



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE QUÍMICA

**CALIDAD POR DISEÑO EN EL DESARROLLO DE UNA
SUSPENSIÓN DE UNA SAL DE ENROFLOXACINA DESTINADA
A USO VETERINARIO**

TESIS MANCOMUNADA

**QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE
QUÍMICO FARMACÉUTICO BIÓLOGO**

PRESENTAN:

KATTERIN BELEN TORRES MATA

RODRIGO AVILA VÁZQUEZ

TUTOR DE TESIS:

DR. JORGE ESTEBAN MIRANDA CALDERÓN

CIUDAD UNIVERSITARIA, CDMX., 2017





Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

JURADO ASIGNADO:

PRESIDENTE: María Josefa Bernad Bernad

VOCAL: Jorge Esteban Miranda Calderón

SECRETARIO: Elsa Flores Marroquín

1° SUPLENTE: Norma Angélica Villanueva Martínez

2° SUPLENTE: Carlos Jasso Martínez

SITIO DONDE SE DESARROLLÓ EL TEMA:

Laboratorio N-106, Edificio N, Departamento de sistemas biológicos, Universidad Autónoma Metropolitana, Unidad Xochimilco.

Laboratorio 2317, Laboratorio de Fisiología y Farmacología, Facultad de Medicina Veterinaria y Zootecnia, Universidad Nacional Autónoma de México, Ciudad Universitaria.

ASESOR DEL TEMA:

Dr. Jorge Esteban Miranda Calderón

SUSTENTANTES:

Katterin Belen Torres Mata

Rodrigo Avila Vázquez

SÍMBOLOS Y ABREVIATURAS	1
I. INTRODUCCIÓN.....	3
II. MARCO TEÓRICO	7
II.1. Mastitis.....	7
II.1.1 Tipos de mastitis	7
II.1.2 Diagnóstico	9
II.1.3 Tratamiento	9
II.1.4 Anatomía de la ubre.....	10
II.2. Enrofloxacin.....	12
II.2.1 Estructura química	12
II.2.2 Mecanismo de acción.....	13
II.2.3 Farmacocinética.....	13
II.2.4 Inconvenientes del uso de enrofloxacin.....	16
II.3. Vías de administración y formas farmacéuticas ...	17
II.3.1 Formas farmacéuticas parenterales	19
II.3.2 Administración intramamaria.....	20
II.3.3 Suspensiones farmacéuticas.....	21
II.4. Calidad por diseño.....	27
II.4.1 Gestión de riesgos de calidad	31
II.5. Herramientas de gestión de riesgos.....	36
II.5.1 Diagrama de flujo	36
II.5.2 Diagrama causa-efecto	38
II.5.3 Matriz de riesgos	41
II.5.4 Análisis modal de efectos y fallos	42
III. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS	46
IV. MÉTODO EXPERIMENTAL	47
IV.1. Desarrollo de un producto farmacéutico siguiendo la metodología de calidad por diseño	48
IV.2. Preparación de la suspensión.....	48
IV.3. Valoración.....	49
IV.4. Cromatografía de capa delgada.....	51
IV.5. Medición de pH	52

IV.6.	Medición de viscosidad.....	52
IV.7.	Potencial zeta	53
IV.8.	Tamaño de partícula	53
IV.9.	Tratamiento intramamario.....	53
V.	RESULTADOS Y ANÁLISIS DE RESULTADOS	54
V.1.	Perfil del producto objetivo.....	54
V.2.	Perfil de calidad del producto objetivo.....	60
V.3.	Propuesta de formulación.....	62
V.4.	Propuesta de proceso de producción	65
V.5.	Valoración de riesgos.....	66
V.6.	Espacio de diseño.....	80
V.7.	Estrategias de control	81
V.7.1.	Identidad e impurezas.....	81
V.7.2.	Valoración.....	83
V.7.3.	pH	84
V.7.4.	Viscosidad.....	85
V.7.5.	Tamaño de partícula.....	88
V.7.6.	Potencial zeta	89
V.7.7.	Tratamiento intramamario	90
V.8.	Reducción de riesgos	92
VI.	CONCLUSIONES	94
VII.	BIBLIOGRAFÍA.....	96
VIII.	ANEXOS	103
	Anexo I. Propiedades físicas, químicas y biológicas	103
	Anexo II. Marbete.....	116
	Anexo III. Procedimiento Normalizado de Operación para la elaboración de una suspensión de clorhidrato de enrofloxacin al 1.5%.....	117

SÍMBOLOS Y ABREVIATURAS

AMEF	Análisis modal de efectos y fallos
AUMC	Área bajo la curva de cero a ∞ (Area Under the Moment Curve from zero to ∞)
cbp	Cuanto baste para
CMA	Atributos críticos de los materiales (Critical Material Attributes)
C _{MAX}	Concentración máxima en plasma o leche
CPP	Parámetros críticos del proceso (Critical Parameter Process)
COA	Atributos críticos de la calidad (Critical Quality Attributes)
CS	Células Somáticas
DoE	Diseño de experimentos (Design of Experiments)
DS	Espacio de diseño (Design Space)
FMVZ	Facultad de Medicina Veterinaria y Zootecnia
FTA	Análisis de fallo con diagrama de árbol (Fault Tree Analysis)
HAZOP	Análisis funcional de operabilidad (Hazard and Operability Analysis)
ICH	International Conference on Harmonization
MIC	Concentración mínima inhibitoria (Minimal Inhibitory Concentration)

MRT	Tiempo medio de residencia (Mean Residence Time)
NOM	Norma Oficial Mexicana
PAT	Tecnología analítica de procesos (Process Analytical Technology)
PHA	Análisis preliminar de peligros (Preliminary Hazard Analysis)
PNO	Procedimiento Normalizado de Operación
PVP	Polivinilpirrolidona
QbD	Calidad por diseño (Quality by Design)
QTPP	Perfil de calidad del producto objetivo (Quality Target Product Profile)
Rf	Factor de retención
RPN	Número de prioridad de riesgos (Risk Priority Number)
SPC	Control estadístico de procesos (Statistical Process Control)
$T_{1/2\alpha}$	Tiempo de vida media de absorción
$T_{1/2\beta}$	Tiempo de vida media de eliminación
TLC	Cromatografía de capa delgada (Thin Layer Chromatography)
T_{MAX}	Tiempo para alcanzar C_{MAX}
TPP	Perfil del producto objetivo (Target Product Profile)

I. INTRODUCCIÓN

La producción y abasto de leche se considera una prioridad nacional [1], por lo que se debe evitar en la medida de lo posible todas aquellas enfermedades que afecten su calidad y rendimiento. La producción mundial de leche de bovino en el año 2015 fue de 803 millones de toneladas [2], de las cuales México representa 1.4%, lo que lo convierte en el noveno productor de leche a nivel mundial y el tercero de América Latina [3]. En términos monetarios esto representa más de 66 mil millones de pesos y aproximadamente el 0.36% del PIB [4].

Los países con mayor productividad de leche de bovino son Estados Unidos, Japón y Canadá con un promedio de 9.69 toneladas anuales por cabeza de ganado. México tiene una productividad casi cinco veces menor, de tan sólo 1.84 toneladas por cabeza de ganado [3].

Entre de las principales causas que influyen en el volumen de producción de leche se encuentran la raza de bovino, el manejo de los animales (alimentación, hormonas, intervalo de ordeño) y las enfermedades [5]. Los problemas de salud más frecuentes en el ganado bovino tanto en rebaño pequeño, mediano y grande son la mastitis, cojera e infertilidad. Dentro de los problemas de salud mencionados el más frecuente es la mastitis con casi 95% de los hatos infectados [6]. Esta enfermedad se define como una inflamación de la glándula mamaria debida principalmente a infecciones causadas por bacterias [7].

Las pérdidas económicas ocasionadas por la mastitis ascienden a una tercera parte de la producción potencial debido a la producción láctea perdida durante el periodo de retiro (70% de las pérdidas), costo de las vacas desechadas por eliminación prematura, monto de leche desechada y otros como el tratamiento y gastos veterinarios [8, 9].

Cabe destacar que el enfoque principal para el control de la mastitis debe ser la prevención mediante la aplicación de vacunas y la implementación de prácticas de higiene, reservando el uso de agentes antimicrobianos únicamente para los casos clínicos que lo requieran. El uso indiscriminado de antibióticos puede llevar a la aparición de cepas resistentes provocando el desuso de fármacos recién introducidos al mercado y forzando la búsqueda de nuevas alternativas [10].

En el tratamiento de esta enfermedad se han utilizado antibióticos por vía parenteral y no parenteral, siendo la más utilizada la vía intramamaria, la cual consiste en insertar la cánula de una jeringa directamente en el canal del pezón [10, 11]. Estos antibióticos pueden pertenecer al grupo de las penicilinas, cefalosporinas, aminoglucósidos, macrólidos, lincosamidas, tetraciclinas, sulfas y fluorquinolonas, entre otros [12].

La enrofloxacin es una fluorquinolona de amplio espectro usada contra bacterias Gram positivas, Gram negativas y micoplasmas [13]. Uno de los principales problemas de este fármaco es su baja solubilidad en agua (0.60 mg/mL) lo que

induce la formación de cristales disminuyendo la biodisponibilidad y por ende reduciendo la eficacia terapéutica. Con el fin de solucionar esta situación se pueden utilizar diversas alternativas: formación de sales, selección de polimorfos, ajuste de pH, cocrystalización, cosolvencia, uso de tensoactivos, ciclodextrinas, disminución de tamaño de partícula y dispersiones sólidas [14]. En el caso de la enrofloxacin se puede formar un complejo de clorhidrato de enrofloxacin recristalizado, lo cual permite incrementar su solubilidad casi 20 veces (10.42 ± 0.96 mg/mL) [15].

Existen en el mercado formulaciones con enrofloxacin como principio activo para el tratamiento de infecciones en bovinos por vía parenteral (Baytril®, Enroflox®) y tabletas orales **para otras infecciones en perros y gatos (Zobuxa™)** [16]. Sin embargo, en México únicamente se tiene registrado un medicamento con clorhidrato de enrofloxacin para administración parenteral (Enrofloxacin 10% Sanfer®) [17, 18] ya que ésta se encuentra bajo patente por los doctores Héctor Salvador Sumano López y Lilia Gutiérrez Olvera de la Universidad Nacional Autónoma de México [15].

El uso de clorhidrato de enrofloxacin por vía intramamaria implica la administración directamente en el sitio de infección, permitiendo alcanzar concentración efectiva de manera casi inmediata y buena distribución en la ubre. Sin embargo, en infecciones avanzadas donde la inflamación es intensa, la secreción de pus dificulta la administración y

distribución del fármaco, por lo que se recomienda las vías intravenosa e intramuscular en infecciones avanzadas y la vía intramamaria para infecciones en etapa temprana [11].

El objetivo de este trabajo es desarrollar una suspensión de clorhidrato de enrofloxacin para administración intramamaria en el tratamiento de la mastitis bovina mediante un enfoque basado en la calidad por diseño (*Quality by Design*, QbD), el cual consiste en desarrollar un producto farmacéutico a partir de la construcción previa del perfil de calidad, basándose en un análisis de riesgos que toma en consideración las características de los materiales y procesos que impactan directamente en la calidad del producto, así como las necesidades del cliente [19]. La principal ventaja que ofrece QbD consisten en disminuir la ocurrencia de no conformidades mediante una fórmula y proceso de fabricación robustos y controlados, lo cual asegura la calidad y eficacia de los productos farmacéuticos [20].

II. MARCO TEÓRICO

II.1. Mastitis

La mastitis es una enfermedad que afecta la glándula mamaria en los bovinos, ocasionando una inflamación en los tejidos y como consecuencia un déficit en la producción de leche [21].

La enfermedad puede ser causada por factores físicos (falta de higiene), mecánicos (mal ordeño) y microbiológicos. Entre los principales patógenos que causan la mastitis se encuentran las bacterias *Streptococcus agalactiae*, *Streptococcus dysgalactiae*, *Streptococcus uberis*, *Escherichia coli*, *Clostridium perfringens*, *Staphylococcus aureus*, *Mycoplasma bovis*, *Corynebacterium pyogenes*, *Pseudomonas sp.*, *Klebsiella sp.*; algas como *Prototheca sp.*; Hongos como *Aspergillus fumigatus*, *Trichosporon*, *Candida sp.*; y levaduras como *Cryptococcus neoformans* [21, 22].

II.1.1 Tipos de mastitis

➤ Mastitis subclínica

Se caracteriza por no presentar signos visibles de la enfermedad, observando como único comportamiento una reducción en la producción de leche, así como un aumento en la producción de células somáticas. Entre los principales patógenos causantes de éste tipo se encuentran los *Staphylococcus* y *Streptococcus* [21].

➤ Mastitis clínica

Es la más grave de las dos ya que los síntomas se presentan de forma repentina causando en el bovino inflamación, dolor y disminución en la producción de leche; la poca que produce se caracteriza por presentar coágulos y grumos. Los bovinos, además, pueden presentar fiebre, anorexia y puede complicarse hasta la muerte [21]. Los síntomas de la mastitis se muestran en la Figura 1.

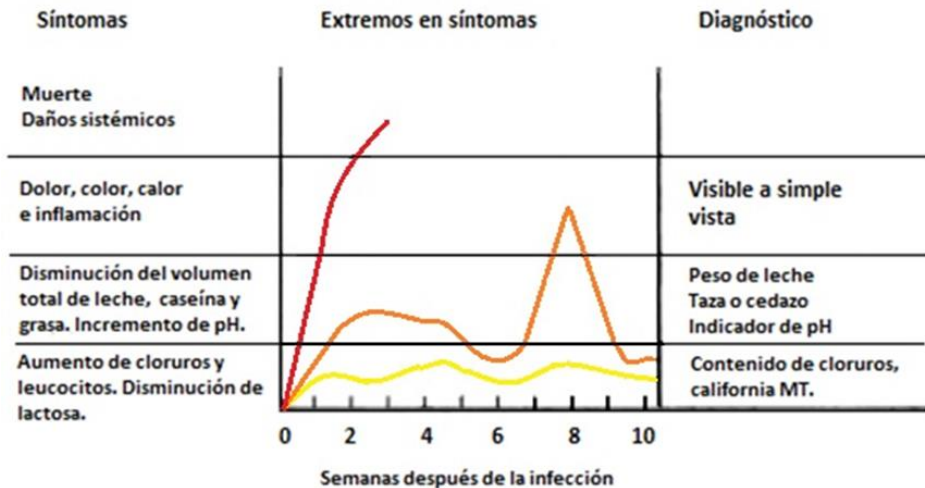


Figura 1. Manifestaciones clínicas de la mastitis. Dependiendo del grado de la enfermedad, los síntomas van desde un incremento de leucocitos hasta problemas sistémicos e inclusive la muerte del bovino. Código: Rojo - Daño severo, naranja - daño leve, amarillo - sin síntomas. Fuente: *Mastitis en bovinos*, Guillermo Mateus, *Catie* 1983.

Los cambios que puede presentar la leche cuando se presenta la enfermedad son: disminución de lactosa, grasa y caseína, disminución de la síntesis de leche; aumento en las proteínas del suero (inmunoglobulinas y seroglobulinas), cloruro

de sodio y bicarbonato, así como un incremento del pH causando el paso de las sustancias provenientes de la sangre [12, 23, 24].

II.1.2 Diagnóstico

Los principales métodos de diagnóstico para la detección de la mastitis son:

1) Cuenta microscópica de células somáticas: A través de un microscopio se hace el conteo de células somáticas en leche, el resultado se presenta como CS/mL [23].

2) Prueba de California: Se realiza una mezcla en proporción 1:1 de púrpura de bromocresol y leche, se mide el grado de viscosidad resultante de la mezcla, la cual es determinada por la cantidad de células somáticas presentes [22].

3) Determinación de la albumina sérica: Con mastitis, la permeabilidad de la membrana aumenta, por lo tanto, es posible encontrar albumina sérica en la leche [23].

II.1.3 Tratamiento

El tratamiento de la mastitis depende del grado de la enfermedad, sin embargo, ya sea leve o severa, se requiere de masajes y ordeños continuos, así como del uso de antibióticos y antiinflamatorios, modificando únicamente el tipo de medicamento y la posología dependiendo del grado de la enfermedad [25].

Los antibióticos más utilizados para el tratamiento contra la mastitis son: Ampicilina, Tetraciclina, Novobiocina,

Cefalosporina, Lincomicina, Kanamicina, Gentamicina, Trimetropim y Enrofloxacin [25].

II.1.4 Anatomía de la ubre

Se compone principalmente de cuatro glándulas mamarias exocrinas que se encargan de la producción y el almacenamiento de la leche. Cada una de las glándulas mamarias recibe el nombre de cuarto, los cuales, actúan de manera independiente uno del otro, se encargan de la difusión selectiva de fármacos y tienen un pezón que se encarga de evitar la secreción de leche al exterior mediante un esfínter [11].

Cada cuarto está formado por pequeñas vesículas (alveolos) encargadas de la producción de leche que, a su vez, se conforma de células epiteliales que rodean la cavidad central. Los alveolos drenan la leche por los conductos intralobulares que **convergen en la glándula mamaria. El hecho de que la "cisterna"** de la glándula mamaria y la del pezón se encuentren conectadas es lo que permite la administración intramamaria. La anatomía de la ubre se muestra en la Figura 2 [11, 26].

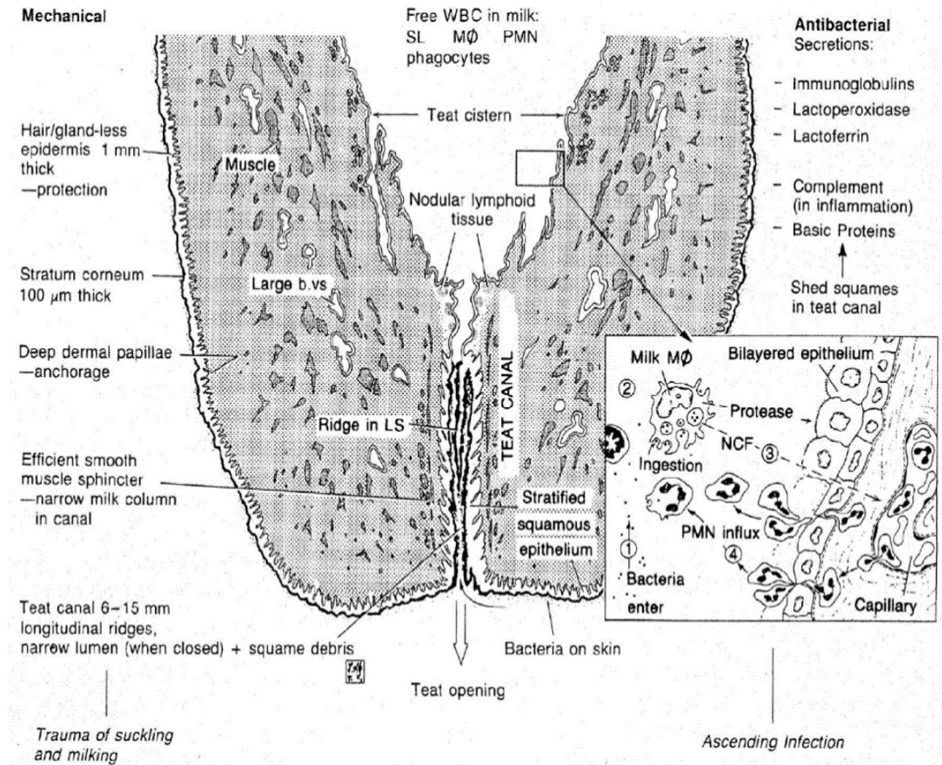


Figura 2. Anatomía de la ubre del bovino. Clave: SL, linfocitos pequeños; MØ, macrófagos; PMN, neutrófilos; NCF, Factor Quimotáctico de Neutrófilo. Fuente: Gruet, P., Maincent, P., Berthelot, X., & Kaltsatos, V., Bovine mastitis and intramammary drug delivery: review and perspectives. *Advanced drug delivery reviews*, 2001.

Además de este hecho, otra ventaja de la administración intramamaria es que las mamas se encuentran altamente irrigadas por dos redes capilares y arterias, permitiendo el paso de sangre, hasta de 400 litros de plasma sanguíneo por cada litro de leche [11].

II.2. Enrofloxacin

La enrofloxacin es un antibacteriano perteneciente al grupo de las fluorquinolonas, es utilizada en el ámbito veterinario para el tratamiento de una gran variedad de enfermedades infecciosas debido a su amplio espectro contra bacterias Gram (+), Gram (-) y micoplasmas [27].

II.2.1 Estructura química

La molécula de la enrofloxacin (Figura 3) está compuesta por un anillo 4-quinolónico (núcleo de la molécula), un átomo de flúor en la posición seis, que aumenta la penetración celular hasta 70 veces, la presencia de este átomo permite además un incremento en la inhibición del ADN girasa de hasta 17 veces. En la posición siete tiene un anillo 4-metilo-piperazin, lo que permite un incremento en la potencia de la molécula por el hecho de no ser lineal [27-29]. Puede alcanzar altas concentraciones plasmáticas debido a la presencia del grupo etilo en la posición cuatro del anillo piperazin. Por otra parte, el bajo peso molecular de la molécula favorece la penetración tisular [27].

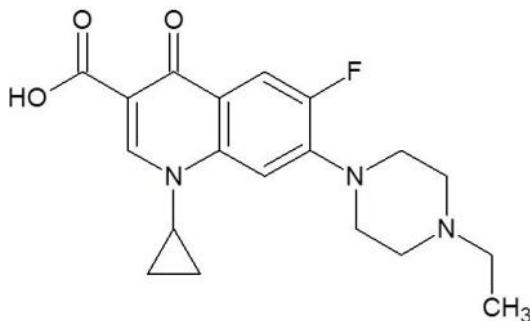


Figura 3. Estructura química de la enrofloxacin

II.2.2 Mecanismo de acción

La enrofloxacin penetra la pared celular a travs de porinas, una vez dentro inhibe tanto la DNA girasa en organismos Gram negativos como la topoisomerasa IV en organismos Gram positivos; una vez inhibidas estas enzimas, la replicacin del DNA se detiene, produciendo as la muerte celular de la bacteria [28, 30].

La DNA girasa o topoisomerasa II es una enzima que participa en la replicacin del DNA cuya funcin es promover el enrollamiento negativo de la molcula de DNA, removiendo todos los enrollamientos formados durante la replicacin, evitando as que se vuelvan a unir. La topoisomerasa IV es otra enzima que participa en la replicacin del DNA encargada principalmente de la separacin de las molculas de DNA que se forman durante la replicacin [28, 30, 31].

II.2.3 Farmacocinética

➤ Absorción

En lo bovinos, la administracin oral de la molcula no permite una buena absorcin (10%) [32], sin embargo, la administracin intramamaria tiene una elevada absorcin, del 85% hasta casi el 100%, dependiendo de la alimentacin del animal, alcanzando concentraciones mximas a las cuatro horas de su administracin [33, 34]. La disminucin de la absorcin del frmaco se debe principalmente a la formacin de complejos

entre cationes y las fluorquinolonas, lo cual dificulta la penetración a la barrera digestiva [35].

➤ Distribución

La velocidad de distribución de la enrofloxacin es de 2-4 L/kg y se distribuye ampliamente tanto en órganos como en tejidos, penetrando en células fagocíticas así como en las no fagocíticas, lo que es un punto a favor ya que a las cuatro horas de su administración las concentraciones plasmáticas rebasan la concentración mínima inhibitoria [32, 35].

➤ Metabolismo y eliminación

El metabolismo de la enrofloxacin se lleva a cabo por diferentes vías. La primera de ellas consiste en la N-desalquilación de la molécula, dando como resultado la formación de ciprofloxacina. El metabolismo de la ciprofloxacina ocurre en el anillo piperazin, donde puede llevarse a cabo por metabolismo clase uno o clase dos y dependiendo de la ruta puede generar diferentes metabolitos (Figura 4); ya sea por anabolismo o catabolismo, la finalidad de ambas rutas es aumentar la polaridad de la molécula para facilitar su eliminación [32].

