http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2005/019537s057,020780s019lbl.pdf

27. Lebel, M. Ciprofloxacin: chemistry, mechanism of action, resistence, antimicrobial spectrum, pharmacokinetics, clinical trials, and adverse reactions. Pharmacotherapy 1998; 8(1): 3-33.

28. Tumidge J. Pharmcokinetics and pharmacodynamics of fluoroquinolones. Drugs. 1999. 58 Suppl; (2):29-36.

29. AzamGolam., Shabbir S. Evaluation of Dissolution Behavior of Paracetamol Suspensions. J. Pharm. Sci. 2008; 7(1): 53-58.

30. Pascual-Reguera M., Pérez G, Molina A. A single spectroscopic flow-through sensig device for determination of ciprofloxacin. Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis 2004; 35: 689-695.

31. Bader M. A systematic approach to standard addition in instrumental analysis. Journal of Chemical Education 1980; 57(10): 703-706.

32. Proyecto de Norma Oficial Mexicana NOM-177-SSA1-2013. Que establece que las pruebas y procedimientos para demostrar que un medicamento es intercambiable. Requisitos que deben sujetarse los terceros autorizados que realicen las pruebas. (modifica a la NOM-177-SSA1-1998, publicada en el Diario Oficial de la Federación el 07 de mayo de 1999).

33. Food Drug Administration**.** Exención de los estudios de biodisponibilidad y bioequivalencia *in vivo* para formas posológicas orales sólidas de liberación inmediata en base a un sistema de clasificación de biofarmacéuticas. [Guidance electrónica]*. Departamento de Salud y Servicios Humanos de los Estados Unidos;2000 [25/07/13]* disponible en:

http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/dissolution/dsp_searchresults_dissolutions.cfm?printall=1

34. Brookfield Engineering Laboratoties, INC. Solution to Sticky Problems, Stoughton Massachusetts 02072 USA. p. 10-11.

35. Abdou H. Dissolution biovailability and bioequivalence. Pensilvania: MACK Publishing Company-Easton; 1989. p. 113-121.

36. Palmieri A. Dissolution theory, methodology, and testing. USA: Dissolution technologies, incorporated; 1989. p. 38-39.

37. Nissankararao S., Kallam V., Bhimavarapu R. Dissolution method development and validation: a review. (IJPRD). April 2013; 5 (2): 106-112

XI. ANEXOS

1. CONDICIONES DEL MÉTODO DE VALORACIÓN

1.1 Selección del diluyente para la valoración

Tabla 21. Elección del diluyente

[ ] µg/mL	HCl	Sol. Amortiguadora	F. R. HCl	F. R. Amortiguador
	0.3650	0.1960	0.1825	0.0980
2	0.5170	0.0680	0.2585	0.0340
	0.4410	0.2650	0.2205	0.1325
	0.5110	0.2790	0.1703	0.0930
3	0.6160	0.0990	0.2053	0.0330
	0.5130	0.3580	0.1710	0.1193
	0.5160	0.3460	0.1290	0.0865
4	0.8540	0.1500	0.2135	0.0375
	0.6350	0.4960	0.1588	0.1240
	0.6310	0.4320	0.1262	0.0864
5	0.8330	0.1590	0.1666	0.0318
	0.7320	0.6070	0.1464	0.1214
	0.7050	0.5060	0.1175	0.0843
6	0.9650	0.1980	0.1608	0.0330
	0.8000	0.7240	0.1333	0.1207
	0.7360	0.6040	0.1051	0.0863
7	1.0680	0.2400	0.1526	0.0343
	0.8740	0.8640	0.1249	0.1234
		Promedio=	0.1635	0.0822
		Desviación STD=	0.0405	0.0382
		C. V.=	24.7991	46.4655

1.2 Tiempo de agitación mecánica y sonicación.

Tabla 22. Condiciones del método de valoración.