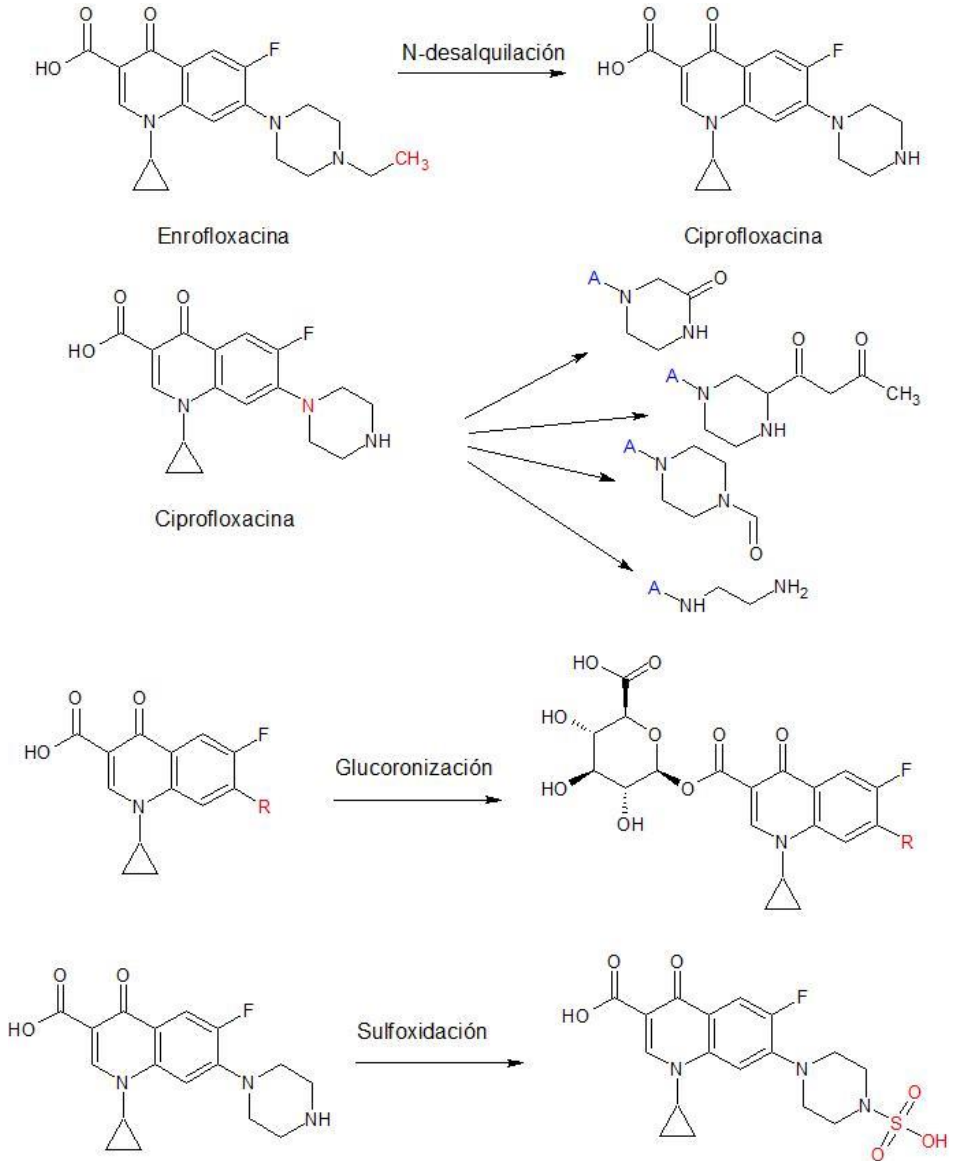


Figura 4. Rutas de metabolismo de la enrofloxacin. Se puede llevar a cabo mediante una o la combinación de varias rutas

Otra de las rutas es la glucoronización, la cual consiste en adicionar un grupo glucorónido en el ácido carboxílico de la molécula. Una ruta más se encuentra en la sulfoxidación en el

anillo piperazin [32]. El metabolismo de la enrofloxacin se puede llevar por cualquiera de las rutas anteriormente mencionadas o por la combinaci3n de ellas, es decir, una no excluye a cualquiera de las rutas restantes.

Finalmente, la excreci3n de la enrofloxacin se lleva a cabo principalmente por metabolismo hep3tico y renal por filtraci3n glomerular y secreci3n tubular [32]. La eliminaci3n del principio activo depende en gran medida del metabolismo del bovino y es variable entre un individuo y otro.

II.2.4 Inconvenientes del uso de enrofloxacin

La baja solubilidad de la enrofloxacin dificulta el uso de este principio activo para hacer formulaciones exitosas, a pesar de que sea un excelente antibacteriano de amplio espectro, con buen comportamiento farmacocin3tico y alto 3ndice terap3utico.

Una alternativa para lograr un aumento en la solubilidad del principio activo es el uso de la sal clorhidrato de dicho principio activo. La solubilidad del clorhidrato de enrofloxacin incrementa hasta 19 veces en comparaci3n con el uso de la enrofloxacin base Tabla 1 [15].

Tabla 1. Solubilidad de la enrofloxacin base y dos formas de sal del mismo principio activo.

	Solubilidad (mg/mL)	Incremento de la solubilidad
Enrofloxacin base	0.6023	-
Clorhidrato de enrofloxacin	11.4447	19
Enrofloxacin hexahidratada	9.2714	15

Fuente: (WO2015088305) *Complejo recristalizado de clorhidrato de enrofloxacin dihidratado, y metodo para obtener el mismo*, 2015.

II.3. Vías de administración y formas farmacéuticas

En el desarrollo de productos farmacéuticos es de vital importancia la elección del fármaco, excipientes, proceso de fabricación, sitio de aplicación y también la elección de la forma **farmacéutica**. Una forma farmacéutica "es la disposición física que se da a los fármacos y aditivos para constituir un medicamento y facilitar su dosificación y administración" [36], dicho de otra manera, es la forma física que tiene el medicamento. Un resumen de las formas farmacéuticas de uso veterinario se encuentra en la Tabla 2.

Tabla 2. Formas farmacéuticas y vías de administración de uso veterinario

Vía de administración		Forma farmacéutica		
Oral		Tableta	Cápsula	
		Pasta	Gel	
		Solución	Emulsión	
		Suspensión	Sonda nasogástrica	
		Bolos	Pellets	
		Premezcla	Bloques para lamer	
Parenteral	Intravenosa	Solución	Emulsión	
	Intramuscular	Solución	Emulsión	Suspensión
	Subcutánea	Solución		Suspensión
Implante		Bomba de infusión		
Tópica	Crema	Pomada		
	Aerosol	Pour-on		
	Solución	Emulsión		
	Suspensión	Parche transdérmico		
	Bolsas de polvo	Collares y crotales		
Rectal	Enema	Supositorio		
	Pomada	Cápsulas		
Vaginal	Dispositivos intravaginales	Tabletas		
		Supositorios		
Ótica	Solución	Suspensión		
	Pomada			
Oftálmica	Pomada	Crema		
	Colirio	Suspensión		
Intramamaria	Solución	Suspensión		

De manera general, las formas farmacéuticas se clasifican según la vía de administración en: oral, parenteral, tópica, rectal, vaginal, ótica, oftálmica e intramamaria.

II.3.1 Formas farmacéuticas parenterales

Las vías de administración parenteral más utilizadas son la intravenosa, intramuscular y subcutánea, las cuales pueden usarse para producir efecto local o sistémico en el organismo. En general, presentan mayor grado y velocidad de absorción que otras formas farmacéuticas, evitan inactivación por pH gastrointestinal y degradación por efecto de primer paso. Como desventajas su fabricación requiere instalaciones y personal técnico especializado, mayor apego a las buenas prácticas de fabricación, el fármaco que ha sido administrado no puede ser removido fácilmente, los componentes de la formulación pueden precipitar al entrar en contacto con la sangre, y presentan el riesgo de desarrollar una septicemia. Todas las vías de administración parenteral deben ser estériles, libres de pirógenos, preferiblemente isotónicas y con un pH cercano al fisiológico [37].

Los implantes transdérmicos son dispositivos biodegradables que se colocan debajo de la piel que, al erosionarse, liberan una cantidad constante de fármaco al día. Si son dañados pueden liberar dosis que llegan a ser tóxicas. Además de los implantes biodegradables, existen las bombas de infusión. Estos implantes en forma de disco contienen un fármaco líquido que se libera de manera programada por medio

de un dispositivo electrónico y se recarga mediante una inyección percutánea. En veterinaria se han implantado factores hormonales de crecimiento a bueyes y carneros castrados [38].

II.3.2 Administración intramamaria

La administración intramamaria se utiliza principalmente para el control de la mastitis. Consiste en insertar una cánula en el canal del pezón, lo cual provoca inflamación en la capa de creatinina de la ubre causando en ocasiones severos daños en los cuartos, por lo tanto, la administración debe llevarse a cabo por un profesional de la salud [11, 38].

Las principales ventajas de la vía intramamaria sobre la ruta parenteral son el contacto directo del fármaco con el sitio de infección y permitir el uso de una dosis mayor. Sin embargo, su mayor desventaja consiste en que la supuración puede impedir la difusión del fármaco desde el pezón hacia la glándula mamaria. De presentarse el caso anterior es preferible usar otra vía de administración [11].

En la formulación de productos para administración intramamaria deben considerarse el efecto del pH sobre el fármaco y su solubilidad en las fracciones acuosa y lipídica, así como el grado de unión a proteínas e interacción con otros componentes de la leche. Además, debe mantenerse un estricto control sobre la viscosidad del medicamento, puesto que si es baja, provoca fugas a través del canal del pezón [38].

El tratamiento de una mastitis clínica por vía intramamaria debe dar una respuesta en los primeros cinco a siete días del

tratamiento [11]. Es importante formular el producto de tal forma que se alcance una concentración terapéutica por un periodo prolongado y que, al mismo tiempo, sea eliminado completamente del sistema en un periodo de tiempo razonable para reincorporar al bovino a la cadena de producción [11].

II.3.3 Suspensiones farmacéuticas

Para la vía de administración intramamaria pueden formularse soluciones y suspensiones. Una solución es un sistema homogéneo donde los solutos se encuentran distribuidos de manera uniforme en el vehículo. En cambio, una suspensión es un sistema disperso compuesto por dos fases, una fase dispersa sólida que se compone del principio activo, y una fase dispersante líquida, generalmente acuosa [36]. Este tipo de productos debe cumplir con las siguientes características:

- 1) Mantenerse homogéneo el tiempo que transcurre entre la agitación del envase y la administración
- 2) El sedimento formado se debe resuspender fácilmente con agitación moderada
- 3) La viscosidad no debe ser tan elevada como para dificultar la administración, ni tan baja que permita la sedimentación

La formulación de un producto farmacéutico en forma de suspensión se utiliza principalmente cuando el fármaco es insoluble o inestable en medio acuoso [37, 39].

Según el comportamiento de las fuerzas de atracción y repulsión de partículas en la fase dispersa, las suspensiones

pueden clasificarse en dos grupos: floculadas y defloculadas. En un sistema floculado las partículas forman agregados provocando sedimentación rápida fácil de resuspender. En contraste, un sistema defloculado contiene partículas separadas con velocidad de sedimentación lenta; el mayor problema de este sistema es la formación de un sedimento compacto difícil de resuspender **denominado "cake"** [40].

Una suspensión ideal consiste en un sistema parcialmente floculado fácil de resuspender y con suficiente viscosidad para controlar la velocidad de sedimentación [39, 40]. Una viscosidad adecuada es baja en agitación y alta durante el reposo, permitiendo así fácil resuspensión al dosificar y baja sedimentación durante el almacenamiento. Este comportamiento es característico de gomas y polímeros plásticos y pseudoplásticos, tal como la goma xantana, quitosán, metilcelulosa y carboximetilcelulosa [39, 41].

Para disminuir la velocidad de sedimentación se puede optar por las siguientes alternativas: reducir el tamaño de partícula ($<20\mu\text{m}$), aumentar la viscosidad ($>100\text{ cP}$), controlar el potencial zeta (cerca de cero), igualar la densidad entre la fase dispersa y la fase dispersante, agregar polímeros hidrofílicos y agentes humectantes que actúen como agentes estabilizantes, por ejemplo, span 20, polisorbato 80 y macrogol 15 [37, 39, 40].

Siguiendo la ley de Stokes, la cual indica la relación entre la velocidad de sedimentación, tamaño de partícula, densidad de

las fases dispersa, fase dispersante, y viscosidad; a menor tamaño de partícula la velocidad de sedimentación disminuye. En caso de tratarse de una suspensión parenteral se busca un tamaño menor a 25 micrómetros, de lo contrario, se corre el riesgo de tapar la aguja hipodérmica durante la administración [40].

La reducción de tamaño de partícula se usa no sólo para disminuir la velocidad de sedimentación, sino también para incrementar la velocidad de disolución mediante el aumento de área superficial y con ello mejorar la biodisponibilidad [40]. Sin embargo, al disminuir el tamaño de partícula, también aumenta la inestabilidad del sistema por el incremento de energía libre, facilitando el proceso de cristalización. Este efecto puede contrarrestarse por la inclusión de tensoactivos o coloides poliméricos que se adsorban en la superficie de las partículas de fármaco, evitando el crecimiento de los cristales. La temperatura toma un papel menos importante, sin embargo, deben evitarse cambios mayores a 20°C durante el almacenamiento, así como exposición a temperaturas extremas [39].

Otro factor a considerar durante el desarrollo de una suspensión es la forma polimórfica del principio activo. Los solutos más solubles suelen ser metaestables y tienden a transformarse en su forma cristalina menos soluble pero más estable, lo que contribuye a la formación de cristales [40]. En la Tabla 3 se muestran ejemplos de excipientes usados en la fabricación de suspensiones.

Tabla 3. Ejemplo de excipientes en la formulación de una suspensión.

Excipiente	Ejemplos
Principio Activo	Clorhidrato de enrofloxacin
Vehículo	Agua Sorbitol Glicerina
Agente suspensor	Carbonato de calcio Celulosa Fosfato de calcio dibásico Goma Xantana
Surfactantes	Polisorbato Span Tween
Ajustadores de pH	Ácido acético Citrato de sodio Fosfato de potasio
Cosolventes	Propilenglicol Butilenglicol
Antioxidantes	Ácido ascórbico Tocoferol

Fuente: Alok K. Kulshreshtha, Onkar N. Singh. Pharmaceutical suspensions from formulation development to manufacturing, Springer 2010

En lo que respecta a la fabricación, primero debe controlarse el tamaño de partícula de la fase dispersa para asegurar una biodisponibilidad y velocidad de sedimentación adecuadas. La disminución del tamaño de partícula se logra triturando el polvo con equipos como el molino de corte, molino de bolas, trituradora de rodillos, trituradora de martillo, trituradora de agujas o un pulverizador de aire de lecho fluidizado [42]. La variable más importante en este proceso es la velocidad de rotación, a mayor velocidad se produce menor tamaño de partícula. Sin embargo, si la velocidad es demasiado elevada puede producirse un efecto de centrifugación que

entorpece el proceso de reducción de tamaño. A pequeña escala, puede hacerse uso de un mortero y triturar la sustancia que se quiera suspender [37]. Posterior a la trituración, se tamiza el polvo obtenido para separar las partículas más grandes y pequeñas, obteniendo así un tamaño de partícula homogéneo.

Para mezclar los excipientes de la formulación con el vehículo se utilizan principalmente tres tipos de agitadores: paleta, propela y turbina. En el caso de las suspensiones se prefiere el uso de agitadores de turbina, los cuales generan un flujo axial que levanta los sólidos y evita que se depositen en el fondo del tanque [43].

La homogeneización es una operación unitaria que consiste en la disminución del tamaño de grumos formados durante la fabricación y partículas de mayor tamaño, con el fin de obtener un tamaño de partícula homogéneo en toda la suspensión y contribuir a la estabilidad física [44]. Entre las variables más importantes a considerar durante la homogeneización son el número de ciclos, mayor número de ciclos no implica mayor reducción del tamaño. La cantidad de sólidos es importante para la eficiencia del proceso, ya que a mayor concentración de sólido las partículas pueden retardar el proceso y dificulta el paso de estas por las espas. Por último, se debe considerar la presión con la que se trabaja en el equipo ya que está ligada con la fuerza de cavitación [45].

Los homogeneizadores pueden ser de dos tipos: homogeneizador de alta presión y homogeneizador ultrasónico.

El mecanismo del primero consiste en hacer pasar el líquido por una válvula a presiones elevadas, aproximadamente 2000 bar(g). Para este tipo de equipos es recomendable utilizar partículas suaves como glóbulos de grasa ya que materiales duros y abrasivos provoca un desgaste que disminuye la vida media del equipo. En el homogeneizador ultrasónico el mecanismo se basa en la cavitación [45].

II.4. Calidad por diseño

En farmacia, la calidad **es el “estado idóneo de un fármaco o medicamento que indica el cumplimiento de las especificaciones de identidad, pureza y potencia que garanticen seguridad y eficacia durante su uso”** [46], es decir, asegurar que cumpla con su función terapéutica y no represente un riesgo para la salud.

La calidad por diseño (*Quality by Design, QbD*) se define **como “un enfoque sistemático para el desarrollo farmacéutico que comienza con objetivos predefinidos y hace hincapié en la comprensión del producto, procesos y control de procesos; basado en conocimientos científicos sólidos y la gestión de riesgos de calidad”** [47]. En otras palabras, la calidad por diseño es una herramienta que consiste en definir las características físicas, químicas y biológicas de los medicamentos teniendo siempre presente las necesidades del paciente y el desempeño del producto. Con base en estas especificaciones se eligen los materiales, proceso de fabricación y métodos de análisis adecuados dando prioridad a aquellos que tengan mayor impacto en la seguridad y eficacia.

Entre las ventajas que figuran al usar QbD en lugar de un enfoque tradicional o empírico se encuentran [47]:

- 1) Análisis de variables simultáneo durante el desarrollo, lo que permite ahorrar no sólo costos sino también tiempo y aportar conocimiento sobre interacciones.

2) Diseño de un proceso de fabricación robusto con un margen de tolerancia más amplio en cuanto al cambio en los materiales, procesos y equipos, sin que esto implique un impacto negativo en la calidad del producto.

3) Control de los procesos en tiempo real dando la oportunidad de realizar modificaciones en el proceso en vez de un reproceso o rechazo de producto, ahorrando recursos, además de una liberación más rápida.

4) Establecer especificaciones con base en el perfil del producto. Presentar a las agencias regulatorias especificaciones de calidad menos estrictas basadas en hechos científicos y un correcto análisis de riesgos puede lograr un enfoque normativo más flexible, disminuyendo la ocurrencia de no conformidades.

5) Implementar análisis de riesgos en la solución de problemas con un enfoque basado en la prevención y mejora continua en lugar de la corrección.

Para explicar mejor su implementación se puede decir que el desarrollo de productos a través de QbD comienza definiendo las características deseadas en el producto por el consumidor [20]. Estas características pueden ser denominación distintiva, denominación genérica, fármaco y su equivalente, fórmula, forma farmacéutica, dosis, vía de administración, uso previsto, consideraciones de uso, datos de conservación y almacenamiento, advertencias, precauciones, fecha de caducidad, descripción del contenido [48, 49] y cualquier otra que se considere necesaria. En conjunto, todas estas

características se conocen como perfil del producto objetivo (*Target Product Profile*, TPP) [47].

Una vez definido el TPP se establecen las especificaciones de calidad que el producto debe cumplir para garantizar seguridad y eficacia. A estas especificaciones se les llama perfil de calidad del producto objetivo (*Quality Target Product Profile*, QTPP) y son de especial interés para las agencias regulatorias [20]. Las pruebas incluidas en el QTPP se pueden encontrar en documentos normativos como farmacopeas y su elección depende de las características del TPP, por ejemplo, fármaco, forma farmacéutica y vía de administración. En la mayoría de los productos se incluye pruebas de identidad, valoración, impurezas y uniformidad de contenido ; además se realizan otras pruebas que dependen de las características individuales del producto, por ejemplo, disolución, pruebas microbiológicas y tamaño de partícula, entre otros [46, 50].

Posteriormente se recopila toda la información existente de las características del fármaco y excipientes, variables presentes en el proceso de fabricación, propiedades del sistema contenedor-cierre, sistema de dosificación y del sistema biológico al cuál se aplicará el producto en desarrollo; tanto por experimentación propia, proveedores, artículos científicos y cualquier otra fuente confiable.

Con toda la información obtenida se realiza una valoración de riesgos para identificar y priorizar aquellas especificaciones del QTPP que tienen mayor impacto en la seguridad y eficacia

[20]. Estas especificaciones son denominadas atributos críticos de la calidad (*Critical Quality Attributes, CQA*) y dependen directamente de los materiales empleados tales como fármacos, excipientes y materiales de empaque; así como aquellas partes del proceso que presentan mayor variabilidad y, por ende, mayor impacto en la calidad del producto [47].

Una vez definidos los CQA se procede a identificar, por medio de una segunda valoración de riesgos, las propiedades de los fármacos, excipientes y materiales de empaque que afecten los CQA. Estas propiedades son llamadas atributos críticos de los materiales (*Critical Material Attribute, CMA*) y puede incluir proporción de excipientes en la formulación, compatibilidad, tamaño de partícula, solubilidad, pKa, flujo, humedad, solventes residuales, estabilidad y pureza, principalmente [20, 47].

Además de los CMA, se deben reconocer aquellas variables del proceso que supongan un efecto importante en la calidad del producto. Tales variables se denominan parámetros críticos del proceso (*Critical Process Parameter, CPP*) e incluyen orden de adición de excipientes, tiempo y velocidad de mezclado, fuerza de compresión y temperatura, entre otros [20, 47].

Después se utilizan herramientas que relacionen los CMA y CPP con los CQA, por ejemplo, un diseño de experimentos que mediante gráficos de contorno encuentre las condiciones requeridas para asegurar la calidad del medicamento. Al rango que se permite en las variables de entrada (CMA y CPP) para

asegurar las variables de salida (COA) se le denomina espacio de diseño (*Design Space*, DS) [47].

Una vez llegado a este punto, se establece una estrategia de control la cual es un conjunto de pruebas que se realiza a los CMA y CPP enfocadas a asegurar el desempeño de procesos y la calidad del producto. Dichas pruebas se aplican a excipientes, fármaco, materiales, producto terminado, instalaciones y equipos y puede incluir estudios de dureza, friabilidad, medición de pH, conductividad, carbono orgánico total, NIR y muchos otros [46, 47].

Las pruebas incluidas en la estrategia de control se pueden implementar durante todo el ciclo de vida del producto y es aquí donde puede aprovecharse la tecnología analítica de procesos (*Process Analytical Technology*, PAT) para sustituir ensayos realizados al producto final fuera de línea en un laboratorio de calidad, por ensayos realizados en tiempo real con el fin de tener un mayor control en la calidad del producto y acelerar el proceso de liberación del mismo [19].

II.4.1 Gestión de riesgos de calidad

Un riesgo se define como “la combinación de la probabilidad de que ocurra un daño y la severidad del mismo” [51]. En el sector farmacéutico las características a las que se da prioridad son la seguridad del paciente y eficacia del tratamiento. La gestión de riesgos de calidad se basa en identificar, analizar y comunicar todos aquellos factores presentes en la fabricación de medicamentos que puedan dañar

al consumidor y tomar las mejores decisiones para eliminar los riesgos o al menos reducirlos.

Es un hecho que la calidad debe mantenerse durante todo el ciclo de vida del producto, desde la recepción de insumos, pasando por la producción, análisis fisicoquímico, almacenamiento y distribución, hasta la administración del mismo. En todos estos procesos existen una gran cantidad de variables que pueden impactar en la calidad del medicamento, por lo que se deben identificar y mitigar aquellos que representen mayor daño y probabilidad de ocurrencia, así como menor detectabilidad. Es aquí donde entra en acción la gestión de riesgos de calidad.

Entre las ventajas de implementar una adecuada gestión de riesgos en el sector farmacéutico se encuentran [51]:

- 1) Identificar las capacidades del personal que puedan influir en la calidad del producto
- 2) Evaluar el impacto de cambios en instalaciones, equipos materiales y procesos
- 3) Diseñar productos de calidad y procesos con rendimiento consistente
- 4) Conocer las características de los materiales y procesos que sean fundamentales para asegurar la calidad del producto
- 5) Facilitar la implementación de nuevas tecnologías y mejora continua de productos y procesos

Sin embargo, la falta de conocimiento y comunicación por parte de la industria y las agencias regulatorias en cuanto a

cuándo y cómo utilizar la gestión de riesgos, dificulta su implementación efectiva y consistente en la toma de decisiones.

El proceso de gestión de riesgos de calidad (*quality risk management*) comienza con la identificación de fuentes potenciales de riesgo (*risk identification*), determinar la probabilidad de que causen daño y de ser detectados (*risk analysis*), y la estimación de su gravedad (*risk evaluation*), acciones que en conjunto conforman la valoración de riesgos (*risk assessment*) [51]. Algunas herramientas son utilizadas para organizar la información (diagrama de flujo, diagrama de Ishikawa), otras para identificar riesgos (FTA, PHA), unas más para priorizarlos y monitorizar la efectividad del control de riesgos (AMEF, HACCP, HAZOP) [52]. Adicionalmente, se puede complementar con herramientas estadísticas como el diseño de experimentos (DoE), diagrama de Pareto y análisis de capacidad de procesos, proporcionando mayor información para tener una toma de decisiones más confiable [53].

Una vez concluida la valoración se procede a una etapa conocida como control de riesgos (*risk control*). En esta etapa se realizan acciones para disminuir la ocurrencia o daño de un riesgo (*risk reduction*) cuando éste rebasa el nivel establecido durante la valoración, o aceptarlo (*risk acceptance*) cuando no pueda ser completamente eliminado o ha sido reducido a un nivel aceptable. Si en esta etapa se realizan cambios en el producto, proceso de fabricación o de análisis se debe realizar

una nueva valoración de riesgos tomando en cuenta las modificaciones [51].

La información generada durante la evaluación y control de riesgos debe comunicarse (*risk communication*) a los responsables de la toma de decisiones en todo el proceso de gestión para llevar a cabo los cambios necesarios [51].

Dado que la gestión de riesgos es un proceso constante y no una herramienta de un solo uso, los resultados se deben analizar continuamente (*risk review*) para tomar en cuenta la nueva información y entrar en un estado de mejora continua [51].

La implementación de la gestión de riesgos de calidad a cada variable del sistema es una tarea extensa que requiere de experiencia, tiempo y recursos, de ahí la necesidad de priorizarlos y aplicar un análisis profundo solamente a las variables críticas en cuestión de seguridad y eficacia. El proceso de gestión de riesgos se resume en la Figura 5.

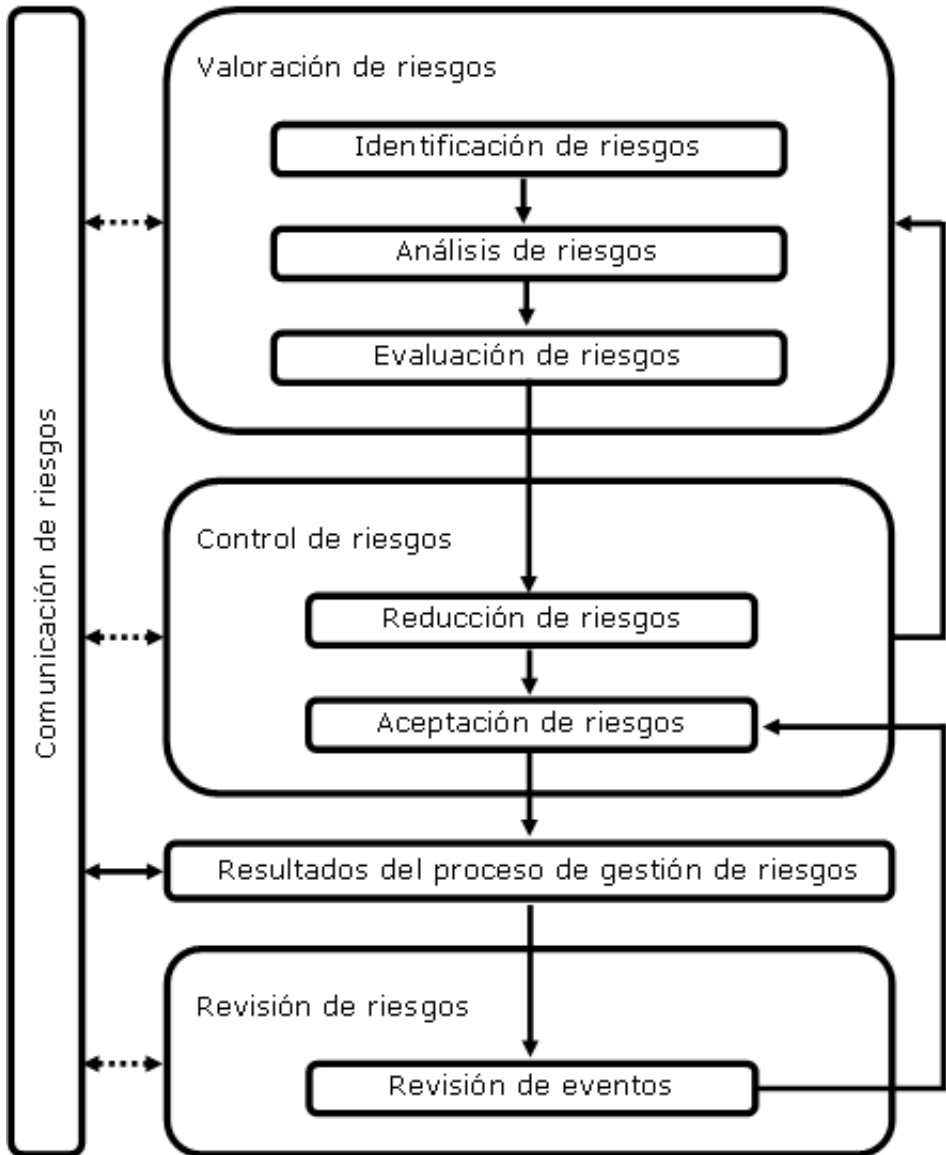


Figura 5. Proceso de gestión de riesgos. Fuente: ICH Q9 Quality Risk Management (2005)

II.5. Herramientas de gestión de riesgos



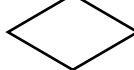
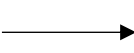
Con el fin de sistematizar los procesos de identificación, análisis y evaluación de riesgos se pueden utilizar herramientas gráficas y estadísticas que faciliten la toma de decisiones. En esta sección se aborda la forma de realizar y analizar el diagrama de flujo, diagrama de causa-efecto, matriz de riesgos y el análisis de modo de efectos y fallos (AMEF).

Cabe mencionar que estas herramientas se encuentran entre las más usadas, sin ser las únicas, y que un análisis no precisa de usar todas las herramientas simultáneamente para ser efectivo.

II.5.1 Diagrama de flujo

El diagrama de flujo es una forma de esquematizar la secuencia de eventos durante un proceso. Es útil para visualizar y secuenciar las etapas del proceso, las áreas involucradas y encontrar oportunidades de mejora [54]. Para llevarlo a cabo se siguen una serie de símbolos descritos en la Tabla 4 donde se incluyen inicio y fin de procesos, actividades y toma de decisiones, principalmente.

Tabla 4. Símbolos usados en un diagrama de flujo

Símbolo	Nombre	Función
	Inicio/Término	Rectángulo redondeado que simboliza el inicio o fin de un proceso
	Actividad	Rectángulo que representa una operación unitaria
	Decisión	Diamante que implica una decisión o ramificación en el proceso
	Línea de flujo	Flechas que indican la dirección y secuencia del proceso

Fuente: Juran, J.M., & Godfrey, A. B., Quality handbook. Fifth ed. 1999: McGraw-Hill

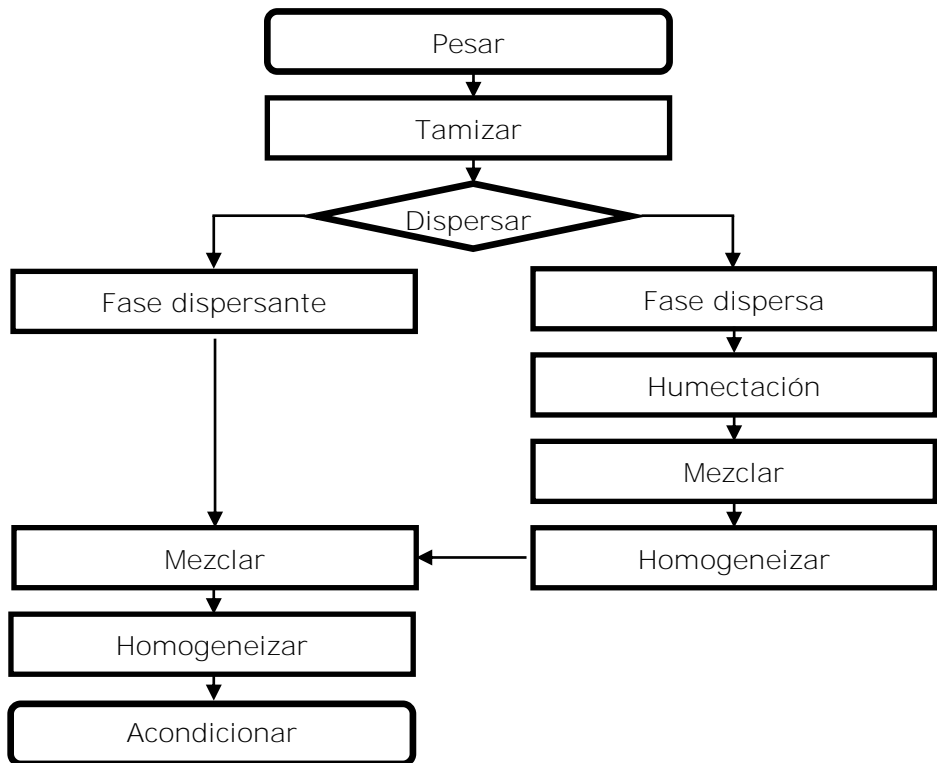


Figura 6. Diagrama de flujo del proceso de fabricación de una suspensión oral

En su elaboración se debe delimitar el proceso, es decir, dónde inicia y termina. Después se decide el nivel de detalle para entender el proceso. Una vez hecho esto, se determinan las actividades, variables del proceso y decisiones, en caso de ser necesarias [55]. La Figura 6 muestra un ejemplo de diagrama de flujo para la elaboración de una suspensión oral.

II.5.2 Diagrama causa-efecto

También conocido como diagrama de Ishikawa o diagrama de espina de pescado por su parecido al esqueleto de un pez, esta herramienta fue desarrollada por Kaoru Ishikawa en 1943 y se utiliza para encontrar de manera sistemática las posibles causas de un problema [54]. En el proceso de QbD se usa para organizar información e identificar más fácilmente los factores que tendrán impacto en la calidad.

El diagrama consiste en dibujar una flecha y escribir en la punta de esa flecha el problema a tratar. Sobre ella se dibujan **“espinas” las cuales representan categorías mayores y,** perpendicular a las espinas, se dibujan más flechas que indican cada una de las posibles causas del problema [56]. Aplicado a la identificación de riesgos, se colocan sobre las espinas las fuentes de variabilidad tales como formulación, materiales, procesos, sistemas, métodos de análisis, instalaciones, equipos, instrumentos y personal. Finalmente se colocan flechas paralelas a las espinas donde se desglosan los componentes de cada una de las categorías anteriores. El diagrama puede hacerse de forma general englobando todos los elementos o de manera

particular, haciendo un diagrama para cada categoría, según se necesite. En la figura 7, se muestra un ejemplo de cómo realizar el diagrama aplicado al desarrollo de una suspensión oral.

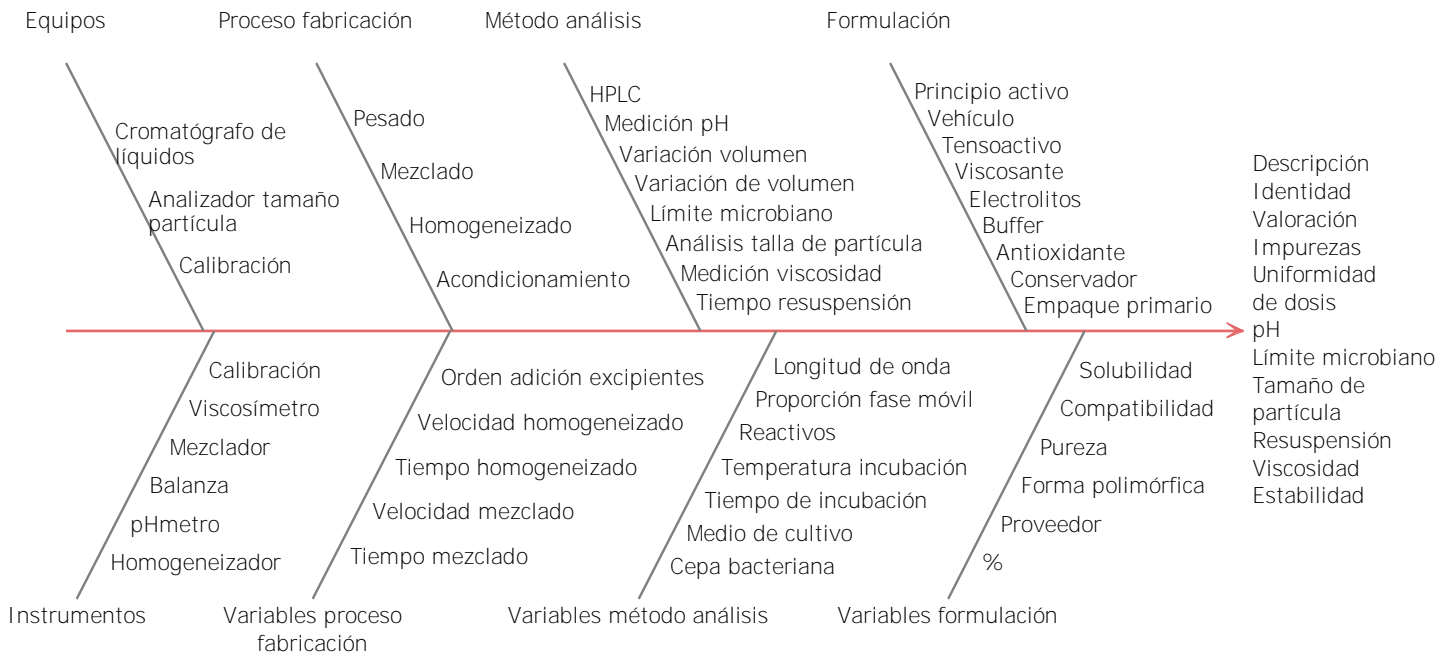


Figura 7. Diagrama de Ishikawa aplicado al desarrollo de una suspensión oral. Al final de la flecha principal se indican los atributos de calidad requerido.

II.5.3 Matriz de riesgos

La matriz de riesgos es una herramienta que permite priorizar riesgos al descomponer situaciones generales en partes específicas y evaluar cómo cada una contribuye al riesgo global. De esta manera se pueden encontrar las principales causas de no conformidades en el desarrollo de nuevos productos, transferencia de tecnologías e implementación de sistemas [57].

Para llevar a cabo este análisis se establece un criterio de severidad de daño y uno de probabilidad de ocurrencia para los posibles riesgos que puedan presentarse. Todos los componentes son analizados bajo el mismo criterio para ser comparados y poder asignarles un orden de prioridad [57]. La información puede presentarse de manera ordenada y sencilla mediante una matriz como se muestra en la Tabla 5.

Tabla 5. Matriz riesgos para la suspensión oral de la Figura 6.

Probabilidad \ Severidad	Baja (Fallo muy poco probable)	Media (Fallo ocurre con baja frecuencia)	Alta (Fallo ocurre regularmente)
Alta (Producto fuera de especificación)	*Sistemas críticos *Estabilidad química	*Métodos de análisis	*Estabilidad microbiológica
Media (Impacto intermedio en la calidad)	*Fallo de equipos e instrumentos	-	*Control de procesos
Baja (Producto dentro de especificación)	*Condiciones ambientales *Error de documentación	*Personal	-

Blanco: Riesgo Bajo, Gris: Riesgo intermedio, Negro: Riesgo

Alto.

En este análisis las principales causas de riesgo son la estabilidad microbiológica, métodos de análisis y control de procesos, por lo que estas variables son las que deben priorizarse para obtener un producto seguro y eficaz. La clasificación de cada riesgo depende de las condiciones reales de fabricación y análisis, por lo que una misma variable puede ser clasificada de modo distinto entre un proceso y otro.

II.5.4 Análisis modal de efectos y fallos

También conocido como FMEA por sus siglas en inglés (*Failure Mode Effects Analysis*), o simplemente por su acrónimo (AMEF), es un proceso sistemático que permite identificar fallos en el diseño de productos y procesos que tengan impacto en la seguridad y eficacia del medicamento, priorizando aquellos con mayor severidad y ocurrencia, así como menor detectabilidad [58].

En el desarrollo de un AMEF el equipo de trabajo decide la escala a utilizar, asignando un número a la severidad, otro a la probabilidad de ocurrencia y uno más a la capacidad de detección de daños para cada factor bajo estudio; en la Tabla 6 se muestra un ejemplo de cómo asignar la escala.

Al multiplicar los números utilizados en la severidad, ocurrencia y detección para cada factor se obtiene un número de prioridad de riesgos (*Risk Priority Number, RPN*), ver Tabla 7. Aquellos factores con mayor RPN tendrán mayor prioridad y se deben tomar acciones con el fin de disminuir su ocurrencia o mejorar la detección [58], actividades correspondientes a una

reducción de riesgos. Aquellos factores cuya severidad y ocurrencia no pueda ser disminuida y cuya detección no pueda aumentarse pueden ser aceptados (aceptación de riesgos), si el equipo de trabajo considera que el impacto de dicho riesgo es aceptable en la calidad del producto.

Los atributos y causas con mayor RPN serán clasificados como críticos por su importancia en la calidad, de ahí su nombre como *Critical Quality Attributes* (COA), *Critical Material Attributes* (CMA) y *Critical Parameter Process* (CPP).

Tabla 6. Puntaje de severidad, ocurrencia y detección.

Puntos	Severidad	Ocurrencia	Detección
10	Peligrosamente alto. Muerte o daño permanente	Muy alta $Cpk < 0.33$ o $< 1\sigma$	Indetectable. Sin controles
9	Extremadamente alto. Daño al consumidor	Muy alta $Cpk \sim 0.33$ o $\sim 1\sigma$	Muy remota. Producto se muestrea, inspecciona y libera según un plan de muestreo
8	Muy alta. Reacción adversa, no conformidad BPF	Alta $Cpk \sim 0.67$ o $\sim 2\sigma$	Remota. Producto es aceptado basado en que no hay defectos en una muestra
7	Alta. Produce unidades inutilizables y alto grado de insatisfacción del consumidor	Alta $Cpk \sim 0.83$ o $\sim 2.5\sigma$	Muy baja. Producto 100% inspeccionado manualmente en proceso
6	Moderada. Se presentan numerosas quejas y alto grado de insatisfacción del consumidor	Moderadamente alta $Cpk \sim 1.00$ o $\sim 3\sigma$	Baja. Producto 100% inspeccionado manualmente usando dispositivos a prueba de errores
5	Baja. Se presentan quejas aisladas	Moderada $Cpk \sim 1.17$ o $\sim 3.5\sigma$	Moderada. Control estadístico de proceso (SPC) usado en línea y producto final analizado fuera de línea
4	Muy baja. No relacionada con la forma de dosificar. Aceptada fácilmente por el cliente	Moderadamente baja $Cpk \sim 1.33$ o $\sim 4\sigma$	Moderadamente alta. SPC con reacción inmediata a condición fuera de especificación
3	Inferior. Perceptible pero poco significativo al cliente	Baja $Cpk \sim 1.67$ o $\sim 5\sigma$	Alta. SPC con $Cpk > 1.33$
2	Muy inferior. Fallo no evidente	Muy baja $Cpk \sim 2.00$ o $\sim 6\sigma$	Muy alta. Producto 100% inspeccionado automáticamente
1	Ninguna	Remota $Cpk > 2.00$ o $> 6\sigma$	Casi segura. Defecto evidente, producto 100% inspeccionado automáticamente

Fuente: Adaptado de ICH Quality Risk Management, Annex 1: Methods & Tools, 2006. Failure Mode Effect Analysis

Tabla 7. AMEF aplicado al desarrollo de una suspensión oral. El análisis se realiza sobre el mismo producto de la Figura 6.

Atributo de calidad	Modo de fallo	Efecto	Causa	Controles	S	O	D	RPN	Recomendación
Estabilidad química	Aparición de productos de degradación	Toxicidad	Interacción entre componentes	HPLC	9	1	9	81	Revisar formulación
			Condiciones de almacenamiento	HPLC	9	2	9	162	Monitorear condiciones de almacenamiento
		Reducción de potencia	Interacción entre componentes	HPLC	8	1	9	72	Revisar formulación
			Condiciones de almacenamiento	HPLC	8	2	9	144	Monitorear condiciones de almacenamiento
Viscosidad	Alta viscosidad	Dificulta administración	% viscosante % electrolitos	Prueba de viscosidad	7	1	9	63	Diluir Revisar formulación
	Baja viscosidad	Dificulta resuspender	% viscosante % electrolitos	Prueba de viscosidad	7	2	9	126	Aumentar cantidad de viscosante
Tamaño de partícula	Tamaño de partícula grande	Dificulta administración	Tiempo de homogeneizado Velocidad homogeneizado	Medición tamaño de partícula	7	1	9	63	Reproceso
		Disminuye biodisponibilidad			8	1	9	72	Reproceso
Aspecto	Color o apariencia desagradables	Falta de aceptación por parte del consumidor	Degradación % viscosante	Inspección producto terminado	6	1	7	42	Retirar producto

Clave: S = Severidad, O = Ocurrencia, D = Detección, RPN = Número de prioridad de riesgos

III. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

➤ Hipótesis

El uso de la calidad desde el diseño permite controlar los parámetros que tienen mayor impacto en la seguridad y eficacia de los productos farmacéuticos. Al utilizar este enfoque se pretende desarrollar una suspensión donde las situaciones de riesgo estén controladas y se optimicen la formulación y el proceso de fabricación.

➤ Objetivo general

a. Desarrollar una suspensión de clorhidrato de enrofloxacin para el tratamiento de mastitis en bovinos.

➤ Objetivos particulares

a. Establecer el perfil del producto objetivo y el perfil de calidad del producto objetivo.

b. Diseñar una formulación para la suspensión de clorhidrato de enrofloxacin

c. Desarrollar el proceso de elaboración de una suspensión intramamaria

d. Realizar el análisis físico, químico y biológico del producto

e. Llevar a cabo un análisis de riesgos del producto para encontrar los atributos críticos de calidad, parámetros críticos del proceso y atributos críticos de los materiales que deben ser controlados para asegurar la calidad, seguridad y eficacia del producto.

IV. MÉTODO EXPERIMENTAL

MATERIALES:

1. Acetonitrilo J.T Baker (99.90%)
2. Ácido acético glacial Fermont (99.8%)
3. Ácido clorhídrico J.T Baker (36.5-38.0%)
4. Agua inyectable PiSA
5. Clorhidrato de enrofloxacin de la FMVZ
6. Cloruro de metileno J.T. Baker (99.99%)
7. Goma xantana (95%)
8. Hidróxido de potasio J.T. Baker (98.0%)
9. Manitol COSMOPOLITA
10. Metanol Merck (99.8%)
11. Propilenglicol COSMOPOLITA
12. PVP K30 CEDROSA (96.6%)
13. Sorbitol Farmacia París (70%)

MÉTODOS

IV.1. Desarrollo de un producto farmacéutico siguiendo la metodología de calidad por diseño

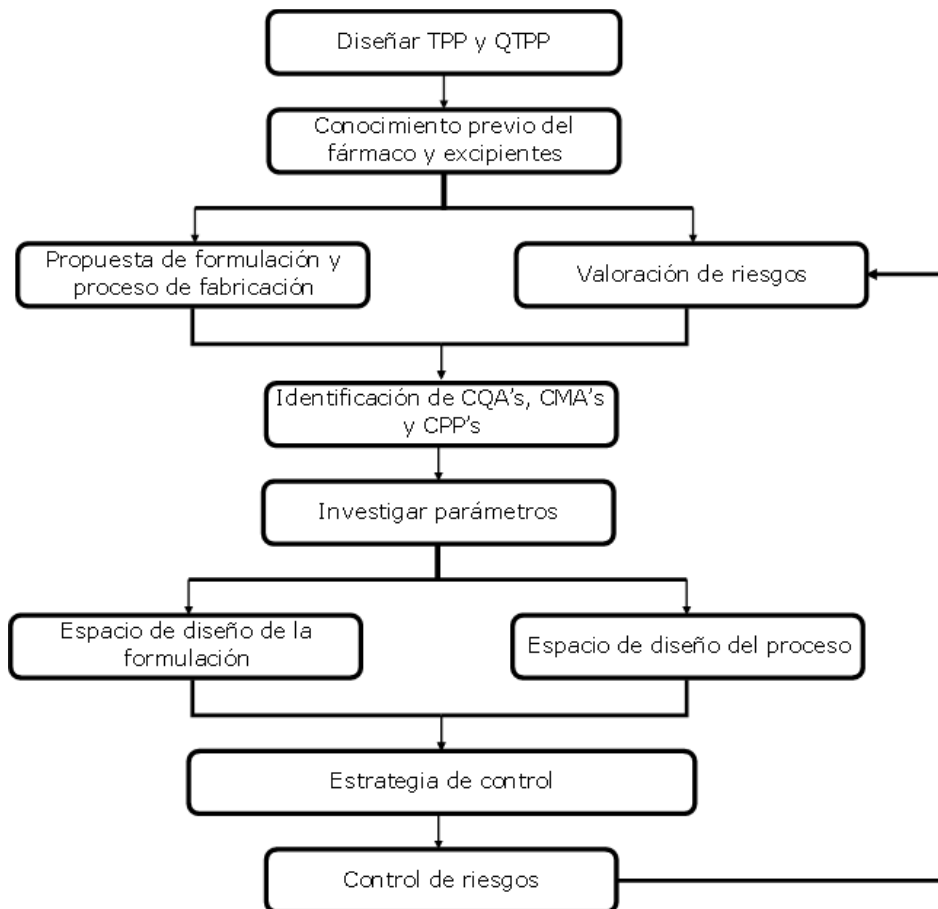


Figura 8. Proceso de calidad por diseño. Adaptado de ICH Quality Risk Management, Annex II: Potential Application, 2006.