	Ensayo 1			Ensayo 2		
Agitación/Sonicador	10min	12min	14min	10min	12min	14min
7.5min	0.729	0.622	0.522	0.591	0.853	0.750
	0.673	0.743	0.760	0.498	0.466	0.654
	0.605	0.779	0.709	0.869	0.409	0.468
10min	0.593	0.584	0.745	0.761	0.583	0.697
	0.810	0.586	0.727	0.442	0.639	0.683
	0.765	0.596	0.675	0.868	0.749	0.601
Promedio						
Agitación/Sonicador	10min	12min	14min	10min	12min	14min
7.5min	0.6690	0.7147	0.6637	0.6527	0.5760	0.6240
10min	0.7227	0.5887	0.7157	0.6903	0.6570	0.6603
Desviación Estándar						
Agitación/Sonicador	10min	12min	14min	10min	12min	14min
7.5min	0.0621	0.0822	0.1253	0.1930	0.2416	0.1434
10min	0.1145	0.0064	0.0364	0.2256	0.0396	0.0099
Coeficiente de Variación						
Agitación/Sonicador	10min	12min	14min	10min	12min	14min
7.5min	9.2820	11.5082	18.8813	29.5763	41.9403	22.9765
10min	15.8478	1.0921	5.0792	32.6751	6.0271	1.4992

2. VALIDACIÓN DEL MÉTODO ANALÍTICO.

Este apartado representa las formulas aplicadas para la obtención de los resultados de linealidad, precisión (precisión en términos de repetibilidad y reproducibilidad), exactitud y estabilidad de la molécula a estudiar Ciprofloxacino. Conforme a la guía de validación del colegio de QFB´S.

2.1 Linealidad del método

Este apartado muestra los datos de linealidad de la suspensión de Ciprofloxacino Ciproxina®.

Formulas aplicadas para realizar el cálculo.

Pendiente

$$b_1 = \frac{n\sum xy - \sum x \sum y}{n\sum x^2 - (\sum x)^2}$$

Ordenada al origen

$$b_0 = \frac{\sum y - b_1 \sum x}{n}$$

Coeficiente de determinación

$$r^2 = \frac{\left(n(\sum xy) - (\sum x)(\sum y)\right)^2}{\left(n(\sum x^2) - (\sum x)^2\right)\left(n(\sum y^2) - (\sum y)^2\right)}$$

Intervalo de coeficiente para la pendiente

$$IC = b_1 \pm t_{0.975,n-2} S_{b1}$$

$$S_{b1} = S_{y/x} \sqrt{\frac{1}{\sum x^2 - \frac{(\sum x)^2}{n}}}$$

$$S_{y/x} = \sqrt{\frac{\sum y^2 - b_1 \sum xy - b_0 \sum y}{n-2}}$$

2.2 Exactitud del método.

Media aritmética.

$$\hat{y} = \frac{\sum y}{n}$$

Desviación estándar

$$S = \sqrt{\frac{n(\sum y^2) - (\sum y)^2}{n(n-1)}}$$

Coeficiente de variación.

$$CV = \frac{S}{\hat{y}} * 100$$

Intervalo de confianza para la media poblacional (mp)

$$IC(\mu)= \hat{y} \pm t_{0.975,n-1} \frac{S}{\sqrt{n}}$$

2.3 Precisión del método

Media aritmética

$$\hat{y} = \frac{\sum y}{n}$$

n=numero de mediciones

Desviación estándar

$$S = \sqrt{\frac{n(\sum y^2) - (\sum y)^2}{n(n-1)}}$$

Coeficiente de variación

$$CV = \frac{S}{\hat{y}} * 100$$

2.4 Estabilidad de la muestra

Media aritmética del análisis inicial:

$$\hat{y}_0 = \frac{\sum y_0}{n_0}$$

n_0= número de muestras del análisis inicial

Media aritmética del análisis de cada condición de almacenaje:

$$\hat{y}_i = \frac{\sum y_i}{n_i}$$

n_i= número de muestras del análisis de la i-ésima condición de almacenaje

respecto a la media aritmética del análisis inicial.