IV.2. Preparación de la suspensión

Todos los polvos se tamizaron a través de una malla #270 antes de ser agregados a la suspensión. Para un lote de 250 mL se mezclaron 175 mL de sorbitol (70%) y 12.5 mL de

propilenglicol. Se dispersaron 3.75 g de clorhidrato de enrofloxacin y mezclaron con 12.5 g de PVP K30 y 25 g de manitol. Se homogeneizó 5 minutos a 10,000 rpm y se dispersó 1.25 g de goma xantana. Se llevó a volumen de 250mL con agua grado inyectable y se llevó a pH de 4.0 con solución de ácido acético 0.5N. Finalmente se homogeneizó una vez más por 5 minutos a 10,000 rpm. El producto se transfirió a un frasco ámbar de capacidad suficiente. El proceso se realizó de acuerdo al PNO del Anexo III.

IV.3. Valoración

Se construyó una curva de calibración a partir de una solución *stock* 0.0120 mg/mL de clorhidrato de enrofloxacin, se hicieron diluciones 1:2, 4:5, 1:10, 1:100 y se midió la absorbancia en el espectrofotómetro UV Specord 210 Plus a una longitud de onda de 274 nm utilizando una celda de cuarzo de 1cm. Como blanco se utilizó agua destilada (Figura 9).

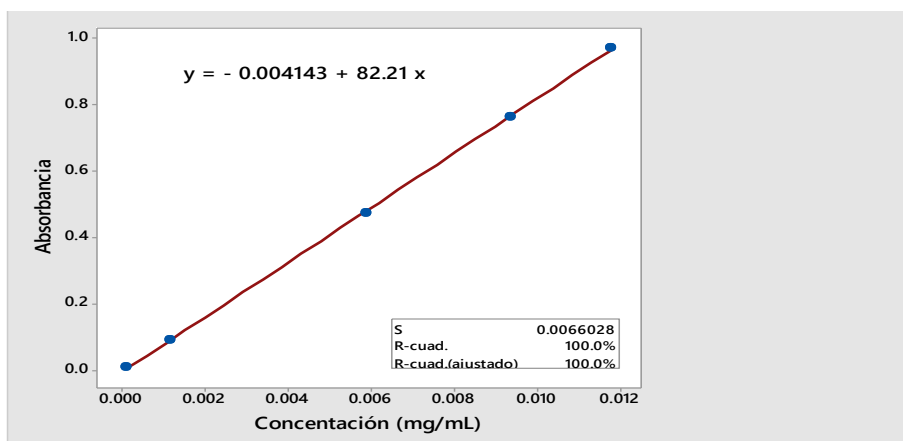


Figura 9. Gráfico de regresión lineal para el método de valoración de clorhidrato de enrofloxacin

La solución de referencia se preparó pesando 15 mg de clorhidrato de enrofloxacin que se transfirieron a un matraz volumétrico de 50 mL, se aforó con agua destilada. Se tomó una alícuota de 1.0 mL y transfirió a un matraz volumétrico de 50 mL, aforando nuevamente con agua destilada.

En la preparación de la muestra se resuspendió el producto y se tomó una alícuota de 1.0 mL, se transfirió a un matraz volumétrico de 50 mL y aforo con agua destilada. La operación se repitió con la suspensión diluida. Se pesaron 5 mg de goma xantana y se dispersaron en una pequeña cantidad de agua destilada a no más de 40°C. Se dejó enfriar y se transfirió a un matraz volumétrico de 50 mL, se aforó con agua destilada y se tomó una alícuota de 1.0 mL que se transfirió a un matraz volumétrico de 50 mL.

Se prosiguió a determinar la absorbencia de la preparación de muestra y la preparación de goma xantana a una longitud de onda de 274 nm utilizando una celda de 1cm, usando agua destilada como blanco. Debido a que la goma xantana presenta ligera absorción a 274 nm, la absorbencia del clorhidrato enrofloxacin se obtiene de la siguiente manera:

Abs suspensión – Abs goma xantana = Abs clorhidrato de enrofloxacin

Calcular la cantidad de clorhidrato de enrofloxacin por medio de la siguiente fórmula:

$$X = \frac{(A_m - A_x) + 0.004143}{82.21} * F$$

Donde:

X = Concentración de clorhidrato de enrofloxacin

A_m = Absorbencia de la muestra

A_x = Absorbencia de la goma xantana

F = Factor de dilución (2500)

Con solución de referencia, se utiliza el siguiente algoritmo:

$$X = C_{\text{Ref}} \frac{(A_m - A_x)}{(A_{\text{Ref}})} * F$$

Donde:

X = Concentración de clorhidrato de enrofloxacin

A_m = Absorbencia de la muestra

A_x = Absorbencia de la goma xantana

F = Factor de dilución (2500)

C_{Ref} = Concentración de la sustancia de referencia

A_{Ref} = Absorbencia de la solución de referencia

IV.4. Cromatografía de capa delgada

La fase móvil se preparó mezclando metanol, acetonitrilo, ácido acético 5N y diclorometano en proporciones 30: 10: 50: 10. Posteriormente se preparó la solución estándar pesando 0.5 g de enrofloxacin clorhidrato, dispersando en 10 mL de metanol y diluir 1: 10 con agua destilada. Además, se preparó la solución estándar en medio ácido pesando 0.5 g de enrofloxacin clorhidrato dispersándolo en 10 mL de HCl 1N, así como una solución estándar en medio alcalino pesando 0.5 g de

enrofloxacin clorhidrato y dispersando en 10 mL de KOH 1N. Se almacenó durante 7 días antes de la medición. En la preparación de la muestra se realizó una dilución 1:10 del producto en agua destilada.

En el desarrollo de la prueba se aplicó una gota de cada solución bajo análisis sobre una placa de sílica-gel a 2 cm de la base, separadas entre ellas por 1 cm. La placa se colocó en una celda de vidrio con fase móvil. Después se esperó una hora a que la fase móvil cubriera por completo la placa, se retiró del contenedor y se secó a temperatura ambiente. Finalmente se observó bajo luz ultravioleta a 254 nm para localizar los puntos y registrar su R_f .

IV.5. Medición de pH

Se calibró el pHmetro Hanna HI2221 con soluciones de pH 4.01, 7.01 y 10.01 y se sumergió el electrodo de calomel en la muestra. Se registró la medición de pH a una temperatura de 20°C.

IV.6. Medición de viscosidad

En el reómetro rotativo RheolabQC Anton Paar se seleccionó la aguja de doble espacio anular (*double gap*) y se colocó en el cilindro externo. Se agregó 1 mL de muestra en el cilindro concéntrico y se enroscó en el reómetro. En el software *RheoCompass™* se definió temperatura, velocidad de corte y número de mediciones. Finalmente se hizo la medición de la viscosidad de la muestra.

IV.7. Potencial zeta

Se resuspendió la muestra y se colocaron 10 mL sobre el electrodo invertido del medidor de potencial zeta Dispersion Technology DT-300. En el software *Dispersion Technology Zeta Probe 300* se configuró el porcentaje de sólidos, pH, densidad de la fase dispersa y del vehículo, temperatura y número de mediciones. Finalmente se midió el potencial zeta de la muestra.

IV.8. Tamaño de partícula

En la celda del analizador de talla de partícula Lasser Scattering Particle Size Distribution Analyzer LA-950V2 se colocó una muestra diluida, se introdujo el agitador, la celda se colocó en el analizador y se encendió la agitación; se abrió el software y se corrió la muestra. Las muestras se diluyeron hasta tres veces dependiendo de la interferencia que se observó de la viscosidad con la agitación.

IV.9. Tratamiento intramamario

El tratamiento se aplicó a 33 vacas en lactación que presentaron síntomas de mastitis clínica. A los bovinos se les aplicó una dosis de 300mg en 20 mL por glándula afectada por tres días cada 24 horas. La prueba se realizó en un establo ubicado en la ciudad de Aguascalientes, utilizando ganado Holstein Friesian, con un promedio de producción de 31 litros por día.

V. RESULTADOS Y ANÁLISIS DE RESULTADOS

El desarrollo de productos mediante un enfoque de calidad por diseño (QbD) comienza definiendo las características deseadas en el producto por parte del consumidor, las cuales generalmente se incluyen en el empaque o marbete. Estas características se engloban dentro del perfil del producto objetivo (TPP).

V.1. Perfil del producto objetivo

El TPP (Tabla 8) se realizó conforme al borrador de la guía ICH para el desarrollo del perfil de un producto [49], la NOM-012-ZOO-1993 “Especificaciones para la regulación de productos químicos, farmacéuticos, biológicos y alimenticios para uso en animales o consumo por éstos” [48] y la NOM-072-SSA1-2012 “Etiquetado de medicamentos y de remedios herbolarios”.

Tabla 8. Perfil de Producto Objetivo para la suspensión de clorhidrato de enrofloxacin

Atributo	Objetivo	Justificación
Denominación distintiva	Enclorhid	Nombre atractivo para el consumidor
Denominación genérica	Clorhidrato de enrofloxacin	Nombre del principio activo
Forma farmacéutica	Suspensión	Principio activo insoluble
Concentración	Enrofloxacin clorhidrato equivalente a Enrofloxacin 1.5%	Esta concentración rebasa la MIC para los principales patógenos causantes de mastitis

V. RESULTADOS Y ANÁLISIS DE RESULTADOS

Atributo	Objetivo	Justificación
Contenido	Frasco con 250 mL	Tratamiento completo para dos cuartos infectados
Vía de administración	Intramamaria	Administración directa en el sitio de infección
Indicaciones	Agítese antes de usarse. Administrar con jeringa y cánula.	Homogeneizar el producto para su correcta administración
Uso	Bovinos. Para el tratamiento y control de la mastitis. Exclusivo para uso veterinario	Especie y enfermedad a la cual está destinado el producto
Clasificación	Antibiótico de amplio espectro	Clasificación de principio activo
Farmacocinética [59]	$C_{MAX} = 10.2 \mu\text{g/mL}$ $T_{MAX} = 3.4 \text{ h}$ $t_{1/2ab} = 0.5 \text{ h}$ $t_{1/2\beta} = 2.8 \text{ h}$ $AUMCt = 42.5 \mu\text{g/mL} \cdot \text{h}$ $MRT = 6.8 \text{ h}$	Comportamiento del fármaco
Advertencias (Humano) [60]	Nocivo si se ingiere	Evitar daño al consumidor
	Puede provocar reacción alérgica en la piel	
	Puede causar alergia, asma o dificultad para respirar si se inhala	
Datos de conservación y almacenamiento	Consérvese el frasco bien cerrado a temperatura ambiente no mayor a 35°C en un lugar seco. Protéjase de la luz. No se congele ni refrigere.	Mantener la estabilidad del producto durante el almacenamiento y uso

V. RESULTADOS Y ANÁLISIS DE RESULTADOS

Atributo	Objetivo	Justificación
Leyendas de advertencia y precautorias [48]	ANTIBIÓTICO. El uso incorrecto de este producto puede causar resistencia bacteriana. Su venta requiere receta médica. Consulte al médico veterinario	Asegurar el uso adecuado del medicamento
Caducidad	1 año	Periodo de estabilidad
Razón social	Laboratorios DEFARMEX	Nombre del laboratorio fabricante

El uso de la sal clorhidrato, en lugar de enrofloxacin base e hidrato, se debe al incremento en la solubilidad de 0.66 mg/mL a 11.44 mg/mL. El aumento en la solubilidad permite mayor biodisponibilidad del principio activo y por ende un mejor efecto terapéutico. Sin embargo, la concentración requerida (15 mg/mL) es superior a la solubilidad, dando como resultado una suspensión. La dosis de clorhidrato de enrofloxacin propuesta es de 20 mL por cuarto infectado, es decir, 300 mg de principio activo. Con esta dosis es posible obtener una concentración en plasma 10 veces superior a la concentración mínima inhibitoria (MIC: 10 µg/mL) para los principales agentes patógenos causantes de mastitis durante aproximadamente 24 horas tanto en suero como en leche. La MIC para estos microorganismos se encuentran en la Tabla 9, la concentración de enrofloxacin en plasma y leche se encuentran en la Figura 10 y Figura 11, respectivamente.

V. RESULTADOS Y ANÁLISIS DE RESULTADOS

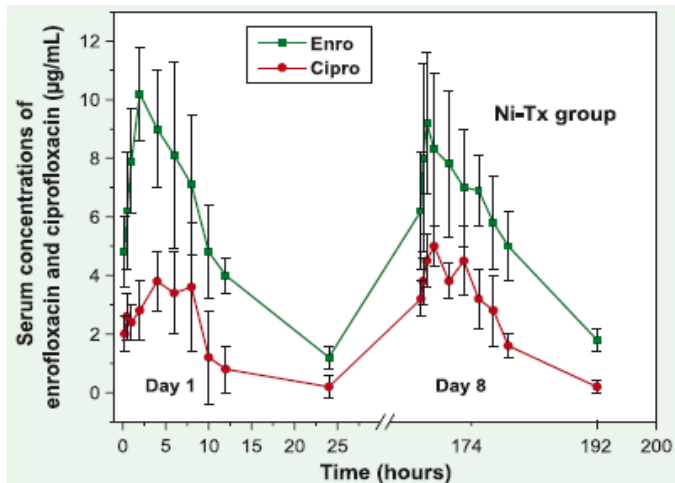


Figura 10. Concentración en plasma de enrofloxacin y ciprofloxacin después de una administración intramamaria de 300mg en vacas sanas cada 24 horas por 8 días [59].

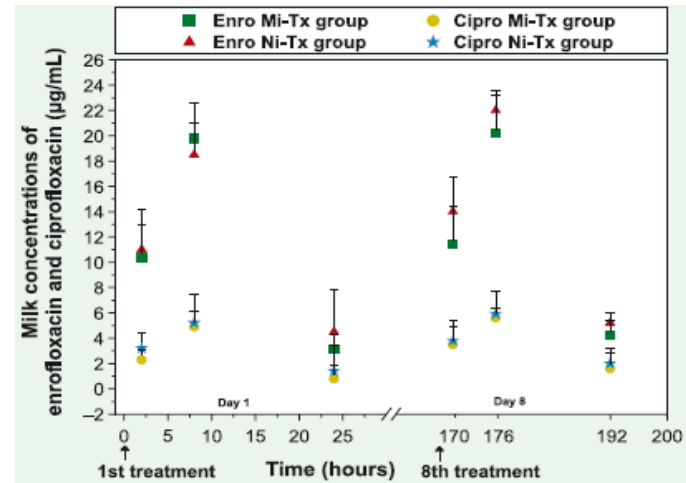


Figura 11. Concentración en leche de enrofloxacin y ciprofloxacin después de una administración intramamaria de 300mg en vacas sanas (Ni) y con mastitis por *S. aureus* (Mi) cada 24 horas por 8 días [59].

Un tratamiento completo consta de una dosis de 20 mL cada 12 horas por tres días, es decir, seis administraciones. El volumen requerido para ello son 120 mL, por lo que con la cantidad propuesta (250mL) se logran tratar hasta dos cuartos infectados. El régimen de dosificación permite

V. RESULTADOS Y ANÁLISIS DE RESULTADOS

mantener la concentración de enrofloxacin a diez veces superior a la MIC e inferior a niveles tóxicos durante todo el tratamiento.

Tabla 9. Concentración mínima inhibitoria de enrofloxacin para algunos microorganismos.

MIC (µg/mL)	Microorganismo
≥2.0	<i>Bordetella bronchiseptica</i> , <i>Campylobacter coli</i>
≥1.0	<i>P. aeruginosa</i> , <i>Streptococcus</i> spp., <i>Enterococcus</i> spp., <i>A. pyogenes</i> , <i>R. equi</i> , <i>S. equi</i> , <i>S. suis</i> , <i>S. zooepidemicus</i> , <i>M. hyorhinis</i> , <i>C. jejuni</i>
≥0.4	<i>Pseudomonas</i> spp., <i>Staphylococcus</i> spp, <i>M. synoviae</i> , <i>M. iowae</i>
≥0.2	<i>Proteus</i> spp. <i>E. coli</i> , <i>Staphylococcus hyicus</i> , <i>S. aureus</i> , <i>Chlamydia psittaci</i> , <i>M. hyopneumoniae</i> , <i>M. hyosynoviae</i> , <i>M. bovis</i> , <i>M. agalactiae</i>
≥0.1	<i>S. intermedius</i> , <i>S. aureus</i> , <i>E. coli</i> , <i>C. pseudotuberculosis</i> , <i>Salmonella</i> spp, <i>M. gallisepticum</i>
≥0.05	<i>Klebsiella</i> spp., <i>K. pneumoniae</i> , <i>E. coli</i> , <i>P. mirabilis</i> , <i>S. intermedius</i> , <i>E. rhusiopathiae</i> , <i>M. hyopneumoniae</i>
≥0.02	<i>P. multocida</i> , <i>P. haemolytica</i> , <i>S. dublin</i> , <i>S. typhimurium</i> , <i>A. pleuropneumoniae</i>
≥0.01	<i>A. pleuropneumoniae</i> , <i>A. suis</i> , <i>H. somnus</i> , <i>P. multocida</i>

Fuente: Enrofloxacin: una fluorquinolona de uso exclusivo en veterinaria. Parte I [27]

Un tratamiento completo consta de una dosis de 20 mL cada 12 horas por tres días, es decir, seis administraciones. El volumen requerido para ello son 120 mL, por lo que con la cantidad propuesta (250mL) se logran tratar hasta dos cuartos infectados. El régimen de dosificación permite mantener la concentración de enrofloxacin diez veces superior a la MIC e inferior a niveles tóxicos durante todo el tratamiento.

V. RESULTADOS Y ANÁLISIS DE RESULTADOS

La vía de administración utilizada es la intramamaria ya que el producto está diseñado para el tratamiento de la mastitis. Por medio de esta vía el principio activo se encuentra en contacto directo con el sitio de infección sin la necesidad de pasar por los procesos de absorción y distribución de otras rutas. La pobre absorción oral en rumiantes descarta el uso de esta vía y el bajo volumen de distribución dificulta el uso de otras rutas de administración.

La enrofloxacin es una molécula fotosensible [15], haciendo necesario el uso de un empaque primario resistente a la luz (frasco ámbar de vidrio). Además, al tratarse de una suspensión, una temperatura de almacenamiento alta propicia la descomposición del principio activo, en tanto que una temperatura baja facilita la cristalización.

El uso de este fármaco puede producir resistencia bacteriana, por lo que se recomienda su uso sólo bajo la supervisión de un médico veterinario que realice pruebas de susceptibilidad microbiana y que lleve un registro del tratamiento. En caso de ser posible, antes de utilizar una quinolona se debe hacer uso de un antibiótico de bajo espectro con el fin de evitar resistencia bacteriana.

Con base a la información del TPP se llevó a cabo el proyecto de marbete, el cual se muestra en el Anexo II.

V. RESULTADOS Y ANÁLISIS DE RESULTADOS

V.2. Perfil de calidad del producto objetivo

Después de la elaboración del TPP se realiza un perfil de calidad QTPP (Tabla 10) que establece las especificaciones necesarias para garantizar la seguridad y eficacia del producto. El QTPP se realiza tomando en consideración los puntos mencionados en la ICH Q6A “Especificaciones: Procedimientos de prueba y criterios de aceptación para nuevos fármacos y nuevos medicamentos – Sustancias químicas” [46].

Tabla 10. Perfil de Calidad del Producto Objetivo para la suspensión de clorhidrato de enrofloxacin

Atributo	Objetivo	Justificación
Descripción	Suspensión blanca, opaca, viscosa, libre de grumos. Puede presentar ligera sedimentación que resuspende al agitarse.	Cualquier variación en la apariencia puede ser signo de inestabilidad física, química o microbiológica.
Identidad	Confirmar que la sustancia incluida en el producto coincide con la de la etiqueta [36].	El responsable del efecto terapéutico es principio activo, por lo que un cambio en la identidad altera la seguridad y eficacia del producto.
Valoración	Confirmar que la cantidad incluida en el producto coincide con la etiqueta [36]. Debe incluir entre 95.0% y 105.0%.	El incremento en la cantidad de principio activo puede conducir a un efecto tóxico, mientras que el decremento lleva a la reducción de eficacia terapéutica y resistencia bacteriana.

V. RESULTADOS Y ANÁLISIS DE RESULTADOS

Atributo	Objetivo	Justificación
Impurezas	Garantizar la ausencia de sustancias generadas durante la fabricación o almacenamiento del medicamento, así como sustancias no deseadas agregadas durante la manufactura [36].	Una sustancia ajena al principio activo o excipientes es un indicativo de inestabilidad, incompatibilidad o no conformidad con las buenas prácticas de fabricación.
pH	Mantener estabilidad del principio activo. Intervalo entre 3.5 y 4.5	El aumento de pH lleva a un cambio de forma cristalina del principio activo, disminuyendo su solubilidad. Además, la disminución de pH resulta en una suspensión que provoca irritación en el sitio de administración.
Viscosidad	Mantener la homogeneidad del producto durante la aplicación y retenerlo en el sitio de administración. Intervalo 250 ± 50 cps a 20°C .	Un valor mayor da como resultado un producto demasiado viscoso para ser manipulado y administrado con facilidad. Valores menores aumentan la velocidad de sedimentación y permiten la salida del medicamento tras la administración a través del pezón.
Tamaño de partícula	Asegurar la estabilidad física del principio activo y su biodisponibilidad [40]. Intervalo de 1 a $20 \mu\text{m}$.	Mayor tamaño de partícula acelera la velocidad de sedimentación y disminuye la biodisponibilidad. Menor tamaño de partícula lleva a un potencial efecto tóxico y facilita la cristalización del principio activo [39].

V. RESULTADOS Y ANÁLISIS DE RESULTADOS

Atributo	Objetivo	Justificación
Potencial zeta	Evita la formación de un sedimento duro difícil de resuspender. Intervalo de 5 a 25 mV	En este intervalo se favorece la floculación, además, fuera del mismo se reduce el grosor de la capa de solvatación, permitiendo un mayor acercamiento entre partículas suspendidas, lo cual induce la formación del "cake" [61].

V.3. Propuesta de formulación

Debido a la falta de homogeneidad durante la aplicación, mala permanencia en el sitio de administración, aumento de tamaño de partícula, así como los cambios en la estabilidad física, química y microbiológica del producto, es necesario incluir excipientes que controlen estas características y aseguren la seguridad y eficacia del tratamiento. Las propiedades de cada excipiente se encuentran resumidas en el "Anexo I. Propiedades físicas, químicas y biológicas".

El presente trabajo se basó en la fórmula de la Tabla 11, la cual presentó baja permanencia en el sitio de aplicación, sedimentación rápida y exceso de formación de espuma durante la agitación. Estas propiedades dificultan la administración, haciendo necesario reformular el producto. Con el fin de corregir las características mencionadas, se eliminó el lutrol, se aumentó la cantidad de goma xantana y se agregaron manitol, sorbitol y PVP. La fórmula propuesta se encuentra en la Tabla 12.

V. RESULTADOS Y ANÁLISIS DE RESULTADOS

Tabla 11. Fórmula inicial

Excipiente	Proporción	Función
Clorhidrato de enrofloxacin	1.5 %	Principio activo
Goma xantana	0.25 %	Viscosante Agente suspensor Agente estabilizante
Lutrol	5.0 %	Humectante
Manitol	10.0 %	Incrementar densidad
Propilenglicol	5.0 %	Cosolvente
Ácido acético	Llevar a pH 4.0	Agente acidificante
Agua	cbp 250 mL	Vehículo

Tabla 12. Propuesta de formulación

Excipiente	Proporción	Función
Clorhidrato de enrofloxacin	1.5 %	Principio activo
Goma xantana	0.5 %	Viscosante Agente suspensor Agente estabilizante
PVP	5.0 %	Viscosante Agente suspensor Agente estabilizante
Manitol	10.0 %	Incrementar densidad
Propilenglicol	5.0 %	Cosolvente
Sorbitol 70 % w/v	70.0 %	Vehículo
Ácido acético	Llevar a pH 4.0	Agente acidificante
Agua	cbp 250 mL	Vehículo

El lutrol, que se encontraba en una cantidad excesiva, fue eliminado. Si bien, los tensoactivos se adsorben en la superficie

V. RESULTADOS Y ANÁLISIS DE RESULTADOS

de moléculas líofobas disminuyendo la energía libre del sistema, permitiendo así mayor área superficial y retardo en la cristalización, el uso de polímeros hidrofílicos como la goma xantana y la polivinilpirrolidona (PVP) forman una red alrededor de las partículas suspendidas, mejorando la humectación y evitando su aglomeración [40]. Este tipo de polímeros forman, además, suspensiones ligeramente floculadas, mejorando la estabilidad física [40, 61]. El aumento de viscosidad, aunado a las propiedades mucoadhesivas de la goma xantana, impide la salida del medicamento del sitio de administración [62].

Otro aspecto importante de la incorporación de goma xantana es su comportamiento pseudoplástico, en otras palabras, cuando se aplica una fuerza sobre la preparación, por ejemplo, durante la agitación previa a la administración, la viscosidad disminuye permitiendo una fácil resuspendibilidad y homogenización del producto. Cuando la agitación es suspendida, la viscosidad regresa a su estado inicial, retrasando la velocidad de sedimentación [40].

La inclusión de manitol y sorbitol incrementan la densidad de la fase dispersante, permitiendo igualarla con la fase dispersa, disminuyendo la velocidad de sedimentación tal como indica la ley de Stokes. Además, el uso de propilenglicol como cosolvente incrementa la solubilidad del principio activo.

Finalmente, el ácido acético es usado como agente acidificante ya que la enrofloxacin es estable a pH menor a 5 [63].

V.4. Propuesta de proceso de producción

Las operaciones unitarias involucradas en la fabricación de suspensiones farmacéuticas incluyen la dispersión del fármaco, mezclado con el resto de excipientes, homogenización, ajuste de pH y acondicionamiento [40]. El proceso propuesto se muestra en la Figura 12.

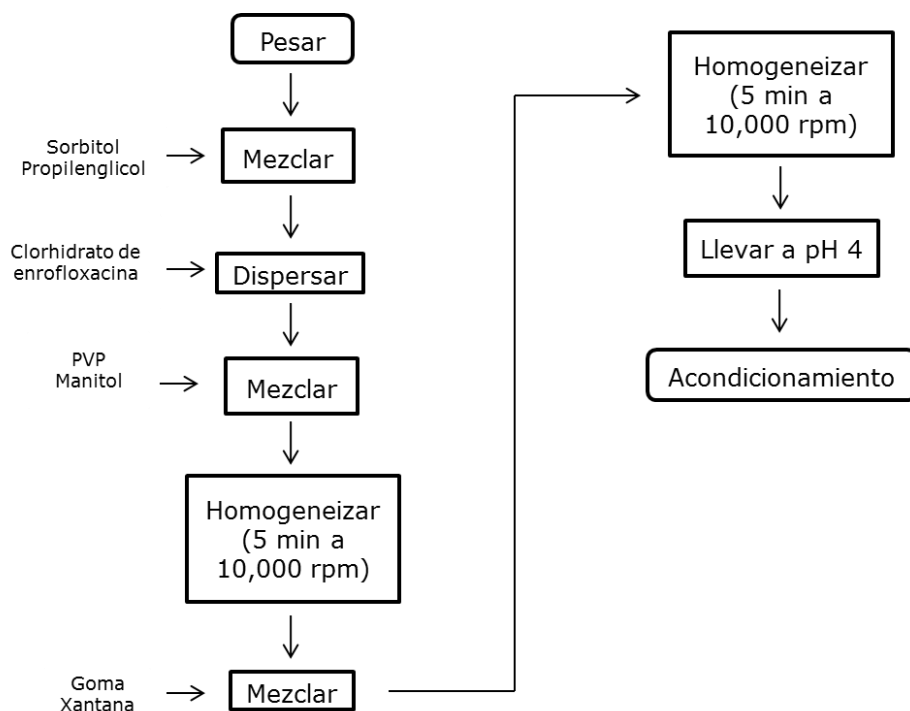


Figura 12. Proceso de fabricación de la suspensión

En cuanto a la importancia de la velocidad de adición se observó que agregar rápidamente los polímeros provoca aglomerados difíciles de dispersar, en especial de goma xantana, lo cual impacta directamente en la viscosidad de la suspensión.

V. RESULTADOS Y ANÁLISIS DE RESULTADOS

Durante la fabricación se realizan dos homogenizaciones, una después de agregar PVP y otra tras la adición de goma xantana. Se llegó a este proceso al observar que con una sola homogenización luego de incorporar todos los excipientes, permanecían aglomerados de polímero que afectan la apariencia, viscosidad e inyectabilidad del producto.

V.5. Valoración de riesgos

La identificación de atributos críticos de calidad permite asignar las prioridades a tratar durante el proceso de producción y evitar riesgos que repercutan en la calidad del medicamento. En el desarrollo de esta suspensión, las fuentes de menor riesgo son inyectabilidad y velocidad de sedimentación por lo que no serán objeto de análisis posterior (Tabla 13)

Tabla 13. Matriz de riesgos para la identificación de CQA.

Probabilidad Severidad	Baja (Fallo muy poco probable)	Media (Fallo ocurre con baja frecuencia)	Alta (Fallo ocurre regularmente)
Alta (Producto fuera de especificación)	3.5 > pH < 4.5 Potencial zeta (-25 a +25mV)	---	---
Media (Impacto intermedio en la calidad)	Inyectabilidad Velocidad de sedimentación	---	Tamaño de partícula (1µm - 20µm) Viscosidad (200cps - 300 cps)
Baja (Producto dentro de especificación)	---	---	---

Blanco: Riesgo Bajo, Gris: Riesgo intermedio, Negro: Riesgo Alto.

V. RESULTADOS Y ANÁLISIS DE RESULTADOS

En cambio, pH, potencial zeta, tamaño de partícula y viscosidad tienen mayor severidad y probabilidad de ocurrencia. Para estos cuatro atributos se procede a realizar diagramas de Ishikawa que permiten visualizar las posibles causas del problema. Las pruebas de identidad, valoración e impurezas no se consideran en el análisis de riesgos ya que son pruebas obligatorias por parte de las autoridades regulatorias [46].

Los diagramas de Ishikawa muestran las causas que se deben tomar en cuenta para evitar que ocurra un problema determinado, orientar la toma de decisiones para tener un control estricto durante todo el proceso de fabricación y con ello asegurar la calidad del producto. Para elaborarlos se siguió el **criterio de las 7 M's para los procesos productivos** las cuales son: materiales, mano de obra (personal), método, medición, equipo (*machine*), medio ambiente y gerencia (*management*). Los diagramas de Ishikawa de las Figuras 13, 14, 15 y 16 fueron elaborados por los sustentantes de esta tesis tomando en cuenta la opinión de un médico veterinario y revisados por el asesor del tema Dr. Jorge Esteban Miranda Calderón.

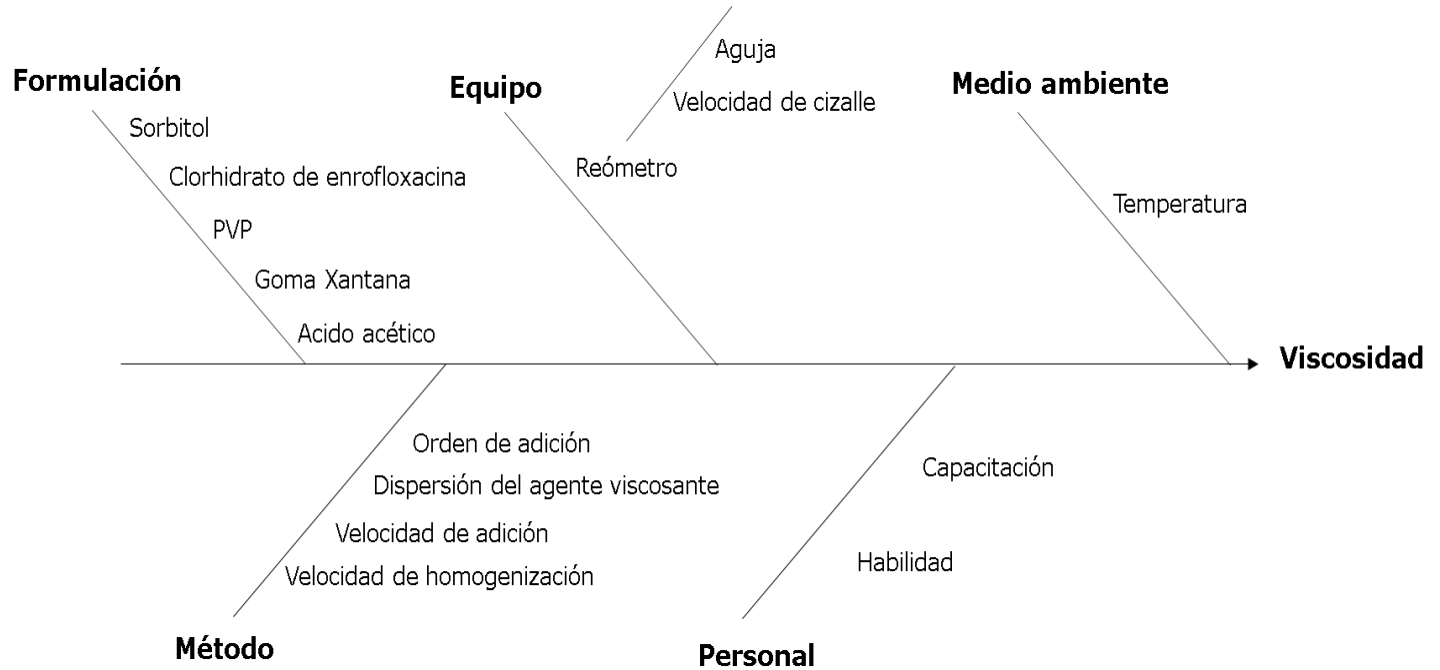


Figura 13. Diagrama de Ishikawa para viscosidad

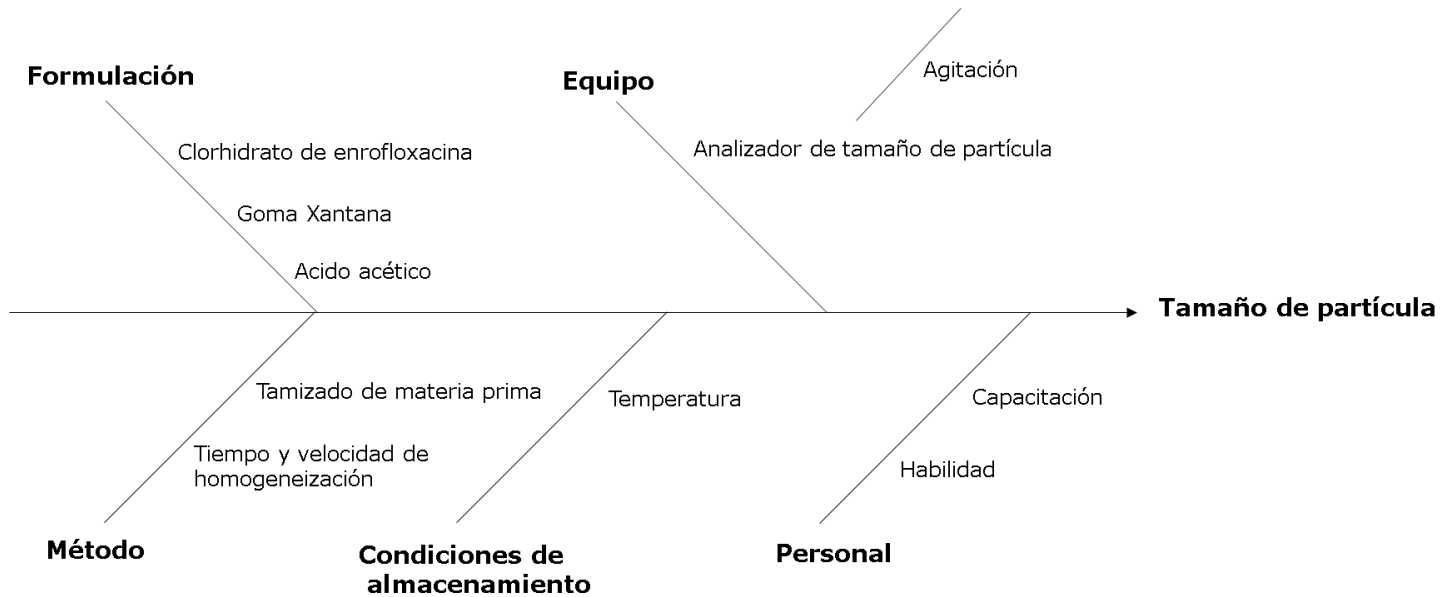


Figura 14. Diagrama de Ishikawa para tamaño de partícula

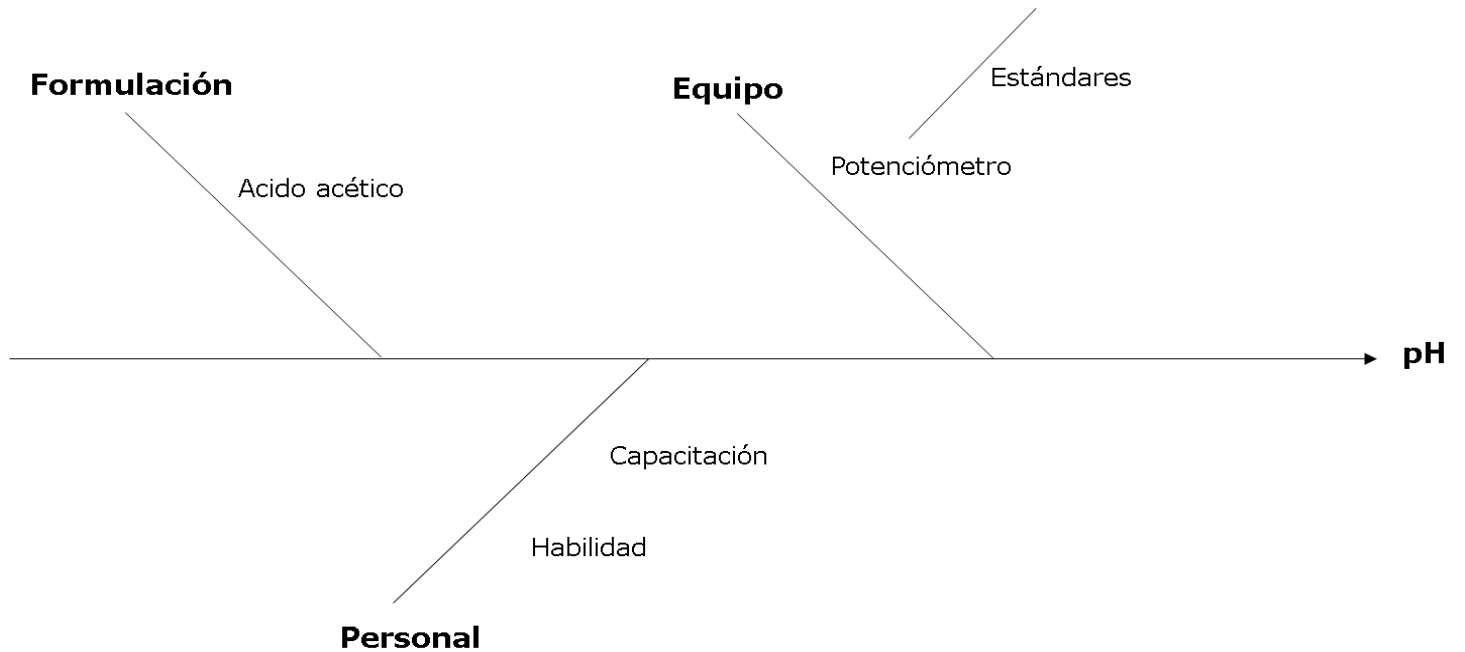


Figura 15. Diagrama de Ishikawa para pH

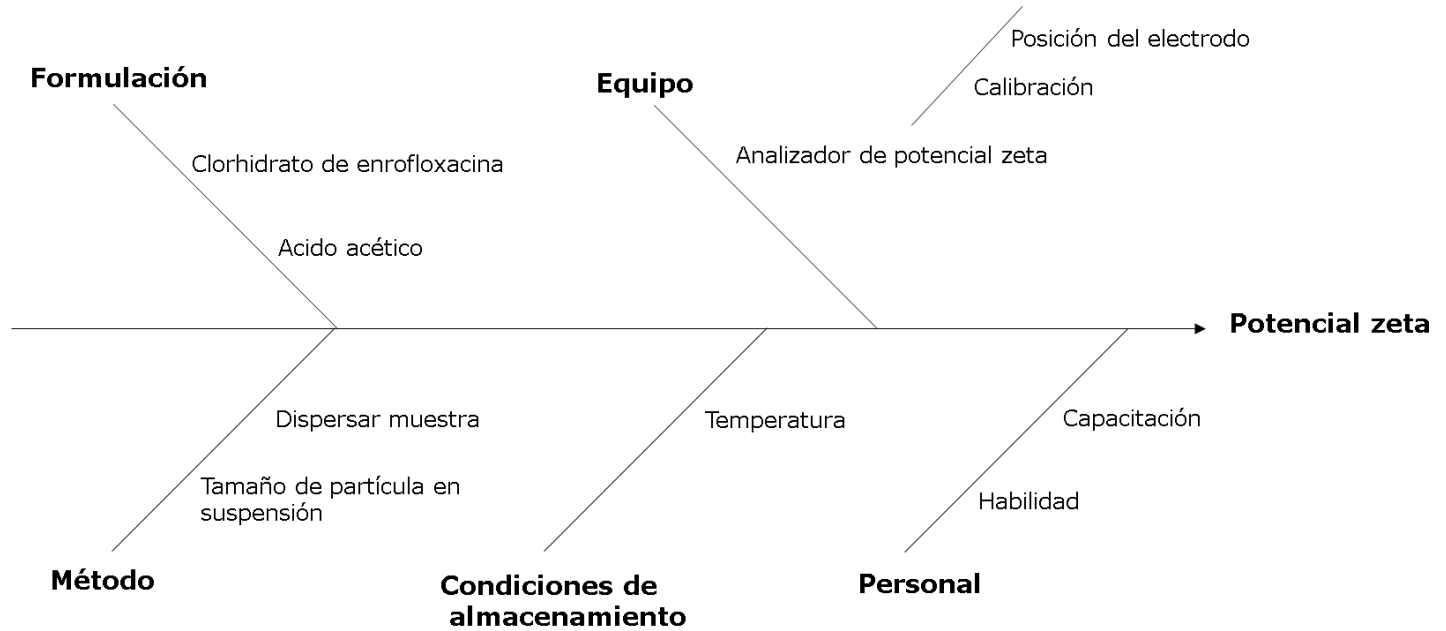


Figura 16. Diagrama de Ishikawa para potencial zeta

V. RESULTADOS Y ANÁLISIS DE RESULTADOS

Una vez obtenidas todas las posibles causas se procede a realizar un análisis de modo de fallo y efectos (AMEF) para determinar cuáles causas tienen mayor severidad, ocurrencia y detección. Aquellas que obtengan un número de prioridad de riesgos (RPN) mayor son las que deben ser tratadas como prioridad. El AMEF fue realizado por el mismo equipo de trabajo que elaboró los diagramas de Ishikawa.

Antes de realizar el AMEF se debe establecer una escala de severidad, ocurrencia y detección, de tal manera que se trabaje con la misma escala durante todo el proceso, además, se debe indicar a partir de qué valor de RPN comienza a considerarse crítica la causa a tratar. La escala utilizada se muestra en la Tabla 14.

En el AMEF de la Tabla 15, los atributos con número de prioridad de riesgos (RPN) mayor o igual a 40 serán considerados atributos críticos de la calidad (CQA). Además, **aquellas causas con $RPN \geq 40$ serán considerados como** parámetro crítico del proceso (CPP) o como atributo crítico de los materiales (CMA), según corresponda. Este número aumenta según la severidad, probabilidad de ocurrencia y capacidad de detección del riesgo asociado a cada CQA, CPP y CMA. Los atributos con tal RPN son viscosidad y tamaño de partícula, por lo que dichas características serán consideradas como CQA. Para viscosidad el CPP es el orden de adición, mientras que el CMA es incremento en el porcentaje de goma xantana. Para tamaño de **partícula los CMA's son tamaño de partícula disperso de la**

V. RESULTADOS Y ANÁLISIS DE RESULTADOS

materia prima y cristalización de las partículas en suspensión. Este análisis está representado en la Tabla 16. Con base en estos resultados se deben diseñar estrategias que eliminen, o al menos, minimicen el riesgo en futuras fabricaciones.

V. RESULTADOS Y ANÁLISIS DE RESULTADOS

Tabla 14. Puntaje de severidad, ocurrencia y detección usado en el AMEF

Puntos	Severidad	Ocurrencia	Detección
10	Peligrosamente alto. Muerte o daño permanente	10 o más lotes defectuosos	Indetectable. Sin controles
9	Extremadamente alto. Daño al consumidor	9 lotes defectuosos	Muy remota. Producto se muestrea, inspecciona y libera según un plan de muestreo
8	Muy alta. Reacción adversa, no conformidad BPF	8 lotes defectuosos	Remota. Producto es aceptado basado en que no hay defectos en una muestra
7	Alta. Produce unidades inutilizables y alto grado de insatisfacción del consumidor	7 lotes defectuosos	Muy baja. Producto 100% inspeccionado manualmente en proceso
6	Moderada. Se presentan numerosas quejas y alto grado de insatisfacción del consumidor	6 lotes defectuosos	Baja. Producto 100% inspeccionado manualmente usando dispositivos a prueba de errores
5	Baja. Se presentan quejas aisladas	5 lotes defectuosos	Moderada. Control estadístico de proceso (SPC) usado en línea y producto final analizado fuera de línea
4	Muy baja. No relacionada con la forma de dosificar. Aceptada fácilmente por el cliente	4 lotes defectuosos	Moderadamente alta. SPC con reacción inmediata a condición fuera de especificación
3	Inferior. Perceptible pero poco significativo al cliente	3 lotes defectuosos	Alta. SPC con $C_{pk} > 1.33$
2	Muy inferior. Fallo no evidente	2 lotes defectuosos	Muy alta. Producto 100% inspeccionado automáticamente
1	Ninguna	1 o ningún lote defectuoso	Casi segura. Defecto evidente, producto 100% inspeccionado automáticamente

V. RESULTADOS Y ANÁLISIS DE RESULTADOS

Tabla 15. Análisis de modo de efectos y fallos (AMEF)

Atributo de calidad	Modo de fallo	Efecto	Causa	Controles	S	O	D	RPN	Recomendación
Viscosidad	Viscosidad alta > 300 cps	Resuspendibilidad difícil	Incremento $\geq 10\%$ goma xantana	Medición de viscosidad	7	8	1	56	Seguimiento del PNO
			Incremento $\geq 10\%$ PVP		3	1	1	3	Seguimiento del PNO
			Incremento sorbitol $\geq 10\%$		6	1	1	6	Seguimiento del PNO
			Incremento enrofloxacina $\geq 10\%$		4	1	1	4	Seguimiento del PNO
			Cambio de una unidad de pH	Medición de pH	4	1	1	4	Llevar a pH 4.5
		Orden de adición de excipientes	Hoja de verificación	7	7	1	49	Seguimiento del PNO	
		Temperatura de almacenamiento $< 10^{\circ}\text{C}$	Monitoreo temperatura de almacenamiento	6	1	1	6	Revisar condiciones de almacenamiento	
		Difusión lenta	Incremento $\geq 10\%$ goma xantana	Medición de viscosidad	7	8	1	56	Seguimiento del PNO
			Incremento $\geq 10\%$ PVP		3	1	1	3	Seguimiento del PNO
			Incremento sorbitol $\geq 10\%$		6	1	1	6	Seguimiento del PNO

V. RESULTADOS Y ANÁLISIS DE RESULTADOS

Atributo de calidad	Modo de fallo	Efecto	Causa	Controles	S	O	D	RPN	Recomendación
Viscosidad	Viscosidad alta < 300 cps	Difusión lenta	Incremento enrofloxacina $\geq 10\%$	Medición de viscosidad	4	1	1	4	Seguimiento del PNO
			Cambio de una unidad de pH	Medición de pH	4	1	1	4	Llevar a pH 4.0
			Orden de adición de excipientes	Hoja de verificación	7	7	1	49	Seguimiento del PNO
			Temperatura de almacenamiento < 10°C	Monitoreo temperatura de almacenamiento	6	1	1	6	Revisar condiciones de almacenamiento
	Viscosidad baja < 200 cps	Incorrecta permanencia en el sitio de administración	Decremento $\geq 10\%$ goma xantana	Medición de viscosidad	7	5	1	35	Seguimiento del PNO
			Decremento $\geq 10\%$ PVP		2	1	1	2	Seguimiento del PNO
			Decremento sorbitol $\geq 10\%$		6	1	1	6	Seguimiento del PNO
			Decremento enrofloxacina $\geq 10\%$		3	1	1	3	Seguimiento del PNO
			Cambio de una unidad de pH	Medición de pH	5	1	1	5	Llevar a pH 4.0
			Orden de adición de excipientes	Hoja de verificación	7	7	1	49	Seguimiento del PNO
			Velocidad de adición del agente viscosante	Supervisión	6	1	1	6	Seguimiento del PNO

V. RESULTADOS Y ANÁLISIS DE RESULTADOS

Atributo de calidad	Modo de fallo	Efecto	Causa	Controles	S	O	D	RPN	Recomendación
Viscosidad	Viscosidad baja < 200 cps	Incorrecta permanencia en el sitio de administración	Dispersión del agente viscosante	Supervisión	7	1	1	7	Seguimiento del PNO
			Exceso de velocidad de homogeneización	Verificar condiciones de operación	3	1	1	3	Seguimiento del PNO
			Exceso de tiempo de homogeneización		2	1	1	2	Seguimiento del PNO
			Temperatura de almacenamiento < 10°C	Monitoreo temperatura de almacenamiento	6	1	1	6	Revisar condiciones de almacenamiento
pH	pH alto > 5.0	Inestabilidad del principio activo	Decremento % ácido acético	Medición de pH	1	1	1	1	Llevar a pH 4.0
		Cambio de forma polimórfica del principio activo	Decremento % ácido acético	Medición de pH	8	1	1	8	Llevar a pH 4.0
		Cambio de viscosidad	Decremento % ácido acético	Medición de viscosidad	2	1	1	2	Llevar a pH 4.0

V. RESULTADOS Y ANÁLISIS DE RESULTADOS

Atributo de calidad	Modo de fallo	Efecto	Causa	Controles	S	O	D	RPN	Recomendación
pH	pH bajo < 3.0	Inestabilidad del principio activo	Incremento % ácido acético	Medición de pH	1	1	1	1	Llevar a pH 4.0
		Cambio de forma polimórfica del principio activo	Incremento % ácido acético	Medición de pH	2	1	1	2	Llevar a pH 4.0
Tamaño de partícula en suspensión	Tamaño > 20µm	Menor biodisponibilidad	Cristalización del principio activo	Análisis de tamaño de partícula	8	9	1	72	Revisar condiciones de almacenamiento
			Decremento ≥ 10% goma xantana	Medición de viscosidad	4	1	1	4	Seguimiento del PNO
			Cambios bruscos de temperatura mayores a 20°C	Monitoreo temperatura de almacenamiento	5	1	1	5	Revisar condiciones de almacenamiento
			pH > 5	Medición de pH	6	1	1	6	Llevar a pH 4.0
			Tamaño de partícula de clorhidrato de enrofloxacin materia prima	Verificar certificado de análisis del proveedor	6	1	2	12	Análisis de materia prima

V. RESULTADOS Y ANÁLISIS DE RESULTADOS

Atributo de calidad	Modo de fallo	Efecto	Causa	Controles	S	O	D	RPN	Recomendación
Tamaño de partícula en suspensión	Tamaño de partícula disperso	Mayor velocidad de formación de cristales	Menor velocidad de homogeneización	Verificar condiciones de operación	7	1	1	7	Seguimiento del PNO
			Menor tiempo de homogeneización		6	1	1	6	Seguimiento del PNO
			Tamaño de partícula disperso de clorhidrato de enrofloxacin materia prima	Verificar certificado de análisis del proveedor	7	5	2	70	Análisis de materia prima
Potencial zeta	Mayor a 25 mV	Formación de "cake"	Incremento enrofloxacin $\geq 10\%$	Hoja de verificación	4	1	1	4	Seguimiento del PNO
			pH < 3	Medición de pH	8	1	1	8	Llevar a pH 4.0
	Menor a -25 mV	Formación de "cake"	Decremento enrofloxacin $\geq 10\%$	Hoja de verificación	4	1	1	4	Seguimiento del PNO
			pH > 5	Medición de pH	8	1	1	8	Llevar a pH 4.0

V. RESULTADOS Y ANÁLISIS DE RESULTADOS

Tabla 16. Resumen de la valoración de riesgos

CQA	CPP	RPN	CMA	RPN
Viscosidad	Orden de adición de excipientes	49	% goma xantana	56
Tamaño de partícula	-	-	Tamaño de partícula disperso de enrofloxacin materia prima	70
			Cristalización	72

V.6. Espacio de diseño

Dentro de los CMA's, se puede hacer un espacio de diseño del porcentaje de goma xantana para obtener un intervalo adecuado donde la viscosidad (CQA) permita fácil resuspensión y buena permanencia en el sitio de administración. Para ello se llevó a cabo un experimento donde se varió la concentración de goma xantana (0.25%, 0.625% 1.0%), el porcentaje de sorbitol (60%, 70% y 80%) y se evaluó de forma empírica la viscosidad del producto con base en su apariencia y manipulación conforme a la escala de la Tabla 17.