$$|d_i| = |\hat{y}_i - \hat{y}_0|$$

3. PERFILES DE DISOLUCIÓN.

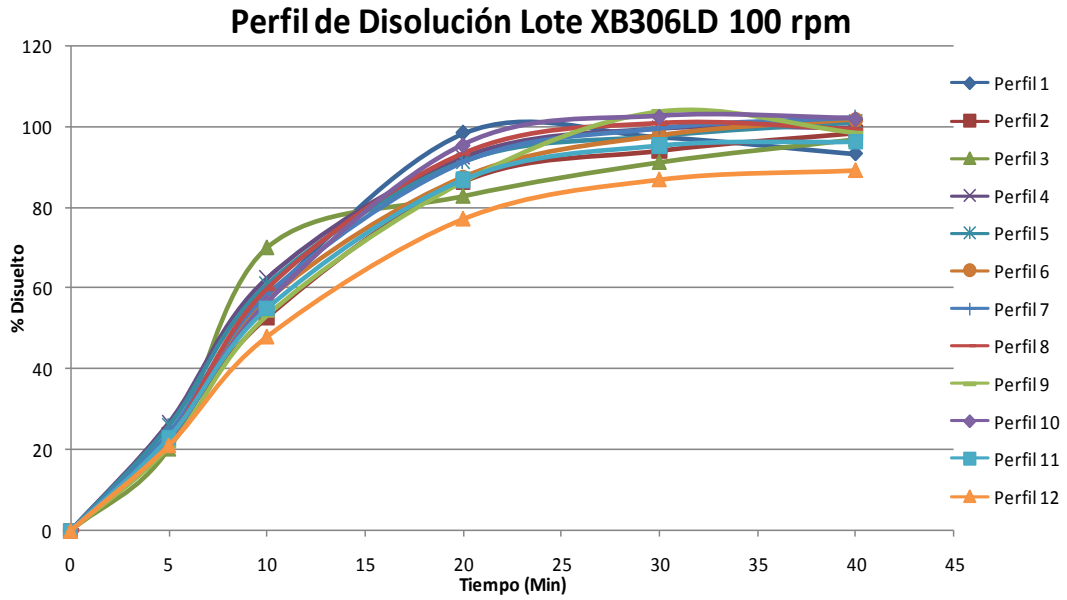
3.1 Perfiles de disolución y definición de los tiempos de muestreo

- **Ensayo 1**

Tabla 23. Perfil de Disolución Lote XB306LD 100 rpm

Vaso / Min	0	5	10	20	30	40
1	0	22.4263	57.3518	98.3785	97.4259	93.2345
2	0	23.6837	52.7794	86.3760	93.9966	98.3785
3	0	20.3688	70.2117	82.9467	91.3294	97.0449
4	0	26.8273	62.6387	92.6630	99.7121	99.9026
5	0	26.0271	61.0669	91.5199	97.8069	101.2362
6	0	22.4835	56.9232	87.5191	97.8069	101.8078
7	0	24.2553	58.4949	91.3294	99.7121	102.3793
8	0	22.6550	59.9238	93.4251	100.8552	99.3311
9	0	20.8260	53.3510	86.5665	103.9035	98.5690
10	0	22.6550	56.4945	95.5207	102.5699	101.9983
11	0	22.9979	54.9227	86.7570	95.1397	96.0923
12	0	21.1689	48.0641	77.2312	86.9475	89.2337
Promedio		23.0312	57.6852	89.1861	97.2671	98.2674
Desviacion Std		1.9465	5.5898	5.7998	4.8107	3.9225
C.V.		8.4518	9.6903	6.5030	4.9459	3.9917