Tabla 17. Escala de viscosidad

Viscosidad	Escala
Muy baja	1
Baja	2
Adecuada	3
Alta	4
Muy alta	5, 6 y 7

Una viscosidad adecuada puede obtenerse siguiendo proporciones de goma xantana y sorbitol de la línea 3 de la Figura 17. Para obtener una mayor robustez se elige el punto

V. RESULTADOS Y ANÁLISIS DE RESULTADOS

medio de esta línea, que coincide con las condiciones sorbitol 70% y goma xantana 0.5%. Al medir la viscosidad de esta suspensión se obtuvo un valor de 250.6 cps a una velocidad de cizalle de 40 (1/s), determinando así el valor objetivo de viscosidad para el QTPP.

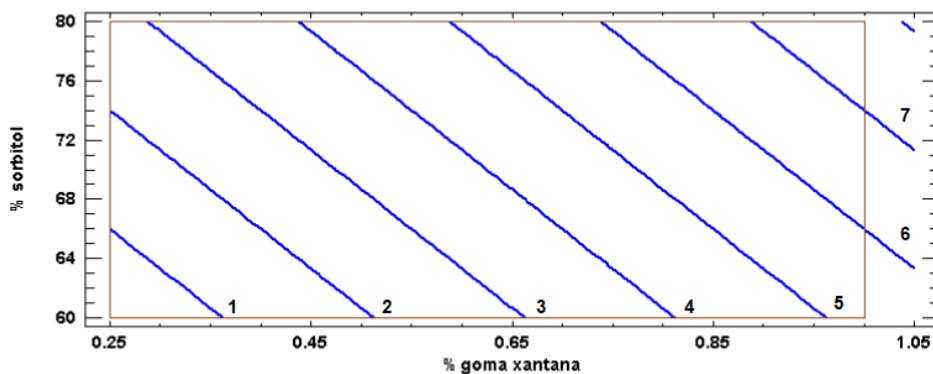


Figura 17. Gráfico superpuesto de porcentaje de goma xantana y sorbitol sobre la viscosidad. Las líneas azules representan la escala empírica de viscosidad de la Tabla 17.

V.7. Estrategias de control

V.7.1. Identidad e impurezas

Las pruebas de identidad e impurezas se desarrollaron bajo el método IV.4. Cromatografía de capa delgada.

Tabla 18. TLC del producto para identidad

Muestra	Distancia recorrida	R _F
Estándar	4.3 cm	0.540
Producto	4.4 cm	0.545

V. RESULTADOS Y ANÁLISIS DE RESULTADOS

Tabla 19. TLC del producto para impurezas

Muestra	Distancia recorrida	R _F
Estándar	4.3 cm	0.540
Estándar en HCl 1N	4.3 cm	0.540
Estándar en KOH 1N	4.3 cm	0.540
Producto 9 meses	4.3 cm	0.540



Figura 18. TLC del producto para identidad e impurezas observada bajo luz UV a 254 nm. Las muestras se encuentran ordenadas de izquierda a derecha como producto, producto a los 9 meses, estándar, estándar HCl 1 N y estándar KOH 1 N.

En cuanto a la identidad, no se observaron manchas distintas a las de la enrofloxacin en la solución estándar ni en el producto (Figura 18) y en ambos casos se obtuvo el mismo R_F, por lo tanto, se trata de la misma sustancia (Tabla 18).

Para la prueba de impurezas no se observan manchas distintas a la enrofloxacin en condiciones ácidas o alcalinas, por lo que se deduce que no hay degradación en ambas condiciones y la enrofloxacin se considera químicamente estable en todo el intervalo de pH (Figura 18 y Tabla 19).

V. RESULTADOS Y ANÁLISIS DE RESULTADOS

En la cromatografía las muestras tienen forma de "cometa", este efecto se debe a un exceso de enrofloxacin y a la composición de la fase móvil. Para evitar este efecto se debe disminuir la cantidad de principio activo por medio de diluciones y aumentar la proporción de disolvente no polar en la fase móvil.

V.7.2. Valoración

La valoración se llevó a cabo según el método IV.3 Valoración.

Tabla 20. Valoración del producto

Muestra	Absorbencia (274nm)	Contenido (%)
Producto inicial	0.6107	98.7
Goma xantana	0.0074	-
Producto 9 meses	0.507	97.4
Estándar (15.3 mg)	0.508	-
Goma xantana 9 meses	0.022	-

En la valoración del producto inicial se utilizó la curva de calibración. Para la valoración del producto a los 9 meses se utilizó un estándar clorhidrato de enrofloxacin.

El producto inicial ($t=0$) contiene el 98.7% de enrofloxacin mientras que el mismo producto a $t=9$ meses almacenado a temperatura ambiente, en frasco ámbar, a pH de 4.0 y libre de agentes oxidantes contiene el 97.4%, presentando una pérdida del 1.3% de principio activo. A pesar de la pérdida observada el intervalo en el que se encuentra está dentro de los parámetros establecidos, los cuales son del 95%-105%. Este intervalo debe cumplirse ya que por debajo de lo establecido el

V. RESULTADOS Y ANÁLISIS DE RESULTADOS

medicamento puede no presentar la actividad terapéutica requerida, mientras que valores superiores pueden causar toxicidad. La pérdida de la enrofloxacin se debe a la cristalización del principio activo, ya que la fracción encapsulada es incapaz de absorber la luz UV provocando una disminución en la lectura.

V.7.3. pH

La medición de pH se desarrolló siguiendo el método IV.5 Medición de pH.

Tabla 21. Medición de pH

Lote	pH
EC-LOTE-0001	3.9
EC-LOTE-0002	3.9
EC-LOTE-0003	3.9
EC-LOTE-0004	4.1
EC-LOTE-0005	4.0
EC-LOTE-0006	3.9
EC-LOTE-0007	4.0
EC-LOTE-0008	4.1
EC-LOTE-0009	4.1
EC-LOTE-0010	4.0
EC-LOTE-0010 (t = 9 meses)	4.0
Media	4.0
Desviación estándar	0.08

El pH de todas las suspensiones se mantuvo cercano a 4.0, en el cual el clorhidrato de enrofloxacin se mantiene estable. A pH superior a 5.0 el fármaco puede cambiar de forma polimórfica formando un cristal diferente de menor solubilidad. El cambio de solubilidad impacta directamente en la

biodisponibilidad del principio activo, disminuyendo la eficacia terapéutica. La ausencia de un conservador antifúngico y el pH de la suspensión permiten el crecimiento de hongos, por lo tanto, se debe controlar la asepsia durante la manufactura.

V.7.4. Viscosidad

La medición de viscosidad se desarrolló siguiendo el método V.7.4 Viscosidad. La viscosidad de la suspensión a una velocidad de cizalle baja es 257.4 cps, al incrementar esta velocidad se obtiene un valor de 245.8 cps, tal como se indica en la Tabla 22 y la Figura 19. Este decremento es característico de un material pseudoplástico, tal como la goma xantana. Dicho comportamiento es útil para la administración de la suspensión, ya que al aplicar fuerza durante la agitación del producto se disminuye la viscosidad y es más sencillo manipularla. Por el contrario, durante el almacenamiento no se ejerce fuerza sobre el producto, manteniendo la viscosidad elevada, con lo cual se logra retrasar la colisión entre partículas y evitar la formación de **un sedimento duro difícil de resuspender denominado "cake"**.

V. RESULTADOS Y ANÁLISIS DE RESULTADOS

Tabla 22. Medición de viscosidad

1/s	cps	1/s	cps	1/s	cps
10	257.4	40	250.6	70	247.7
11	256.6	41	250.8	71	247.7
12	256.6	42	250.4	72	247.7
13	257.0	43	250.5	73	247.5
14	255.9	44	250.0	74	247.6
15	255.3	45	250.1	75	247.3
16	255.5	46	249.9	76	247.4
17	255.4	47	249.9	77	247.2
18	255.1	48	249.8	78	247.0
19	254.7	49	249.6	79	247.0
20	253.8	50	249.4	80	246.9
21	253.4	51	249.2	81	246.8
22	253.8	52	249.3	82	246.9
23	253.5	53	249.2	83	247.0
24	253.2	54	249.3	84	246.8
25	253.1	55	249.0	85	246.3
26	253.1	56	249.0	86	246.5
27	252.6	57	248.9	87	246.6
28	252.9	58	248.6	88	246.5
29	252.2	59	248.8	89	246.3
30	252.4	60	248.5	90	246.4
31	252.2	61	248.5	91	246.4
32	251.7	62	248.5	92	246.0
33	251.9	63	248.4	93	246.3
34	251.5	64	248.1	94	246.2
35	251.8	65	248.1	95	246.2
36	251.1	66	247.9	96	246.2
37	250.8	67	247.9	97	245.9
38	250.9	68	247.8	98	246.0
39	250.6	69	248.0	99	246.1
				100	245.8

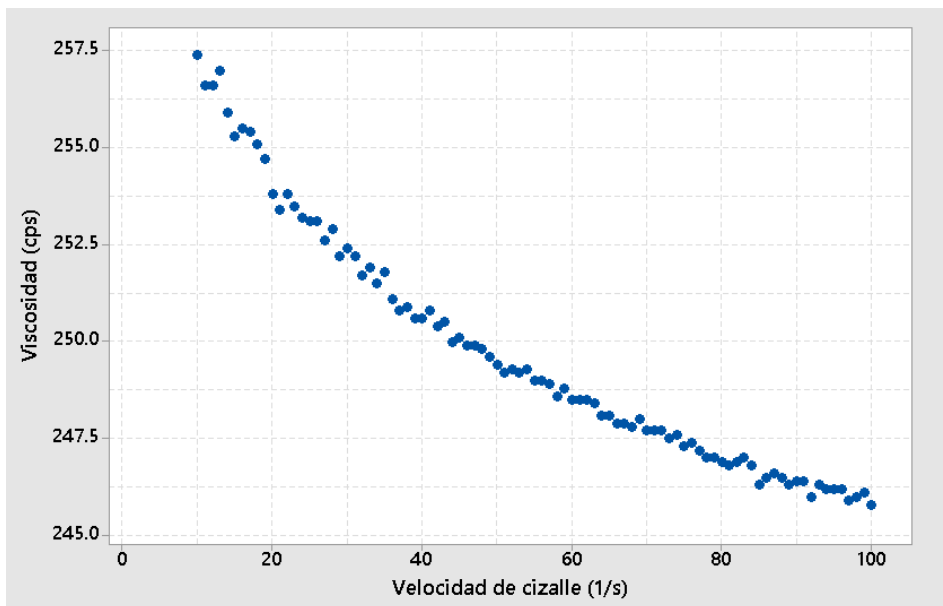


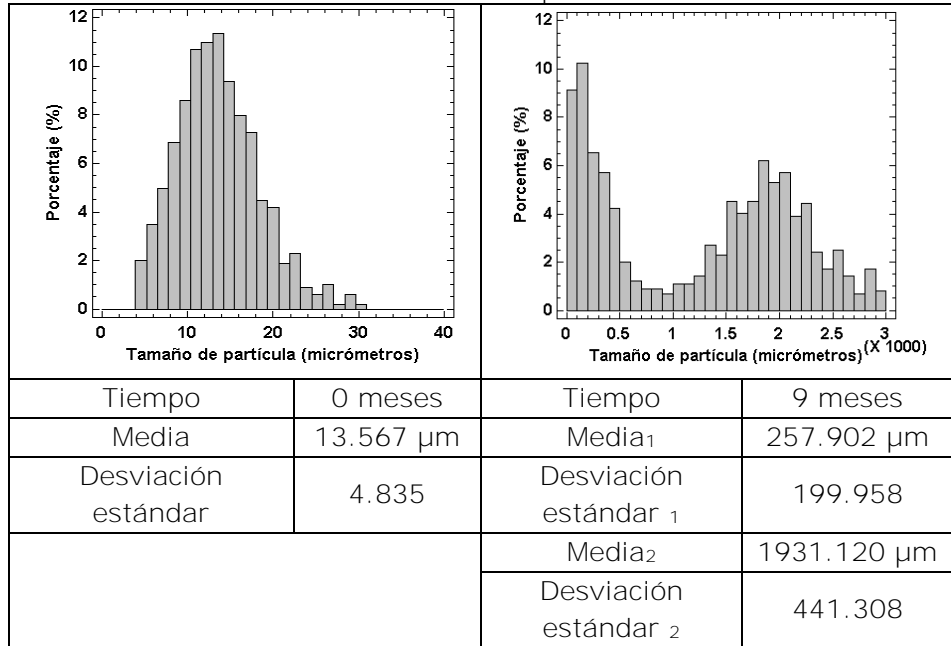
Figura 19. Gráfico de viscosidad vs velocidad de cizalle

Una viscosidad cercana a 250 cps es adecuada para la permanencia de la formulación en el sitio de acción, así como para una buena difusión, ya que a una viscosidad mayor el medicamento es difícil de administrar y se retrasa la liberación, mientras que a una viscosidad menor se corre el riesgo de que salga a través del pezón. Para alcanzar dicha viscosidad es necesario asegurar la correcta dispersión de la goma xantana mediante una agitación moderada; si la fuerza de agitación es insuficiente la goma no se humecta adecuadamente dando como resultado suspensiones con menor viscosidad.

V.7.5. Tamaño de partícula

La determinación de tamaño de partícula se realizó siguiendo el método IV.8. Tamaño de partícula.

Tabla 23. Determinación de tamaño de partícula



El tamaño de partícula inicial de la enrofloxacin en suspensión es de $13.57 \pm 4.83 \mu\text{m}$ mientras que a $t=9$ meses se observaron dos poblaciones, una de $257.90 \pm 199.96 \mu\text{m}$ y otra de $1931.12 \pm 441.31 \mu\text{m}$, lo que indica que hubo un incremento en el tamaño de partícula asociada a la cristalización del principio activo (Tabla 23).

El tamaño de partícula adecuado para la suspensión es de $1-25 \mu\text{m}$ ya que valores fuera de este intervalo afectan la biodisponibilidad del principio activo. Además, un tamaño de

partícula disperso acelera la velocidad de crecimiento de los cristales tal como indica la teoría de maduración de Ostwald.

Para evitar el crecimiento de cristales que se observa a los nueve meses se pueden incluir a la formulación polímeros coloidales, como la goma xantana, que rodea las partículas evitando el contacto entre ellas [40]. A pesar de que en la formulación se utilizó este polímero la capacidad de la goma fue insuficiente para evitar el crecimiento de partícula, por lo tanto, se sugiere el uso de tensoactivos que se adsorben en la superficie de las partículas suspendidas disminuyendo la energía libre, mejorando la humectabilidad y por ende, evitar la aglomeración de partículas para la formación de cristales.

V.7.6. Potencial zeta

La medición de potencial zeta se desarrolló según el método IV.7 Potencial zeta. La partícula en suspensión a la que se puede medir el potencial zeta es la enrofloxacin. Esta molécula presenta un grupo ácido y uno alcalino, por lo que su carga depende directamente del pH del medio. El pKa del ácido carboxílico es 5.97 y el de la amina terciaria es 7.72, haciendo que a pH 4 ambos grupos se encuentren protonados dando como resultado una carga neta positiva.

En el medio de dispersión, las partículas de enrofloxacin son cubiertas por una capa de contraiones de carga opuesta (capa de Stern) y éstas, a su vez, por una capa de co-iones y contraiones que, a medida que se aleja de la partícula en suspensión, se vuelve neutra (capa difusa). El potencial zeta es

V. RESULTADOS Y ANÁLISIS DE RESULTADOS

el potencial eléctrico que existe entre la capa de Stern y el punto de neutralidad de la capa difusa. En el sistema bajo estudio no se encuentran otros iones, por lo que se espera que tenga una carga igual al de la partícula en suspensión. Los resultados se muestran en la Tabla 24.

Tabla 24. Potencial zeta

	Potencial zeta (mV)	
	7.3	8.1
	7.1	7.7
	7.7	7.7
	6.8	6.8
	8.1	7.2
Media	7.5	
Desviación estándar	0.5	
Temperatura	22 °C	
pH	4.0	
% de sólidos	1.5	
Densidad enrofloxacina	1.385 g/cm ³	

Siguiendo la teoría DLVO, un potencial de 7.5 ± 0.5 mV es un potencial bajo que, por medio de repulsión electrostática mantiene las moléculas lo suficientemente alejadas como para no producir coágulos, y a la vez, permite interacciones de atracción tipo Van der Waals generando flóculos fácilmente redispersables, dando como resultado un sistema estable que evita la formación de sedimento [61].

V.7.7. Tratamiento intramamario

Se siguió el método IV.9 Tratamiento intramamario. Al comparar el tratamiento del medicamento con respecto al

fármaco disperso en agua, se observa un mayor tiempo de residencia de la enrofloxacin en leche después de ocho horas tras la administración, tal como indica la Figura 20. Esta característica se debe principalmente a la goma xantana, la cual forma una red que atrapa las moléculas del fármaco, retrasando su liberación y prolongando el efecto terapéutico.

Concentración ($\mu\text{g/mL}$)

Figura 20. Concentración en leche de enrofloxacin tras la administración intramamaria de medicamento (preparado) y de fármaco suspendido en agua (sal) a la misma concentración (300 mg) en vacas con mastitis clínica tratadas con una dosis cada 24 horas. Fuente: Viveros, P. M., *Eficacia, toxicidad y farmacocinética en vacas con mastitis clínica tratadas por vía intramamaria con enrofloxacin clorhidrato*. Tesis de maestría. En impresión. Universidad Nacional Autónoma de México.

El medicamento se probó a un grupo de 33 vacas con síntomas de mastitis, de las cuales a 30 se eliminó la enfermedad, es decir, 90.9% de la población tratada respondió

de manera positiva al tratamiento (Tabla 25). Para el 9.1% de la población restante se sugiere consultar al médico veterinario para prolongar el tratamiento hasta por siete días. Si no se observa una mejora en el tratamiento se debe llevar a cabo una prueba de sensibilidad microbiológica para verificar que la cepa no presente resistencia bacteriana.

Tabla 25. Tratamiento intramamario

Respuesta al tratamiento (Ganado Holstein Fressian)	
Vacas Tratadas	33
Dosis	15mg/mL
Frecuencia	24h /3 días
Vacas con respuesta favorable	30

Durante el tratamiento es importante que el animal se encuentre en un ambiente limpio, libre de focos de infección como excrementos, maquinaria sucia y asepsia del ordeñador, las cuales, al no ser controladas, prolongan la infección.

V.8. Reducción de riesgos

El atributo de calidad que presenta mayor riesgo es el incremento de tamaño de partícula cuyas causas son dispersión de tamaño de partícula de la materia prima y la cristalización. La dispersión puede evitarse triturando el principio activo y realizando un tamizado previo a la fabricación. La cristalización se evita agregando un agente tensoactivo el cual disminuye la tensión interfacial entre la partícula suspendida y el medio de dispersión. Al disminuir la tensión interfacial disminuye la

energía libre del sistema, estabilizando la suspensión y evitando el crecimiento de tamaño de partícula.

El tensoactivo seleccionado debe ser no iónico para evitar cambios en la solubilidad y en el potencial zeta del clorhidrato de enrofloxacin, además, debe tener un HLB entre 7 y 9. Como ejemplo se encuentra el monolaurato de sorbitan (Span 20) en una proporción menor a 0.05% [64].

El otro CQA es la viscosidad y su CMA es el porcentaje de goma xantana. Para resolver esto se llevó a cabo el espacio de diseño de la sección V.6, arrojando como resultado una proporción de goma xantana 0.5% y sorbitol 70%.

En cuanto al CPP orden de adición de excipientes, se debe agregar primero el propilenglicol para dispersar más fácilmente la enrofloxacin, e incorporar los polímeros posteriormente ya que agregarlos antes dificulta su dispersión. De no seguir este orden se forman aglomerados imposibles de dispersar.

VI. CONCLUSIONES

Se desarrolló la fórmula y proceso de producción de una suspensión intramamaria de clorhidrato de enrofloxacin efectiva en el tratamiento de mastitis en bovinos mediante la aplicación de calidad por diseño.

A partir del TPP y QTPP se establecieron las características que el producto debe tener para cumplir con las especificaciones de seguridad y eficacia. Mediante la identificación, análisis y evaluación de riesgos de los atributos físicos, químicos y **biológicos del medicamento se encontró que los CQA's son tamaño de partícula y viscosidad, los CMA's son el porcentaje de goma xantana, tamaño de partícula de la materia prima y cristalización del clorhidrato de enrofloxacin; y el CPP es el orden de adición de los excipientes.**

Se desarrolló, además, un espacio de diseño de los materiales donde se evaluó el efecto del porcentaje de sorbitol y goma xantana sobre la viscosidad, encontrando que las proporciones adecuadas son goma xantana 0.5% y sorbitol 70% para una viscosidad cercana a 250 cps.

Durante el control de riesgos se confirmó que el producto contiene el 98.7% de la enrofloxacin indicada en el marbete, un pH de 4.0 que mantiene estable el principio activo, una viscosidad cercana a 245.8 cps en reposo que retiene el medicamento en el sitio de administración, tamaño de partícula de 13.567 μm que permite una biodisponibilidad e inyectabilidad adecuada, potencial zeta de 7.5 mV que evita la formación del

“cake”, y una respuesta terapéutica positiva del 90.9%. Después de 9 meses de almacenamiento en condiciones ambientales hubo una reducción de 1.3% de contenido de enrofloxacin, no se encontraron impurezas, **no se formó “cake”** ni hubo cambios de pH o viscosidad, sin embargo, hubo un aumento de más de 140 veces del tamaño de partícula.

En la etapa de reducción de riesgos se propuso la adición de Span 20, un agente tensoactivo no iónico que evita el aumento de tamaño de partícula del principio activo.

Una aceptación de riesgos consiste en la eliminación o aceptación de factores críticos que afecten la calidad del producto en futuras fabricaciones. El aumento de tamaño de partícula es un riesgo no aceptable, por lo que se debe agregar el tensoactivo y llevar a cabo un segundo análisis de riesgos que incorpore la adición de este excipiente.

En conjunto, todas las partes del proceso de gestión de riesgos de calidad permitieron desarrollar un producto farmacéutico de calidad, seguro y eficaz con un proceso de fabricación consistente, mediante la adecuada toma de decisiones basada en priorizar las características del medicamento con mayor impacto en la calidad, así como controlar las causas de dichas características asociadas a las propiedades intrínsecas de los materiales utilizados y las variables del proceso de producción, culminando en la aceptación o rediseño del producto.

VII. BIBLIOGRAFÍA

1. *Secretaría de Economía. Análisis del Sector Lácteo en México*, in *Dirección General de Industrias Básicas*. 2012. p. 6.
2. *Food and Agriculture Organization of the United Nations. Biannual Report on Global Food Markets*, in *Food Outlook June 2016*. 2016. p. 7.
3. *Secretaría de agricultura, ganadería, desarrollo rural, pesca y alimentación. Boletín de Leche abril-junio de 2016*. 2016. p. 1-67.
4. *Banco de México. Compilación de Informes Trimestrales Correspondientes al Año 2015*. 2016: p. 281.
5. Obadina, A.O., *Dairy Production 342-450A, A Milk Yield & Composition*. p. 1.
6. *United States Department of Agriculture. Dairy 2007 Part I: Reference of dairy cattle health and management practices in the United States*, in *National Animal Health Monitoring System*. 2007. p. 83-85.
7. Bradley, A.J., *Bovine mastitis: an evolving disease*. *The veterinary journal*, 2002. 164(2): p. 116-128.
8. Gerlach, F.A., Álvarez, F. A., Denogean, F. G., Medina, S. M., & Gerlach, L. E. , *Incidencia y costo de la Mastitis en un establo del Municipio de Santa Ana, Sonora*. *Revista Mexicana de Agronegocios*, 2009. 24: p. 788-792.
9. Cortés, J.A., *Diagnóstico y Control de la Mastitis Bovina*, in *XII Curso Internacional Teórico Práctico 2013*: Veracruz, México.
10. Sumano, L.H., Gutierrez, O. L., & Ocampo, C. L., *Bases farmacológicas del tratamiento de la mastitis bovina. Mastitis subclínica. Mastitis por microorganismos ambientales y mastitis hiperaguda*. *Vet. Mex.*, 1996. 27(1): p. 63-82.
11. Gruet, P., Maincent, P., Berthelot, X., & Kaltsatos, V., *Bovine mastitis and intramammary drug delivery: review and perspectives*. *Advanced drug delivery reviews*, 2001. 50(3): p. 245-259.
12. Wolter, W., Castañeda, H., Kloppert, B., & Zschöck, M. , *Terapia de la Mastitis*, in *13.- La mastitis bovina*. 2002, Universitätsbibliothek: Instituto Estatal de Investigaciones de Hesse. p. 60-64.

-
-
13. Schroder, J., *ENROFLOXACIN: A NEW ANTIMICROBIAL AGENT*. J. S. Afr. Vet. Assoc., 1989. 60(2): p. 122-124.
 14. Williams, H.D., Trevaskis, N. L., Charman, S. A., Shanker, R. M., Charman, W. N., Pouton, C. W., & Porter, C. J. , *Strategies to address low drug solubility in discovery and development*. Pharmacological reviews, 2013. 65(1): p. 315-499.
 15. SUMANO, L.H.S. and O.L. GUTIERREZ, (WO2015088305) *Complejo recristalizado de clorhidrato de enrofloxacin dihidratado, y metodo para obtener el mismo*. 2015, World Intellectual Property Organization: México. D.F.
 16. FDA, *Approved Animal Drug Products, in Green Book*. January 2016: USA. p. 1-65.
 17. Porcicultura. *Enrofloxacin 10% Sanfer*. 2016; Available from:
http://www.porcicultura.com/porcicultura/home/productos-interior.asp?cve_prod=1-1285-48.
 18. SAGARPA, S., *Productos Químico Farmacéuticos con Registro o Autorización SAGARPA Vigentes*. Dirección de Servicios y Certificación Precuaria, 2016: p. 1-208.
 19. Lawrence, X.Y., *Pharmaceutical quality by design: product and process development, understanding, and control*. Pharmaceutical research, 2008. 25(4): p. 781-791.
 20. Aponte, O.F.G., Díaz, B. M. V., & Huertas, C. E. M. , *La calidad desde el diseño: principios y oportunidades para la industria farmacéutica*. Estudios Gerenciales, 2015. 31(134): p. 68-78.
 21. Fernández , O.F., Trujillo , J. E., Peña , J. J., & Cerquera , J., *MASTITIS BOVINA: GENERALIDADES Y MÉTODOS DE DIAGNOSTICO*. Revista Veterinaria REDVET, 2012. 13(11): p. 1-11.
 22. Gasque, R., *ENFERMEDADES BOVINAS*, in *ENCICLOPEDIA BOVINA*. 2008, Universidad Nacional Autonoma de México, FVMZ: Mexico, Ciudad Universitaria. p. 176-181.
 23. Olguín, A., *Enfermedades de la glándula mamaria*. 2007, Universidad Nacional Autonoma de Mexico, FMVZ: México, Ciudad Universitaria. p. 1-11.
 24. Mateus, G., *Mastitis en bovinos*. 1983, Costa Rica: CATIE.
 25. Andresen, H., *Mastitis, prevención y control*. Revista de investigaciones veterinarias del Perú, 2001. 12(2): p. 55-64.
-
-

-
-
26. Alais, C., *Capítulo 2. Secreción de leche*, in *Ciencia de la leche. Principios de técnica lechera*. 1970, Reverté: Barcelona, España.
 27. Otero, J.L., Mestorino, O. N., & Errecalde, J. O. , *Enrofloxacin: una fluorquinolona de uso exclusivo en veterinaria. Parte I: Química, mecanismo de acción, actividad antimicrobiana y resistencia bacteriana*. *Analecta veterinaria*, 2001. 21(1): p. 31-41.
 28. Leyva, S., & Leyva, E., *Fluoroquinolonas. Mecanismos de acción y resistencia, estructura, síntesis y reacciones fisicoquímicas importantes para propiedades medicinales*. Sociedad Química de México, 2007. 2: p. 1-13.
 29. Vancutsem, P.M., Babish, J. G., & Schwark, W. S., *The fluoroquinolone antimicrobials: structure, antimicrobial activity, pharmacokinetics, clinical use in domestic animals and toxicity*. *The Cornell Veterinarian*,, 1990. 80(2): p. 173-186.
 30. Álvarez, D.A., Garza G.S., Vázquez, R., *Quinolonas. Perspectivas actuales y mecanismos de resistencia*. *Revista chilena de infectología*, 2015. 32(5): p. 499-504.
 31. Karp, G., *Biología celular y molecular*. 5° ed. 2009: Mc Graw Hill.
 32. Otero, J.L., Mestorino, O. N., & Errecalde, J. O, *Enrofloxacin: una fluorquinolona de uso exclusivo en veterinaria. Parte II: Farmacocinética y toxicidad*. *Analecta veterinaria*, 2001. 21(1): p. 42-49.
 33. Sarkozy, G., *Quinolones: a class of antimicrobial agents*. *VETERINARNI MEDICINA-PRAHA*, 2001. 46(9/10): p. 257-274.
 34. Brown, S.A., *Fluoroquinolones in animal health*. *Journal of veterinary pharmacology and therapeutics*, 1996. 19(1): p. 1-14.
 35. Trouchon, T., Lefebvre, S., *A Review of Enrofloxacin for Veterinary Use*. *Open Journal of Veterinary Medicine*, 2016. 6(O2): p. 40-58.
 36. *Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos. Volumen I*. 2014, Secretaría de Salud: México, D. F.
 37. Vila, J.L., *Tecnología Farmacéutica Volumen II: Formas Farmacéuticas*. 2001, Madrid, España: ELSEVIER.
 38. Hardee, G.E., & Baggo, J. D. , *III. Routes of administration and dosage forms*, in *Development and formulation of*
-
-

-
-
- veterinary dosage forms and the pharmaceutical sciences*. 1998, CRC Press. p. 27-60.
39. Lieberman, H.A., Rieger, M. M. , *Pharmaceutical Dosage Forms Disperse Systems Vol. 2* Journal of Pharmaceutical Sciences, 1989. 79 (9): p. 496.
40. Aulton, M.E., 23. *Suspensiones y emulsiones*, in *Farmacia: La ciencia del diseño de las formas farmacéuticas*. 2004, ELSEVIER: Madrid, España.
41. Patrick, J.S., *Martin's Physical Pharmacy and Pharmaceutical Sciences*. 6th ed. 2011.
42. vila, J.L., 11. *Reducción del tamaño de partícula*, in *Tecnología Farmacéutica Volumen II: Formas Farmacéuticas*. 2001, ELSEVIER: Madrid, España.
43. Brodkey, R.S., Hershey, H. C., 9. *Agitation*, in *Transport phenomena. A unified approach*. 1988, McGraw-Hill. p. 364-371.
44. *Hielscher - Ultrasound Technology. Homogeneización y Mezcla Ultrasónica*. (accessed May. 02, 2017); Available from: https://www.hielscher.com/es/homogenize_01.htm.
45. Starkloff, W.J., Palma, S. D., & Gonzalez-Vidal, N. L. , *Nanosuspensiones: Disminución del tamaño de partícula como herramienta para mejorar la biodisponibilidad de fármacos liposolubles*. Revista mexicana de ciencias farmacéuticas, 2013. 44(4) p. 7-16.
46. *ICH Q6A Specifications: Test Procedures and Acceptance Criteria for New Drug Substances and New Drug Products: Chemical Substances*, in *International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use* 1999. p. 1-31.
47. *ICH Q8(R2) Pharmaceutical Development*, in *International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use* 2009. p. 1-24.
48. *NOM-012-ZOO-1993 - Especificaciones para la regulación de productos químicos, farmacéuticos, biológicos y alimenticios para uso en animales o consumo por éstos*. 1995, Secretaría de Agricultura y Recursos Hidráulicos. Diario Oficial de la Federación: México, D.F. p. 1-15.
49. *Guidance for Industry and Review Staff - Target Product Profile - A Strategic Development Process Tool*. 2007, U.S. Department of Health and Human Services. Center for Drug
-
-

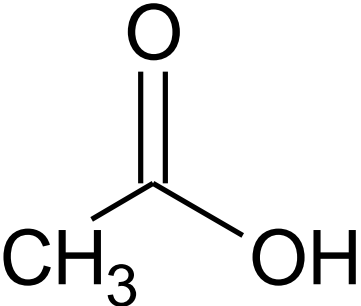
-
-
- Evaluation and Research. Food and Drug Administration. p. 1-22.
50. *Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos. Volumen II.* Undécima ed. 2014, México, D.F.: Secretaría de Salud.
51. *ICH Q9 Quality Risk Management*, in *International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use*. 2005. p. 1-19.
52. *ICH Q9 Quality Risk Management. Annex I: Methods & Tools. Tools - Overall notes.* 2006; Available from: <http://www.ich.org/products/guidelines/quality/q9-briefing-pack/briefing-pack.html>.
53. Chudiwal, S.S., & Dehghan, M. H. G. , *Quality by design approach for development of suspension nasal spray products: a case study on budesonide nasal suspension.* Drug development and industrial pharmacy 2016. 42(10) p. 1643-1652.
54. Mitra, A., *Fundamentals of quality control and improvement.* Third ed. 2008, Hoboken, New Jersey, United States of America: John Wiley & Sons.
55. Finn, L., & Ginn, D. , *Flowchart*, in *The six sigma memory jogger II: a pocket guide of tools for six sigma improvement teams.* 2002, Goal QPC Incorporated: USA. p. 116-123.
56. Juran, J.M., & Godfrey, A. B. , *AV.3 Quality Improvement Tools*, in *Juran's Quality Handbook*. 1999, McGraw-Hill.
57. PQRI, *Risk Ranking and Filtering.* Manufacturing Technology Committee – Risk Management Working Group - Risk Management Training Guides: p. 1-9.
58. Juran, J.M., & Godfrey, A. B. , *48.30 FMEA and FMECA*, in *Juran's Quality Handbook*. 1999, McGraw-Hill.
59. Martinez, I., Gutierrez, L., Tapia, G., Ocampo, L., & Sumano, H., *Serum and milk concentrations of enrofloxacin in cows intramammarily treated with a new enrofloxacin-polymorph.* Medycyna Weterynaryjna - Veterinary Medicine - Science and Practice, 2016. 72(11): p. 686-692.
60. *Enrofloxacin. National Center for Biotechnology Information. PubChem Compound Database; CID= 71188.* accessed Feb. 10, 2017]; Available from: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/71188>.
61. Kulshreshtha, A.K., Singh, O. N., & Wall, G. M. , *2.2.6 DLVO Theory*, in *Pharmaceutical suspensions. From Formulation*
-
-

-
-
- Development to Manufacturing*. 2010, Springer: New York. p. 47-49.
62. Vallejo Díaz, B.M., & Perilla, J. E. , *Elementos conceptuales para estudiar el comportamiento bioadhesivo en polímeros*. Revista Colombiana de Ciencias Químico-Farmacéuticas, 2008. 37(1): p. 33-61.
63. Cacicedo, M., *Encapsulación y liberación controlada de enrofloxacin utilizando matrices biopoliméricas* in *Facultad de Ciencias Exactas*. 2011, Universidad de La Plata: Argentina.
64. Rowe, R.C., *Handbook of pharmaceutical excipients*. Sixth ed. 2009, London: Pharmaceutical Press PhP.
65. *Acetic Acid*. National Center for Biotechnology Information. PubChem Compound Database; CID=176. (accessed Feb. 02, 2017); Available from: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/176>.
66. *Acetic acid*. DrugBank Version 5.0. Acces Number DB03166. (accessed Feb. 02, 2017); Available from: <https://www.drugbank.ca/drugs/DB03166>.
67. *Acetic Acid*. NCI Thesaurus, NCI Thesaurus Code: C61623. (accessed Feb. 02, 2017); Available from: https://ncit.nci.nih.gov/ncitbrowser/ConceptReport.jsp?dictionary=NCI_Thesaurus&code=C61623.
68. *Acetic acid*. Hazardous Substances Data Bank (HSDB). Bethesda (MD): National Library of Medicine (US), Hazardous Substances Databank Number 40. (accessed Feb. 02, 2017); Available from: <http://toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/search2/r?dbs+hsdb:@term+@DOCNO+40>.
69. *Water*. National Center for Biotechnology Information. PubChem Compound Database; CID=962 accessed Feb. 10, 2017]; Available from: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/962>.
70. *D-Mannitol*. National Center for Biotechnology Information. PubChem Compound Database; CID=6251. (accessed Feb. 15, 2017).
71. *Mannitol*. DrugBank Version 5.0. Acces Number DB00742. (accessed Feb. 15, 2017); Available from: <https://www.drugbank.ca/drugs/DB00742>.
72. (accessed Feb. 16, *Mannitol*. NCI Thesaurus, NCI Thesaurus Code: C625.
-
-

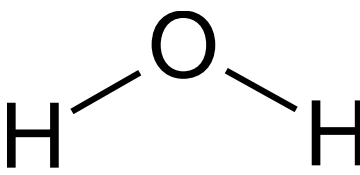
-
-
73. *1,2-Propanediol. DrugBank Version 5.0. Acces Number DB01839.* (accessed Feb. 17, 2017).
 74. *D-Sorbitol. National Center for Biotechnology Information. PubChem Compound Database; CID=5780.* (accessed Jan. 25, 2017); Available from: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/5780>.
 75. *1,2- Propanediol. National Center for Biotechnology Information. PubChem Compound Database; CID=1030.* (accessed Feb. 17, 2017); Available from: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/1030>
 76. *N-VINYL-2-PYRROLIDONE, National Center for Biotechnology Information. PubChem Compound Database; CID=6917.* (accessed Feb. 19, 2017); Available from: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/6917>.
 77. Thesaurus, N. *Sorbitol.* 2016; Available from: https://ncit.nci.nih.gov/ncitbrowser/pages/concept_details.jsf?dictionary=NCI_Thesaurus&version=16.12d&code=C29462&ns=NCI_Thesaurus&type=properties&key=null&b=1&n=0&vse=null.
 78. *Sorbitol. DrugBank Version 5.0. Acces Number DB01638.* (accessed Jan. 25, 2017); Available from: <https://www.drugbank.ca/drugs/DB01638>.
 79. *D-Sorbitol. Hazardous Substances Data Bank (HSDB). Bethesda (MD): National Library of Medicine (US), Hazardous Substances Databank Number 801.* (accessed Feb. 01, 2017) 5/13/2010; Available from: <http://toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/search2/r?dbs+hsdb:@term+@DOCNO+801>.
-
-

VIII. ANEXOS

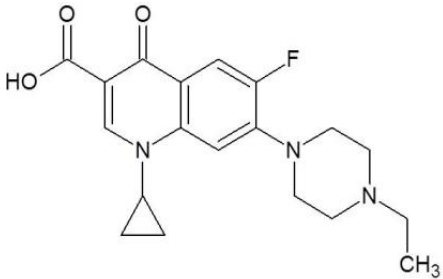
Anexo I. Propiedades físicas, químicas y biológicas

Ácido acético. Propiedades físicas, químicas y biológicas.			
Nombre	Ácido acético		
Función en la formulación	Agente acidificante [64]		
Descripción	Líquido volátil Incoloro Olor acre [64]		
Categoría química	Ácido carboxílico		
Fórmula química	CH ₃ COOH [65]		
Peso molecular	60.05 g/mol [64]		
Concentración	30-37% w/w		
Forma polimórfica	N/A		
Solubilidad (agua 25°C)	1x10 ⁶ mg/L [66]	Estructura [65]	
pH (sol acuosa)	2.4 (1M) 2.9 (0.1M) 3.4 (0.01M) [64]	logP	-0.17 [66]
Densidad	1.05 g/cm ³ [65]	pKa	4.76 [64]
T _F	17 °C [65]	Tamaño de partícula	
Punto inflamabilidad	39-57 °C [65]	T _B	118 °C [65]
λ _{MAX} (alcohol)	208 nm [65]	Viscosidad (25°C)	1.056 cps [65]
Farmacología	Posee propiedades antibióticas y antifúngicas [65].		
Mecanismo de acción	El ácido acético puede inhibir el metabolismo de los carbohidratos, resultando en la muerte posterior del organismo [67].		
Farmacocinética	Absorción: es absorbido por el tracto gastrointestinal y a través de los pulmones. Metabolismo: es fácilmente metabolizado por la mayoría de los tejidos y puede dar lugar a la formación de cuerpos cetónicos como intermediarios. Además, es parcialmente convertido en ácido fórmico [68].		
Estado reglamentario	GRAS [64]		

Seguridad	Inflamable, corrosivo, volátil [68]. Cuando se calienta a descomposición emite vapores irritantes [65]. En concentración mayor al 50% puede causar daño a la piel, ojos, nariz, boca y tracto digestivo. Durante su manejo usar lentes de seguridad, guantes y bata. Lavar derrames con gran cantidad de agua [64].		
Efectos adversos	Neumonía, dolor de garganta, bronquitis, daño del esmalte dental, irritación ocular, quemaduras en la piel, corrosión severa de la boca y tracto digestivo, vómitos, diarrea, colapso circulatorio, uremia y muerte [68].		
Toxicidad [64]	No mutágeno, no clastogénico. Dosis oral excesiva causa depresión del SNC y muerte [65].		
	LD50 rata oral 3.31g/kg	LD50 ratón iv 0.525g/kg	
Impurezas [64]	Materia no volátil < 0.01% Metales pesados < 10 ppm		
Incompatibilidad	Reacciona con bases [64]. Incompatible con carbonatos, hidróxidos, óxidos, fosfatos, plástico y caucho. Corrosivo para los metales [68].		

Agua. Propiedades físicas, químicas y biológicas.			
Nombre	Agua		
Función en la formulación	Vehículo [64]		
Descripción	Líquido Incoloro Inodoro [64]		
Fórmula química	H ₂ O [69]		
Peso molecular	18.02 g/mol [64]		
Grado	Estéril para uso inyectable [36]		
Constante dieléctrica	78.54 [64]		
Solubilidad	Soluble en compuestos polares [64]	Estructura [69]	
pH (sol acuosa)	5.0 – 7.0 [64]	logP	-1.38 [69]
Densidad (25°C)	0.9950 g/cm ³ [69]	Viscosidad (25°C)	0.89 cps [69]
T _F	0 °C [69]	T _B	100 °C [69]
Estado reglamentario	Con licencia para medicamentos parenterales y no parenterales [64]		

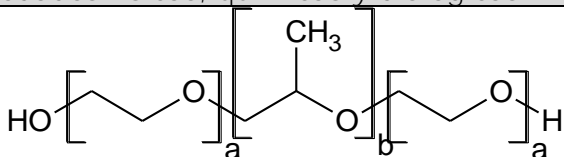
Seguridad	Seguro si cumple con los estándares de calidad de potabilidad y de contenido microbiano [64].
Toxicidad [64]	Considerado ligeramente más tóxico en productos inyectables que el suero fisiológico y la solución de Ringer. La ingesta de cantidades excesivas de agua puede llevar a intoxicación con alteración del balance electrolítico [64]. LD50 ratón (IP) 25g/kg
Impurezas [64]	NH ₄ ⁺ < 0.2 ppm Al < 10 ppb NO ₃ ⁻ < 0.2 ppm COT < 0.5 ppm Cl - Negativo SO ₄ ⁻ - Negativo Ca - Negativo Mg - Negativo Endotoxinas < 0.25 EU/mL Metales pesados < 0.1 ppm Estéril
Incompatibilidad	Reacciona con fármacos y excipientes susceptibles a hidrólisis. Reacciona de forma violenta con metales alcalinos y sus óxidos. También reacciona con sales anhidras, ciertos materiales orgánicos y carburo de calcio [64]
Método esterilización	Autoclave, filtración, radiación UV

Enrofloxacin, clorhidrato. Propiedades físicas, químicas y biológicas.			
Nombre	Clorhidrato de Enrofloxacin		
Función en la formulación	Principio Activo		
Descripción	Polvo amarillo claro		
Categoría química	Fluorquinolonas		
Fórmula química	C ₁₉ H ₂₃ CIFN ₃ O ₃		
Peso molecular	395.859 g/mol		
Carga formal	0		
Solubilidad (agua 25°C)	11.4447mg/mL		
pH (sol acuosa)	7.0		
			Estructura [65]
		logP	4.70
		PK _{a1}	5.97

Punto de fusión	225°C	pKa ₂	7.72
Punto de ebullición	Indeterminado	Materiales a evitar	Agentes oxidantes
λ_{MAX}	274nm		
Estabilidad	A pH 3.0 el grupo ácido se encuentra protonado debido a que el pH está por debajo del pKa1 y predominan las especies de carga positiva. A pH 4.0 el grupo carboxilo y amino se encuentran protonados y comienza la aparición de moléculas neutras y zwitterion. A pH 5.5 al estar cerca del pKa1 hay mayor desprotonación del grupo ácido y amino. A pH 6.2 se supera el valor del pKa1 por lo que el cambio de concentración es más evidente y la especie de mayor densidad es la carga nula y en menor concentración las cargas catiónicas. Por último a pH 7.4 y 9.0 la concentración de las cargas positivas es prácticamente cero y predominan las moléculas con cargas negativas.		
Farmacología	Antibiótico de amplio espectro		
Mecanismo de acción	Penetra la pared celular bacteriana a través de porinas, inhibe tanto la DNA girasa como la topoisomerasa IV		
Farmacocinética	Logra una absorción del 80-100% cuando se administra vía intramamaria, se distribuye tanto en órganos como en tejidos y después de cuatro horas rebasa la concentración mínima inhibitoria. Su metabolismo puede ser por dos vías ya sea por N-desalquilación o por glucoronización. Finalmente lleva la excreción por metabolismo hepático y por filtración renal.		
Seguridad	No se requieren medidas especiales		
Efectos adversos	Puede causar cristaluria renal en animales que no estén adecuadamente hidratados, inflamación y enrojecimiento en la zona administrada, su uso excesivo puede causar resistencia bacteriana.		
Toxicidad	Se han informado efectos tóxicos de las quinolonas sobre los sistemas nervioso, cardiovascular y gastrointestinal del hombre y de los animales, así como condrotoxicidad, toxicidad sobre la reproducción y el desarrollo, genotoxicidad, carcinogénesis y fototoxicidad		
	LD50 ratón oral 5000 mg/mL		
Incompatibilidad	Evitar agentes oxidantes fuertes		

Goma xantana. Propiedades físicas, químicas y biológicas.			
<p style="text-align: right;"> $M^+ = \text{Na, K, } 1/2 \text{ Ca}$ $R_1 = \text{H o COCH}_3$ $R_2, R_3 = \text{H o CCH}_3\text{CO}_2^-\text{M}^+$ $R_3 = \text{COCH}_3$ </p>			
Estructura [64]			
Función en la formulación	*Viscosante *Agente suspensor *Agente estabilizante [64]	Punto inflamabilidad	270 °C [64]
Descripción	Polvo blanco o crema Inodoro [64]	Fórmula química	$(\text{C}_{35}\text{H}_{49}\text{O}_{29})_n$
Categoría química	Polisacárido [64]	Peso molecular	Aproximadamente 1×10^6 g/mol [64]
pH (sol 1%)	6.0 – 8.0 [64]	Solubilidad (agua 25°C)	~33 mg/mL [64]
Densidad	1.6 g/cm ³ [64]	Viscosidad (25°C) 1%	1200-1600 cps [64]
T _F (sol 1%)	0 °C [64]		
Estado reglamentario	GRAS [64]		
Seguridad	Inflamable. Durante su manejo usar lentes de seguridad, guantes y bata. [64].		