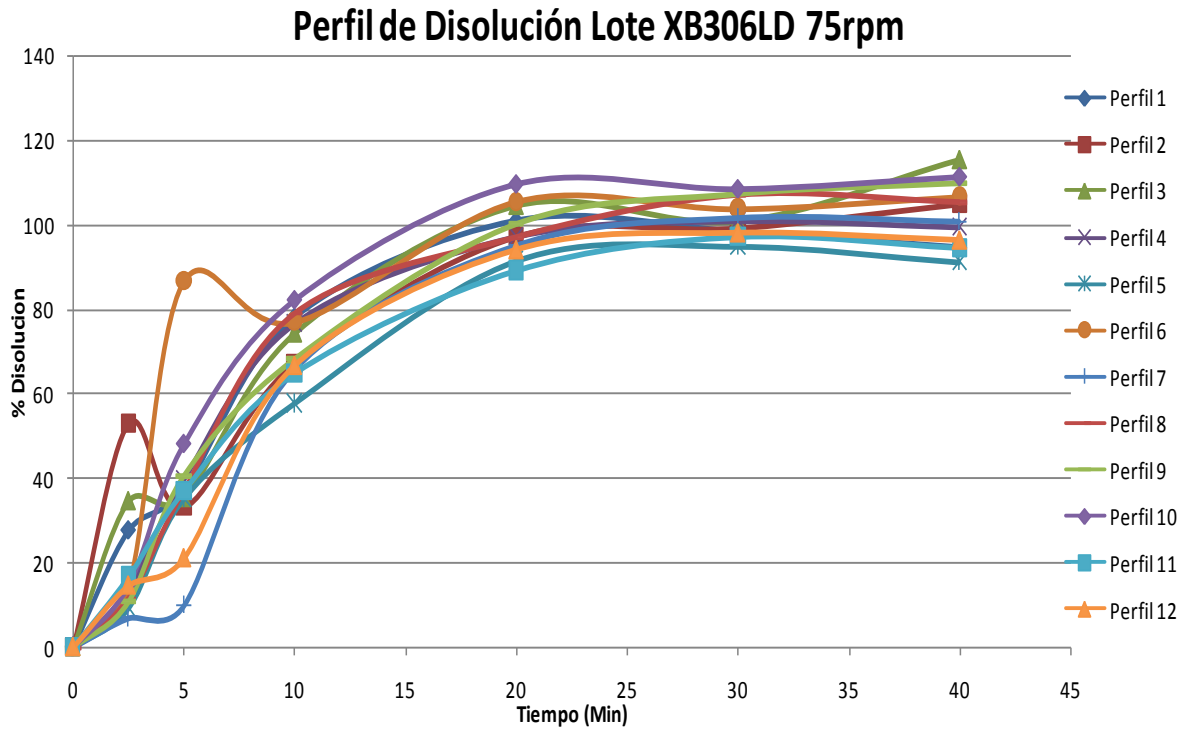
Figura 26. Perfil de Disolución Lote XB306LD 100 rpm



- **Ensayo 2**

Tabla 24. Perfil de Disolución Lote XB306LD 75 rpm							
Vaso / Min	0	2.5	5	10	20	30	40
1	0	27.6452	37.3082	78.1245	100.9865	98.4145	94.6994
2	0	52.9649	33.1931	67.2650	97.2714	99.2718	104.9873
3	0	34.6181	35.3649	74.4094	104.7015	100.9865	115.5610
4	0	13.7280	39.8230	76.6956	97.2714	100.9865	99.5576
5	0	9.3271	35.2506	57.8345	91.5559	94.9852	91.2701
6	0	14.3567	86.6901	76.9814	105.5588	103.8442	106.7019
7	0	6.9265	9.8738	65.8362	95.2710	101.8438	100.9865
8	0	11.6418	37.0796	78.9818	96.9856	106.9877	105.2731
9	0	10.8702	40.7375	68.4081	100.4149	107.5593	110.1312
10	0	14.6139	48.0533	82.1253	109.5597	108.4166	111.2743
11	0	16.7286	37.0796	64.9788	89.2697	97.2714	94.6994
12	0	14.6139	21.0762	66.6935	94.1279	98.1287	96.4141
Promedio		19.0029	38.4608	71.5278	98.5812	101.5580	102.6297
Desviacion Std		13.2282	18.0840	7.3249	5.9440	4.3374	7.5855
C.V.		69.6114	47.0193	10.2407	6.0296	4.2709	7.3912

Figura 27. Perfil de Disolución Lote XB306LD 75 rpm.



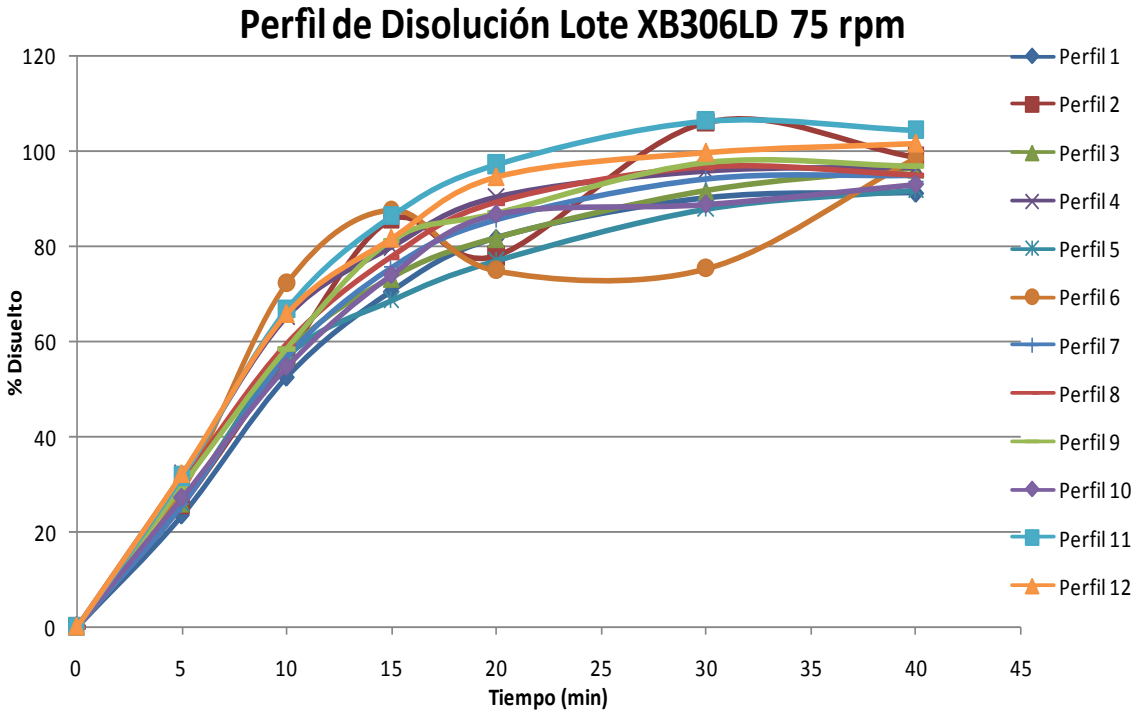
3.2 Perfiles de Disolución de las doce muestras y selección de la velocidad de rotación que mejor defina el perfil.

- **Ensayo 3**

Tabla 25. Perfil de Disolución Lote XB306LD 75 rpm

Vaso / Min	0	5	10	15	20	30	40
1	0	23.3980	52.4936	70.5631	81.8036	90.1863	91.3294
2	0	25.5127	56.7803	85.6139	77.9932	105.9992	98.7595
3	0	25.9699	57.4947	73.4208	81.8036	91.7104	96.4733
4	0	32.0284	65.3535	80.0889	90.5673	96.0923	96.8544
5	0	25.9699	56.7803	68.6579	77.0406	87.9001	91.9009
6	0	28.5991	72.2121	87.7096	74.9450	75.3260	98.5690
7	0	25.5127	56.7803	75.5165	85.6139	94.1871	94.9492
8	0	30.1423	59.4951	77.8027	89.2337	96.6638	94.9492
9	0	29.6279	58.6378	81.4225	87.1380	97.8069	97.0449
10	0	27.0559	54.6370	73.9924	86.7570	88.8527	93.0440
11	0	31.5140	66.7824	86.3760	97.2354	106.3802	104.4750
12	0	32.0855	65.7822	81.6130	94.5682	99.7121	101.6173
Promedio		28.1180	60.2691	78.5648	85.3916	94.2348	96.6638
Desviacion Std		2.9447	5.8849	6.2779	6.9436	8.4607	3.8602
C.V.		10.4726	9.7644	7.9907	8.1315	8.9784	3.9935

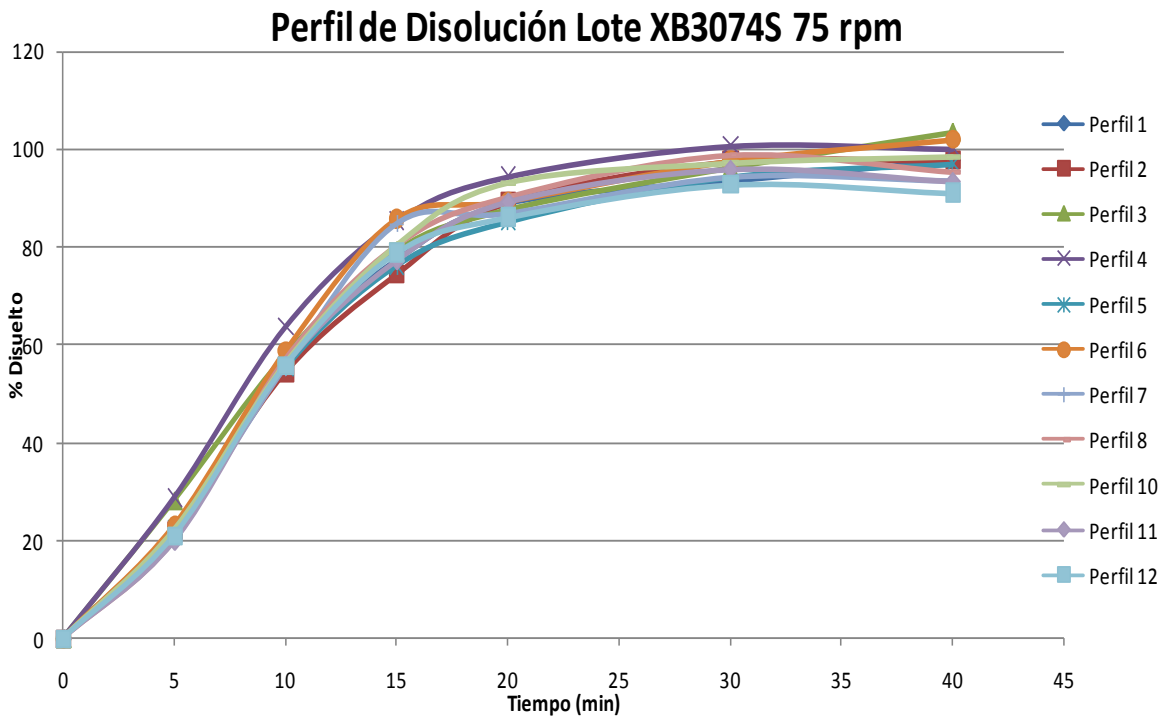
Figura 28. Perfil de Disolución Lote XB306LD 75 rpm.



- **Ensayo 4**

Tabla 26. Perfil de Disolución Lote XB3074S 75 rpm							
Vaso / Min	0	5	10	15	20	30	40
1	0	21.2832	57.4947	77.4217	89.0432	93.6156	97.8069
2	0	21.9691	54.3512	74.3734	89.0432	97.4259	97.6164
3	0	28.1990	57.9234	79.3268	87.7096	96.2828	103.5224
4	0	28.7705	63.6389	85.2329	94.3776	100.6647	100.0931
5	0	22.5406	55.3514	76.2786	85.2329	94.3776	97.0449
6	0	23.0550	58.6378	85.6139	89.2337	97.4259	101.8078
7	0	21.2832	55.4943	84.8518	86.9475	94.3776	93.6156
8	0	19.9687	57.0660	80.2794	90.1863	98.7595	95.3302
9	0	20.4831	58.6378	79.3268	91.9009	96.0923	97.2354
10	0	22.1977	56.2087	80.2794	93.0440	97.0449	98.3785
11	0	19.8544	55.7801	77.2312	89.2337	95.9018	93.4251
12	0	21.0546	55.7801	78.7553	85.9949	92.6630	90.9483
Promedio		22.5549	57.1970	79.9143	89.3290	96.2193	97.2354
Desviacion Std		2.9383	2.4435	3.6280	2.7471	2.2591	3.5827
C.V.		13.0273	4.2721	4.5398	3.0752	2.3479	3.6846

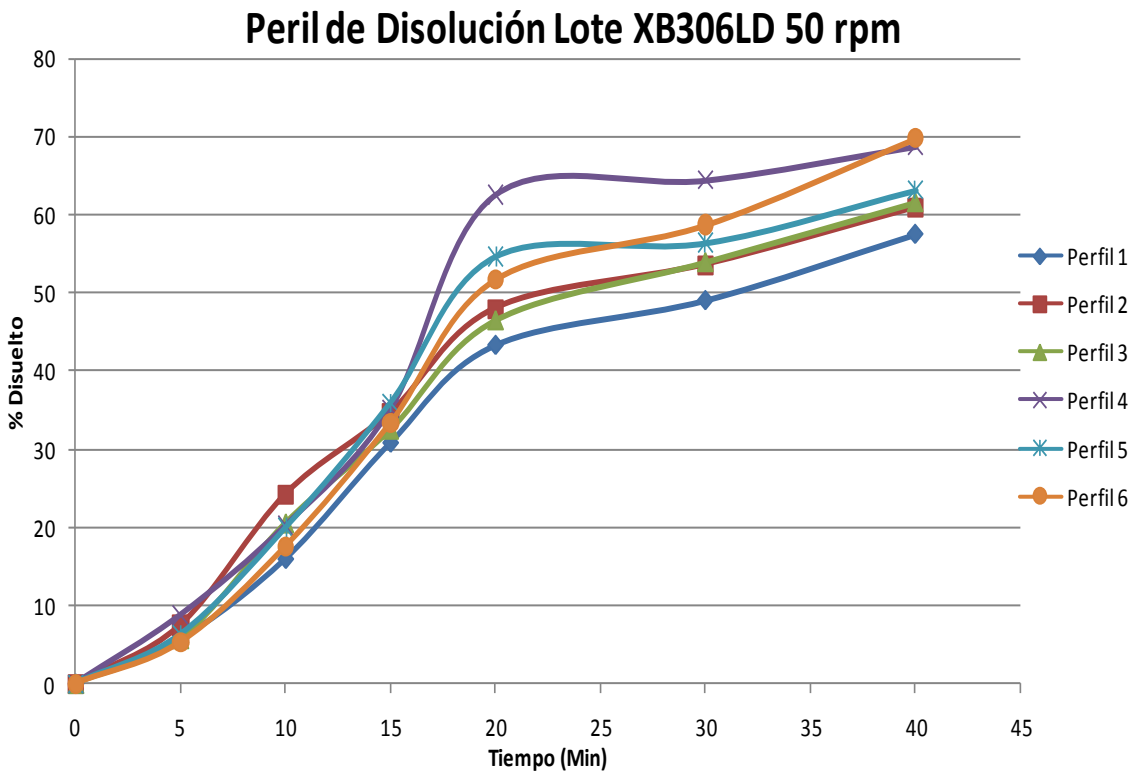
Figura 29. Perfil de Disolución Lote XB3074S 75 rpm.



- **Ensayo 5**

Tabla 27. Perfil de Disolución Lote XB306LD 50 rpm							
Vaso / Min	0	5	10	15	20	30	40
1	0	5.6780	15.9285	30.7710	43.2523	48.9678	57.4268
2	0	7.4641	24.2159	34.7146	48.0533	53.6545	60.9704
3	0	5.7209	20.5008	32.4856	46.4530	53.8831	61.5419
4	0	8.7644	20.2151	35.1147	62.5707	64.3997	68.7434
5	0	6.2782	19.9007	35.9149	54.5690	56.2837	63.0279
6	0	5.2779	17.5574	33.4001	51.7113	58.6842	69.7722
Promedio		6.5306	19.7197	33.7335	51.1016	55.9788	63.5804
Desviacion Std		1.3324	2.8339	1.9013	6.8767	5.2397	4.7778
C.V.		20.4027	14.3706	5.6361	13.4570	9.3601	7.5145

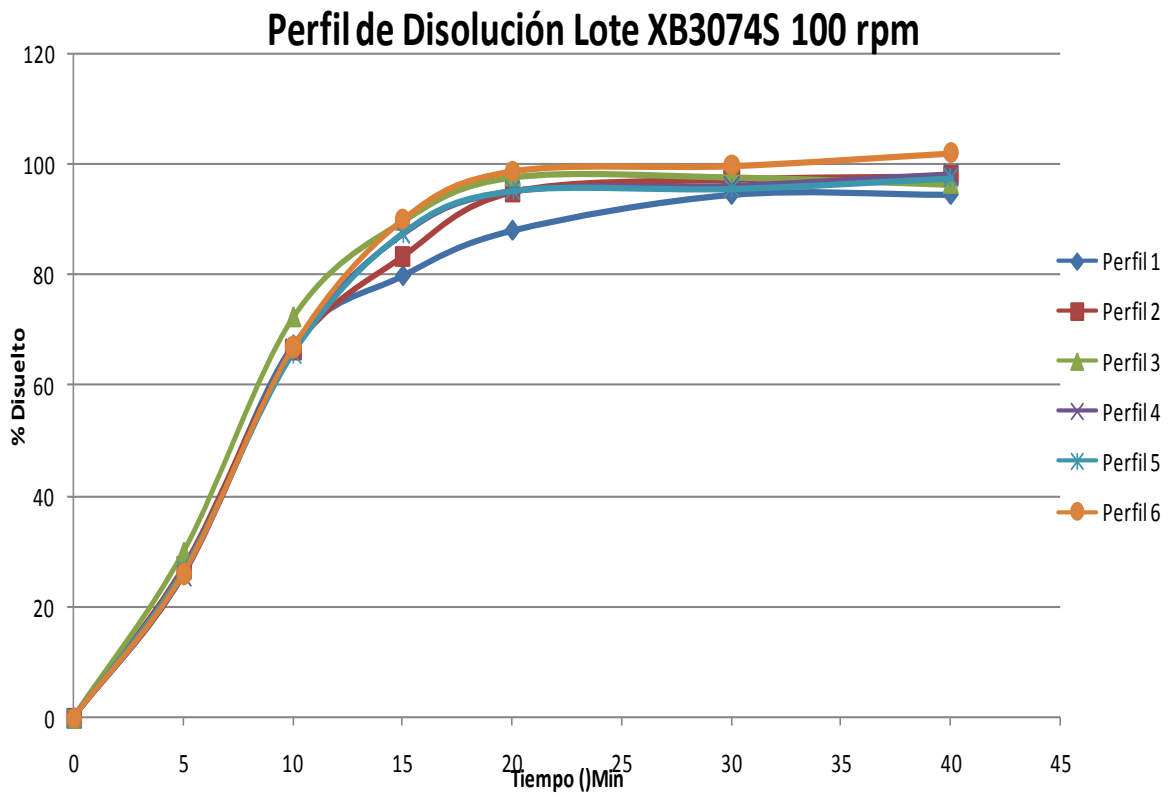
Figura 30. Perfil de Disolución Lote XB306LD 50 rpm



- **Ensayo 6**

Tabla 28. Perfil de Disolución Lote XB3074S 100 rpm							
Vaso / Min	0	5	10	15	20	30	40
1	0	25.7985	67.3717	79.8984	88.0906	94.5682	94.5682
2	0	27.1130	66.3429	83.3277	94.9492	97.2354	97.8069
3	0	29.9136	72.4014	89.8052	97.8069	97.8069	96.4733
4	0	25.6842	66.6859	87.5191	95.3302	96.2828	98.3785
5	0	26.5415	65.7714	87.5191	95.1397	95.5207	97.4259
6	0	25.9699	66.9145	89.9958	98.7595	99.7121	101.9983
Promedio		26.8368	67.5813	86.3442	95.0127	96.8544	97.7752
Desviacion Std		1.5993	2.4221	3.9679	3.7385	1.8194	2.4618
C.V.		5.9593	3.5840	4.5954	3.9348	1.8785	2.5178

Figura 31. Perfil de Disolución Lote XB3074S 100 rpm.



4. FIGURAS COMPLEMENTARIAS

Figura 32. Comportamiento de un fluido no newtoniano tipo pseudoplástico[34]

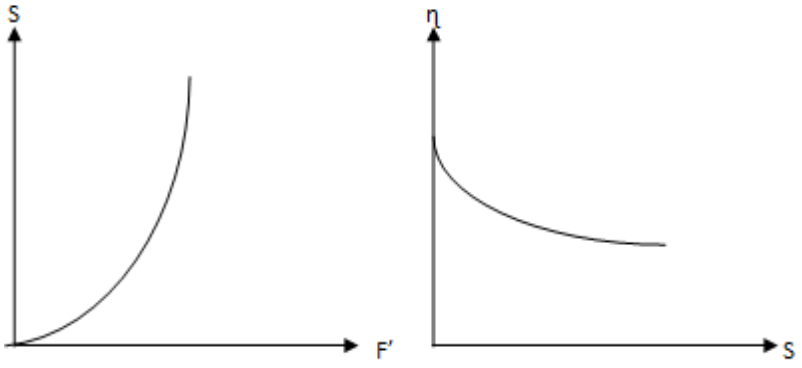


Figura 33. Variación de volumen, volumen de sedimentación y apariencia de la suspensión en reposo.

Figura 34. Disolución de Ciproxina® a 50 y 75 rpm

A. Velocidad 50 rpm **C. Velocidad 50 rpm** **B. Velocidad 75 rpm**

Figura 35. Disolución de Ciproxina® a 75 rpm en un disolutor Varian 705 DS