Toxicidad [64]	No tóxico ni irritante.	
	LD50 rata oral > 45g/kg	LD50 ratón oral: > 1g/kg LD50 ratón IV: 100-250 mg/kg LD50 ratón IP: > 50 mg/kg
Impurezas [64]	Propan-2-ol < 750 ppm Cenizas 6.5 – 16.0 % Bacterias < 10 ³ UFC/g Hongos < 10 ² UFC/g Ácido pirúvico < 1.5 % As < 3 µg/g Pb < 3 µg/g Metales pesados < 0.003 %	
Incompatibilidad	Estable a pH de 3-12 y temperatura de 10-60 °C. Estable en presencia de enzimas, ácidos, bases y sales. Incompatible con tensoactivos, polímeros y conservadores catiónicos ya que provoca precipitación. También incompatible con agentes oxidantes, algunos recubrimientos para tabletas, carboximetilcelulosa de sodio e gel hidróxido de aluminio desecado. En condiciones altamente alcalinas y presencia de cationes metálicos produce gelación. La adición de etilenglicol, sorbitol o manitol previene la gelación. La viscosidad incrementa considerablemente en presencia de ceratonia, goma guar o silicato de magnesio y aluminio. [64]	

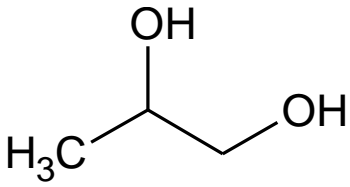
Lutrol. Propiedades físicas, químicas y biológicas.			
			
Estructura [64]			
Fórmula química	HO(C ₂ H ₄ O) _a (C ₃ H ₆ O) _b (C ₂ H ₄ O) _a H [64]		
Nombre	Poloxámero 188	Descripción	Granulado blanco Inodoro Ceroso [64]
Función en la formulación	Agente humectante [64]	Categoría química	Tensoactivo

Peso molecular	7680-9510 g/mol [64]	Solubilidad (agua 25°C)	~100 mg/mL [64]
Densidad (20°C)	1.06 g/cm ³ [64]	pH (2.5%)	5.0-7.4 [64]
T _F	52-57 °C [64]	Viscosidad (77°C)	1000 cps [64]
Punto de enturbiamiento	> 100 °C (10%)	HLB	29 [64]
Estado reglamentario	Con licencia para medicamentos parenterales y no parenterales [64].		
Seguridad	Combustible. No irritante. Sin hemólisis a concentración < 10%. No es metabolizado en el organismo. Durante su manejo usar lentes de seguridad, guantes y bata [64].		
Efectos adversos	Diarrea [64].		
Toxicidad [64]	No tóxico [64].		
	LD50 rata oral 9.4 g/kg LD50 rata IV 7.5 g/kg	LD50 ratón IV 1 g/kg LD50 ratón SC 15.5 g/kg LD50 ratón oral 15 g/kg	
Impurezas [64]	Metales pesados < 0.002% Agua < 1.0% Óxido de etileno < 1 ppm Óxido de propileno < 5 ppm 1,4-Dioxano < 5 ppm		
Incompatibilidad	Solución acuosa es estable en presencia de ácidos, bases y iones metálicos. Sin embargo, presenta crecimiento de mohos. Incompatible con fenoles, parabenos y agentes oxidantes fuertes [64].		
Método esterilización	Filtración [64]		

Manitol. Propiedades físicas, químicas y biológicas.	
Nombre	Manitol
Función en la formulación	Aumentar densidad [64]
Descripción	Polvo blanco Inodoro Cristalino [64]
Categoría química	Poliol
Fórmula química	C ₆ H ₁₄ O ₆ [64]
Peso molecular	182.17 g/mol [64]
Pureza	> 96.0%

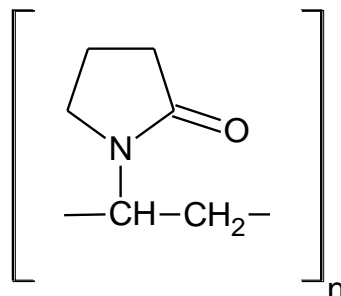
Forma polimórfica	5 estructuras cristalinas [70]		
Solubilidad (agua 25°C)	216 mg/mL [71]	Estructura [64]	
Densidad (20°C)	1.514 g/cm ³ [64]	pKa	13.5 [64]
T _F	166-168 °C [70]	Tamaño de partícula	100-520 μm [64]
T _B	290-295 °C [71]	logP	-3.10 [71]
λ _{MAX} (alcohol)	[65]	Viscosidad (25°C)	[65]
Farmacología	Posee propiedades diuréticas [70].		
Mecanismo de acción	El manitol es filtrado libremente por el glomérulo y mal reabsorbido por el túbulo renal, causando aumento de la osmolaridad del filtrado glomerular. El aumento de osmolaridad limita la reabsorción tubular de agua e inhibe la reabsorción tubular renal de sodio, cloruro y otros solutos, promoviendo así la diuresis [72].		
Estado reglamentario	GRAS [64]		
Seguridad	Combustible. Durante su manejo usar lentes de seguridad, guantes y bata [64]. Cuando se calienta a la descomposición, emite humo acre y humos tóxicos de monóxido de carbono y dióxido de carbono [70].		
Efectos adversos	Nausea, vómito, dolor de cabeza, resfriado, dolor en el pecho, edema pulmonar, letargo, confusión, fallo cardíaco y muerte. Irritación en piel, ojos y vías respiratorias. Puede causar desbalance electrolítico, hipersensibilidad, diarrea, sed, fiebre, taquicardia, hiponatremia, deshidratación, visión borrosa, convulsiones, urticaria, hiperglucemia y glucosuria [64].		
Toxicidad [64]	No cancerígeno [70].		
	LD50 rata oral 13.5 g/kg LD50 rata IV 9.69 g/kg	LD50 ratón IV 7.47 g/kg LD50 ratón IP 14 g/kg LD50 ratón oral 13.5 g/kg	
Impurezas [64]	Cl ⁻ < 0.007% SO ₄ ⁻² < 0.01% As < 1.0 ppm Pb < 0.5 ppm Metales pesados < 5 ppm Azúcares reductores < 0.2% Endotoxinas < 4 UI/g		

	Contaminación microbiológica < 100 UFC/g
Incompatibilidad	Solución mayor a 20% m/v presenta precipitación con cloruro de sodio y cloruro de potasio. Incompatible con cefapirin sódico y xilitol. Puede formar complejos con algunos metales como Al, Cu y Fe [64].
Método esterilización	Autoclave [64, 70], filtración [64]

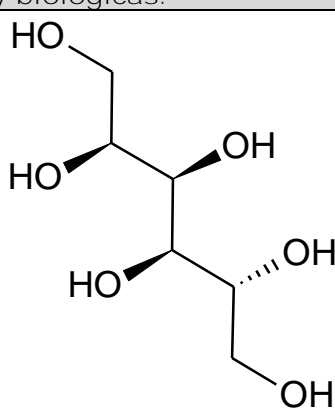
Propilenglicol. Propiedades físicas, químicas y biológicas.			
Nombre	1,2-propanodiol		
Función en la formulación	Cosolvente [64]		
Descripción	Líquido viscoso Incoloro Inodoro [64]		
Categoría química	Diol		
Fórmula química	C ₃ H ₈ O ₂ [64]		
Peso molecular	76.09 [64]		
Pureza	> 99.5% [64]		
Solubilidad (agua 20°C)	1x10 ⁶ mg/L [73]	Estructura [74]	
pH (sol 10%)	[64]	logP	-0.92 [75]
Densidad (20°C)	1.0361 g/cm ³ [75]	pKa	14.9 [73]
T _F	-60 °C [73]	T _B	187.6 [73]
Punto inflamabilidad	104 °C [73]	Viscosidad (25°C)	58.1 cps [64]
λ _{MAX} (agua)	[74]		
Estado reglamentario	GRAS [64]		
Seguridad	Inflamable. Durante su manejo usar lentes de seguridad, guantes y bata. Puede causar irritación en ojos, piel, mucosas y vías respiratorias. Administración parenteral puede causar dolor [64].		
Efectos adversos	Convulsiones, hiperosmolaridad, acidosis láctica [64].		
Toxicidad [64]	Ototoxicidad. No teratogénico, no mutagénico.		
	LD50 rata im 0.01g/kg LD50 rata ip 6.66g/kg LD50 rata iv 6.42g/kg LD50 rata oral 0.02g/kg LD50 rata sc 22.5g/kg	LD50 ratón ip 9.72g/kg LD50 ratón iv 6.63g/kg	

		LD50 oral 22.0g/kg LD50 ratón sc 17.34g/kg
Impurezas [64]	Agua < 0.2% Cl ⁻ < 0.007% SO ₄ ⁻² < 0.002% Metales pesados < 5 ppm As < 2 ppm	
Incompatibilidad	Higroscópico. Incompatible con agentes oxidantes [64]. A altas temperaturas en presencia de oxígeno tiende a oxidarse, originando productos como propionaldehído, ácido láctico, ácido pirúvico y ácido acético [75].	

PVP. Propiedades físicas, químicas y biológicas.			
Nombre	Polivinilpirrolidona		
Función en la formulación	Agente suspensor Potenciador de solubilidad [64]		
Descripción	Polvo blanco Inodoro Higroscópico [64]		
Categoría química	Lactama		
Fórmula química	(C ₆ H ₉ NO) _n [64]		
Peso molecular	2,500-3,000,000 [64]		
Solubilidad (agua 20°C)	> 10 mg/mL [76]	Estructura [64]	
pH (sol 5%)	3.0-7.0 [64]	logP	0.4 [76]
Densidad	1.180 g/cm ³ [64]	Tamaño de partícula	50-250 μm [64]
T _F	150 °C [64]	Viscosidad (20°C)	2.07 cps [76]
Punto inflamabilidad	364 °C [76]		
Estado reglamentario	Con licencia para medicamentos parenterales y no parenterales [64]		
Seguridad	Combustible [76]. No es absorbido por el tracto gastrointestinal ni otras mucosas. No es irritante para la piel ni produce sensibilidad. Puede producir granulomas subcutáneos en formulaciones intramusculares. Inflamable.		



	Durante su manejo usar lentes de seguridad, guantes y bata [64].
Efectos adversos	Puede causar fibrosis intersticial en los pulmones [76].
Toxicidad [64]	No tóxico. No cancerígeno. LD50 ratón IP 12g/kg
Impurezas [64]	Agua < 5% Pb < 10 ppm Aldehídos < 0.05% Hidrazina < 1 ppm Vinilpirrolidona < 10 ppm Pirrolidona < 3.0% Peróxidos < 400 ppm Metales pesados < 10 ppm
Incompatibilidad [64, 74, 77]	Oscurece cuando se calienta a 150°C y se reduce la solubilidad. Solución acuosa es susceptible a crecimiento de moho. Forma aductos moleculares en solución con sulfatiazol, salicilato de sodio, ácido salicílico, fenobarbital y tanino [64].


Sorbitol. Propiedades físicas, químicas y biológicas.					
Nombre	Sorbitol				
Función en la formulación	Vehículo Cosolvente [64]				
Descripción	Líquido Incoloro Inodoro [64]				
Categoría química	Poliol				
Fórmula química	C ₆ H ₁₄ O ₆ [74]				
Peso molecular	182.17				
Concentración	70% w/w				
Forma polimórfica	*Anhídrido *Polimorfo *Metaestable[64]				
Solubilidad (agua 20°C)	2 g/mL [64]			Estructura [74]	
pH (sol 10%)	4.5 – 7.0 [64]			logP	-2.20 [78]
Densidad	1.49 g/cm ³ [64]	pKa	13.6 [78]		
T _F	111 °C [74]	Tamaño de partícula	140-500 μm [64]		
Punto inflamabilidad	283 °C [74]	T _B	295 °C [74]		

λ_{MAX} (agua)	220 nm [74]	Viscosidad (25°C)	110.0 cps [64]
Farmacología	Diurético, laxante y catártico [74].		
Mecanismo de acción	El sorbitol retiene agua en el intestino grueso a través de la presión osmótica, estimulando así el peristaltismo del intestino y ejerciendo su efecto diurético, laxante y catártico [77].		
Metabolismo	Absorción: casi completa por vía oral. Pobre por vía rectal [74] Eliminación: Puede ser excretado directamente mediante los riñones o metabolizado a CO ₂ y dextrosa [78]		
Estado reglamentario	GRAS [64]		
Seguridad	Inflamable. No corrosivo. No volátil. Durante su manejo usar lentes de seguridad, guantes y bata [64]. Puede causar irritación en ojos, piel y vías respiratorias [74]		
Efectos adversos	Dolor abdominal y diarrea [79].		
Toxicidad	Exposición crónica disminuye los niveles hepáticos de hexoquinasa [79].		
	LD50 rata sc 29.6g/kg LD50 rata iv 7.1g/kg LD50 rata oral 15.9g/kg	LD50 ratón iv 9.48g/kg LD50 ratón oral 17.8g/kg	
Impurezas [64]	As < 1.3 ppm Cl ⁻ < 0.005% SO ₄ ⁻² < 0.006% Ni < 1 ppm Metales pesados < 5 ppm Pb < 1 ppm Azúcares reductores < 0.2% Azúcares totales < 1.0% Residuos de ignición < 0.02%		
Incompatibilidad [64, 74, 77]	Formación de quelatos con iones metálicos divalentes y trivalentes en condiciones ácidas o alcalinas fuertes. Formación de gel con PEG en agitación vigorosa a 45-50 °C Incrementa la velocidad de degradación de penicilinas en solución acuosa neutra Se generan gases inflamables o tóxicos al combinarse con metales alcalinos, nitruros y agentes reductores fuertes.		

	<p>Reacciona con oxiácidos y ácidos carboxílicos para formar ésteres y agua.</p> <p>Reacciona con agentes oxidantes para formar aldehídos y cetonas.</p> <p>Puede iniciar la polimerización de isocianatos y epóxidos.</p> <p>Incompatible con adsorbentes basados en celulosa</p>
--	--

Anexo II. Marbete

<p>ENCLORHID</p> <p>Suspensión de Clorhidrato de Enrofloxacin Cada caja contiene frasco con 250 mL Hecho por LABORATORIOS DEFARMEX, Laboratorio 2317, Laboratorio de Fisiología y Farmacología, Facultad de Medicina Veterinaria y Zootecnia, Universidad Nacional Autónoma de México, Ciudad Universitaria.</p>	<p>ENCLORHID</p> <p>Suspensión de Clorhidrato de Enrofloxacin</p> <p>Para el tratamiento y control de la mastitis</p>  <p>Administración intramamaria</p> <p>Lote: CE-161219-01 Caducidad: 19/12/2018</p>	<p>ENCLORHID</p>	<p>ENCLORHID</p>
<p>ENCLORHID</p>	<p>ENCLORHID</p>	<p>ENCLORHID</p> <p>Fórmula: Enrofloxacin Clorhidrato equivalente a Enrofloxacin base 1.5g por cada 100mL.</p> <p>Dosis: La que su médico veterinario indique</p> <p>Vía de administración: Intramamaria Su venta requiere receta médica</p>	<p>ENCLORHID</p> <p>Indicación terapéutica: Indicado para el tratamiento y control de la mastitis en bovinos. Modo de uso: La aplicación de la dosis indicada por el médico veterinario tratante requiere de cánula y jeringa. Reacciones adversas: Puede causar cristaluria renal en animales que no estén adecuadamente hidratados, inflamación y enrojecimiento en la zona administrada, su uso excesivo puede causar resistencia bacteriana. Contraindicaciones: No administrar en conjunto con fenacetina, fenotiazinas y warfarina. Tiempo de retiro: Tres días posteriores a su última aplicación, por lo que el ordeño de leche para su utilización es al cuarto día. Almacenamiento: Consérvese a no más de 35°C. Protéjase de la luz. No refrigerar ni congelar.</p>

ANEXO III - PROCEDIMIENTO NORMALIZADO DE OPERACIÓN PARA LA ELABORACION DE UNA SUSPENSIÓN DE CLORHIDRATO DE ENROFLOXACINA AL 1.5%			
	Aseguramiento de la calidad	Clave PNO-DF-EC-01	Versión: 01
	Lote: EC-LOTE-0001 Tamaño de lote: 250 mL	En vigor: enero 2017 Próxima revisión: enero 2018	
	Fecha inicio:	Fecha término:	
	Q.F.B. encargado del proceso		


Anexo III. Procedimiento Normalizado de Operación para la elaboración de una suspensión de clorhidrato de enrofloxacin a al 1.5%

1. Objetivo:

Preparar 250mL de una suspensión de clorhidrato de enrofloxacin a al 1.5%

2. Alcance

Este procedimiento se llevará a cabo en el laboratorio 106 edificio N, departamento de sistemas biológicos, Universidad Autónoma Metropolitana, unidad Xochimilco y laboratorio 2317 Laboratorio de fisiología y farmacología, Facultad de Medicina, Veterinaria y Zootecnia de la Universidad Nacional Autónoma de México, Ciudad Universitaria, para el proceso de elaboración de una suspensión de clorhidrato de enrofloxacin a al 1.5%


ANEXO III - PROCEDIMIENTO NORMALIZADO DE OPERACIÓN PARA LA ELABORACION DE UNA SUSPENSIÓN DE CLORHIDRATO DE ENROFLOXACINA AL 1.5%			
	Aseguramiento de la calidad	Clave PNO-DF-EC-01	Versión: 01
	Lote: EC-LOTE-0001 Tamaño de lote: 250 mL	En vigor: enero 2017 Próxima revisión: enero 2018	
	Fecha inicio:	Fecha término:	
	Q.F.B. encargado del proceso		

3. Responsabilidades

Cargo	Función
Personal del Área de desarrollo farmacéutico	Desarrollo del procedimiento adecuado para la elaboración de la suspensión ENCLORHID, Clorhidrato de enrofloxacin 1.5%
Personal área de producción	Aplicación de los lineamientos establecidos en este PNO para la elaboración de suspensión ENCLORHID, Clorhidrato de enrofloxacin 1.5%
Personal Área de control de calidad	Aplicación de los lineamientos establecidos en este PNO para la elaboración de pruebas de calidad suspensión ENCLORHID, Clorhidrato de enrofloxacin 1.5%
Responsable sanitario	Revisión y aprobación del PNO para la elaboración de suspensión ENCLORHID, Clorhidrato de enrofloxacin 1.5%

4. Seguridad

El personal involucrado en la manufactura de la suspensión deberá portar bata blanca, limpia en buen estado, cerrada. Cofia, cubrebocas y guantes de cirujano. No debe portar ningún tipo de maquillaje o joyería.


ANEXO III - PROCEDIMIENTO NORMALIZADO DE OPERACIÓN PARA LA ELABORACION DE UNA SUSPENSIÓN DE CLORHIDRATO DE ENROFLOXACINA AL 1.5%			
	Aseguramiento de la calidad		Clave PNO-DF-EC-01
	Lote: EC-LOTE-0001 Tamaño de lote: 250 mL		En vigor: enero 2017 Próxima revisión: enero 2018
	Fecha inicio:		Fecha término:
	Q.F.B. encargado del proceso		

5. Orden de producción

FORMULA MAESTRA			SURTIDO				
			Inició: _____h			Término: _____h	
Clave	Componente	Para 250 mL	Peso	Lote	Surtió	Verificó	Peso
	Clorhidrato de enrofloxacin	3.73g					
	Sorbitol	175 mL					
	Goma Xantana	1.25g					
	PVP	12.5g					
	Manitol	25g					
	Propilenglicol	12.5g					
	Ácido Acético	----					
	Agua	cbp					

6. Materiales y equipos

Materiales: clorhidrato de enrofloxacin de la FMVZ, (99.99%), goma xantana (95%), manitol COSMOPOLITA, propilenglicol COSMOPOLITA, PVP K30 CEDROSA (96.6%) y sorbitol Farmacia París (70%).


ANEXO III - PROCEDIMIENTO NORMALIZADO DE OPERACIÓN PARA LA ELABORACION DE UNA SUSPENSIÓN DE CLORHIDRATO DE ENROFLOXACINA AL 1.5%			
	Aseguramiento de la calidad	Clave PNO-DF-EC-01	Versión: 01
	Lote: EC-LOTE-0001 Tamaño de lote: 250 mL	En vigor: enero 2017 Próxima revisión: enero 2018	
	Fecha inicio:	Fecha término:	
	Q.F.B. encargado del proceso		

Equipos: Balanza Sartorius modelo 1-800, homogeneizador Ultraturrax IKA T25 Digital, propela OSD-20 BOECO Germany.

7. Procedimiento


7.1 Surtido y pesado de materias primas

	Realizó	Verificó
a) Verificar el orden y limpieza de la central de pesadas	_____	_____
b) Verificar la limpieza del material empleado en el pesado de materias primas	_____	_____
c) Verificas que las materias primas estén aprobadas	_____	_____
d) Identificar materias primas y pesarlas	_____	_____
e) Trasladar las materias primas pesadas al área de producción	_____	_____
f) Verificar el orden y limpieza de la central de pesadas	_____	_____


ANEXO III - PROCEDIMIENTO NORMALIZADO DE OPERACIÓN PARA LA ELABORACION DE UNA SUSPENSIÓN DE CLORHIDRATO DE ENROFLOXACINA AL 1.5%			
	Aseguramiento de la calidad	Clave PNO-DF-EC-01	Versión: 01
	Lote: EC-LOTE-0001 Tamaño de lote: 250 mL	En vigor: enero 2017 Próxima revisión: enero 2018	
	Fecha inicio:	Fecha término:	
	Q.F.B. encargado del proceso		

7.2 Fabricación de la suspensión

	Realizó	Verificó
a) Tamizar a través de una malla #200 todos los excipientes en el siguiente orden:		
Clorhidrato de enrofloxacin	_____	_____
Goma Xantana		
PVP		
Manitol		
b) Montar la propela para la preparación de la suspensión	_____	_____
c) Mezclar 175 mL de sorbitol con 12.5 mL de propilenglicol	_____	_____
d) Dispersar los 3.75 g de clorhidrato de enrofloxacin. Se debe adicionar lentamente para que la dispersión sea adecuada	_____	_____
e) Añadir lentamente los 12.5g de PVP	_____	_____
f) Adicionar los 25 g de manitol	_____	_____

ANEXO III - PROCEDIMIENTO NORMALIZADO DE OPERACIÓN PARA LA ELABORACION DE UNA SUSPENSIÓN DE CLORHIDRATO DE ENROFLOXACINA AL 1.5%			
	Aseguramiento de la calidad	Clave PNO-DF-EC-01	Versión: 01
	Lote: EC-LOTE-0001 Tamaño de lote: 250 mL	En vigor: enero 2017 Próxima revisión: enero 2018	
	Fecha inicio:	Fecha término:	
	Q.F.B. encargado del proceso		

- g) Mezclar por 5 minutos y montar el equipo de homogeneización (mezcla A) _____
- h) Ajustar las condiciones del homogeneizador a 10,000 rpm _____
- i) Homogeneizar la mezcla A durante cinco minutos _____
- j) Transportar la mezcla homogeneizada nuevamente a la propela y adicionar lentamente la goma xantana de tal manera que se evite la formación de grumos. _____
- k) Llevar a volumen de 250 mL con agua grado inyectable _____
- l) Llevar a pH 4.0 con ácido acético (mezcla B) _____
- m) Homogeneizar la mezcla B durante cinco minutos a 10,000 rpm _____
- n) Transferir el producto a un frasco ámbar con capacidad suficiente y llevar a cabo las pruebas de control de calidad. _____

ANEXO III - PROCEDIMIENTO NORMALIZADO DE OPERACIÓN PARA LA ELABORACION DE UNA SUSPENSIÓN DE CLORHIDRATO DE ENROFLOXACINA AL 1.5%			
	Aseguramiento de la calidad	Clave PNO-DF-EC-01	Versión: 01
	Lote: EC-LOTE-0001 Tamaño de lote: 250 mL	En vigor: enero 2017 Próxima revisión: enero 2018	
	Fecha inicio:	Fecha término:	
	Q.F.B. encargado del proceso		

Observaciones:
