



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES ZARAGOZA

**REFORMULACIÓN DE UNA SUSPENSIÓN CON CAOLÍN-PECTINA
OPTIMIZANDO LA CONCENTRACIÓN Y TIPO DEL AGENTE
VISCOSANTE**

T E S I S

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

P R E S E N T A:

MARÍA MAGDALENA AGUILAR FLORES

DIRECTORA DE TESIS:

QFB MÓNICA ELIZABETH MENDOZA JACOBO

ASESORA:

M. EN F. MA. DE LOURDES CERVANTES MARTÍNEZ



AÑO 2018

MÉXICO, CIUDAD DE MÉXICO



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

AGRADECIMIENTOS

Agradezco especialmente a mi directora de tesis QFB Mónica Elizabeth Mendoza Jacobo muchas gracias por el esfuerzo, dedicación, por todas sus enseñanzas, por compartir todos sus conocimientos y experiencias, por la confianza, por darme su apoyo y tiempo durante el desarrollo de este trabajo.

Muchas gracias a M. en F. María de Lourdes Cervantes Martínez, Dra. Leticia Cruz Antonio, M. en F. Leticia Huerta Flores y QFB Leticia Cecilia Juárez por apoyarme para culminar este trabajo, por brindarme parte de su tiempo, por la paciencia, por guiarme académicamente. Por su constante asesoría a lo largo de este tiempo.

Gracias a la Universidad Nacional Autónoma de México. Infinitas gracias a la Facultad de Estudios Superiores Zaragoza por ser el lugar en el que pude cumplir uno de mis más grandes sueños. Quiero expresar mi gratitud y respeto a todos y cada uno de los profesores que fueron partícipes de manera directa o indirecta en mi formación profesional.

DEDICATORIA

A mis padres, *Arturo y Ma. de Lourdes*, por darme la vida, porque con su apoyo y consejos he logrado culminar uno de mis más grandes sueños. Gracias por apoyar y respetar cada una de mis decisiones, por heredarme el tesoro de la educación y por inculcarme ese deseo de superación. Quiero que sepan que este logro también es de ustedes.

Viviré eternamente agradecida por su constante sacrificio y esfuerzo, las palabras no bastarán para agradecerles todo lo que han hecho por mí.

A mi novio *Isaac Román*, por darme tu amor y apoyo incondicional. Porque desde que apareciste mi vida cambio por completo, por ser mi mejor amigo, por descubrir y compartir esta nueva etapa de la vida juntos. Me has regalado muchos días felices y muchas risas, tantos momentos memorables. Te has esforzado por apoyarme en todos los aspectos de mi vida y me has dado la oportunidad de tener un cómplice en cualquier situación.

Por estar a mi lado durante el desarrollo de esta tesis, por darme consejos y porque nunca me dejaste caer, siempre me alentaste a seguir adelante, nunca dudaste de mi capacidad y me animaste en los momentos más difíciles. Porque juntos vivimos todas las etapas del proceso universitario.

A mis hermanos *Isabel y David* por estar a mi lado en el transcurso de la vida, por los buenos momentos que juntos hemos compartido.

A mis sobrinos *Aylin, David y Oscar Arturo*, porque me han enseñado que se puede ser feliz con las cosas más simples de la vida.

A mis suegros *Amalia y Román*, por brindarme su apoyo, por hacerme sentir bienvenida, por dejarme entrar en sus vidas; por ser un pilar fundamental en la etapa final de mi carrera universitaria.

ÍNDICE

Contenido

1) Introducción.....	1
2) Marco teórico.....	2
2.1 Desarrollo farmacéutico.....	2
2.2 Preformulación.....	4
2.3 Formulación.....	5
2.4 Optimización del producto.....	6
2.5 Calidad por diseño.....	7
2.6. Diseño de experimentos.....	10
2.7 Suspensiones.....	13
2.7.1 Formulación de suspensiones.....	14
2.7.2 Excipientes empleados en la formulación de una suspensión.....	18
2.7.3 Estabilidad física de una suspensión.....	27
2.7.3.1 Floculación en vehículos estructurados.....	28
2.7.3.2 Pruebas de estabilidad.....	30
2.8 Ventajas y desventajas de las suspensiones.....	31
2.9 Atributos de calidad en una suspensión.....	32
2.10 Ciclaje.....	34
2.11 Caolín.....	35
2.11.1 Sinónimos.....	35
2.11.2 Fórmula condensada y peso molecular.....	35
2.11.3 Propiedades físicas y químicas.....	35

2.11.4 Estabilidad.....	36
2.11.5 Incompatibilidades.....	36
2.11.6 Sustancias relacionadas.....	37
2.11.7 Categoría funcional.....	37
2.11.8 Farmacología.....	37
2.12 Pectina.....	37
2.12.1 Sinónimos.....	38
2.12.2 Fórmula empírica y peso molecular.....	38
2.12.3 Fórmula estructural.....	38
2.12.4 Categoría funcional.....	39
2.12.5 Aplicaciones en formulación farmacéutica.....	39
2.12.6 Propiedades físicas y químicas.....	39
2.12.7 Estabilidad.....	40
2.12.8 Farmacología.....	40
3) Planteamiento del problema.....	41
4) Hipótesis de trabajo.....	43
5) Objetivos.....	44
6) Material y método.....	45
6.1 Tipo de estudio.....	45
6.2 Material, equipos y reactivos.....	45
6.3 Metodología de trabajo.....	49
6.4 Procedimientos.....	50
6.4.1 Control de calidad de caolín.....	50
6.4.2 Control de calidad de pectina.....	52

6.4.3 Interacción sustancia activa-excipiente.....	55
6.4.4 Formulación.....	56
6.4.5 Control de calidad de la suspensión.....	61
6.4.6 Estudio de ciclaje.....	67
7) Resultados.....	68
7.1 Control de calidad de sustancias activas.....	68
7.2 Interacción sustancia activa-excipiente.....	70
7.3 Formulación.....	71
7.4 Control de calidad del estudio de ciclaje.....	76
8) Discusión de resultados.....	77
9) Conclusiones.....	82
10) Sugerencias.....	83
11) Referencias.....	84

Índice de figuras

1) Etapas principales en el desarrollo clásico de un medicamento	3
2) Energía de interacción entre dos partículas.....	15
3) Secuencia de pasos involucrados en la formación de una suspensión estable	29
4) Estructura esquemática de la pectina.....	38
5) Ciclos realizados durante el estudio de ciclaje.....	67
6) Comparación de medias de viscosidad con un nivel de confianza del 95%.....	75

Índice de cuadros

1) Fases de la experimentación del desarrollo de formulación.....	12
2) Tipos de surfactantes no iónicos empleados en suspensiones farmacéuticas.....	20
3) Agentes viscosantes comúnmente utilizados.....	21
4) Conservadores con actividad antimicrobiana.....	24
5) Antioxidantes usados en preparaciones farmacéuticas.....	25
6) Agentes edulcorantes empleados en suspensiones farmacéuticas.....	26
7) Propiedades relativas de partículas floculadas y defloculadas en suspensión.....	27
8) Mezclas binarias realizadas.....	55
9) Formulación de suspensión caolín-pectina, módulo TF II.....	56
10) Formulaciones propuestas.....	56
11) Control de calidad de pectina cítrica rápida.....	68
12) Control de calidad de caolín.....	69
13) Resultados de Cromatografía en capa delgada.....	70
14) Control de calidad para formulación F1 y F2.....	71
15) Formulaciones propuestas para diseño experimental.....	72
16) Control de calidad para formulaciones F1A, F2A, F1B y F2B.....	73
17) Resultados de viscosidad.....	74
18) Análisis de varianza para viscosidad.....	74
19) Formulación final, F1B.....	75
20) Control de calidad, estudio de ciclaje.....	76

1. INTRODUCCIÓN

Las enfermedades gastrointestinales son la segunda causa mayor de muerte en niños menores de cinco años presentándose 525 000 cada año. En México, la tasa de mortalidad por enfermedades diarreicas agudas (EDAS) registra 28 por cada 100 mil niños.

Las EDAS son aquellas cuyo principal síntoma son las evacuaciones poco consistentes o líquidas, y que superan el número de evacuaciones habituales, siendo una respuesta del organismo ante un agente agresor que, habitualmente es de origen infeccioso. La principal complicación de las diarreas es la deshidratación, la cual puede ser mortal si la cantidad de líquido y sales minerales perdidas es tal que, al no reponerse de forma adecuada, altera las funciones corporales básicas lo que pone en peligro la vida.

La mezcla de caolín y pectina es un medicamento antidiarreico que puede proporcionar alivio en los síntomas de diarreas leves; se ha usado extensamente por su habilidad de ligar e inactivar toxinas bacterianas; por lo que sigue siendo importante para un tratamiento eficaz.

Durante los últimos años en el entorno farmacéutico se busca desarrollar productos bajo el enfoque de la calidad por diseño (QbD por sus siglas en inglés); consiste en un acercamiento sistemático, que parte de objetivos predefinidos, haciendo énfasis en el conocimiento del producto, así como en la comprensión y el control de los procesos. Garantizar la calidad desde el momento mismo del desarrollo de los productos representa el motor del cambio hacia un verdadero manejo de la gestión del conocimiento y del riesgo.

En este trabajo el objetivo fue reformular una formulación, con fines docentes, para una suspensión de caolín-pectina, desde el enfoque de la calidad por diseño, modificando la concentración y el tipo de agente viscosante.

2. MARCO TEÓRICO

2.1 Desarrollo farmacéutico

El desarrollo farmacéutico tiene como objetivo diseñar un producto de calidad empleando un proceso de fabricación que pueda entregar el producto final con el rendimiento deseado. Un producto farmacéutico debe diseñarse para satisfacer las necesidades de los pacientes. Las estrategias para el desarrollo de productos varían de una compañía a otra y de un producto a otro. El conocimiento y la información adquirida en las etapas del desarrollo farmacéutico ofrecen una comprensión científica para apoyar el establecimiento del diseño, las especificaciones y los controles de fabricación. El desarrollo farmacéutico establece que el tipo de forma de dosificación seleccionada y la formulación propuesta son adecuadas para el uso propuesto. ¹

La *Figura 1* muestra las etapas principales de un modelo clásico para el desarrollo de un medicamento. El proceso comienza con la investigación sobre las causas de una enfermedad, que en algunos casos puede llevar a la identificación de una o varias dianas moleculares asociadas con esa enfermedad. Los pasos siguientes involucran la identificación de compuestos activos con la diana molecular y la optimización de su actividad biológica. Estos ensayos se hacen in vitro con blancos moleculares aislados de las células. Los compuestos activos se someten a varias evaluaciones experimentales que implican ensayos en líneas celulares, en animales y pruebas clínicas en humanos. Los compuestos que pasan satisfactoriamente por todas las etapas son aprobados para uso clínico por un agente regulatorio, por ejemplo, la Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios (COFEPRIS) en México o la Food and Drug Administration (FDA) en Estados Unidos. ²

Se estima que el desarrollo de un medicamento tarda aproximadamente entre 10 y 15 años y se invierten en promedio 800 millones de dólares, teniendo el mayor costo y tiempo las pruebas clínicas en humanos. El tiempo y costos tan elevados están asociados en gran medida a la gran cantidad de moléculas que fallan una o varias etapas del desarrollo de fármacos. ²

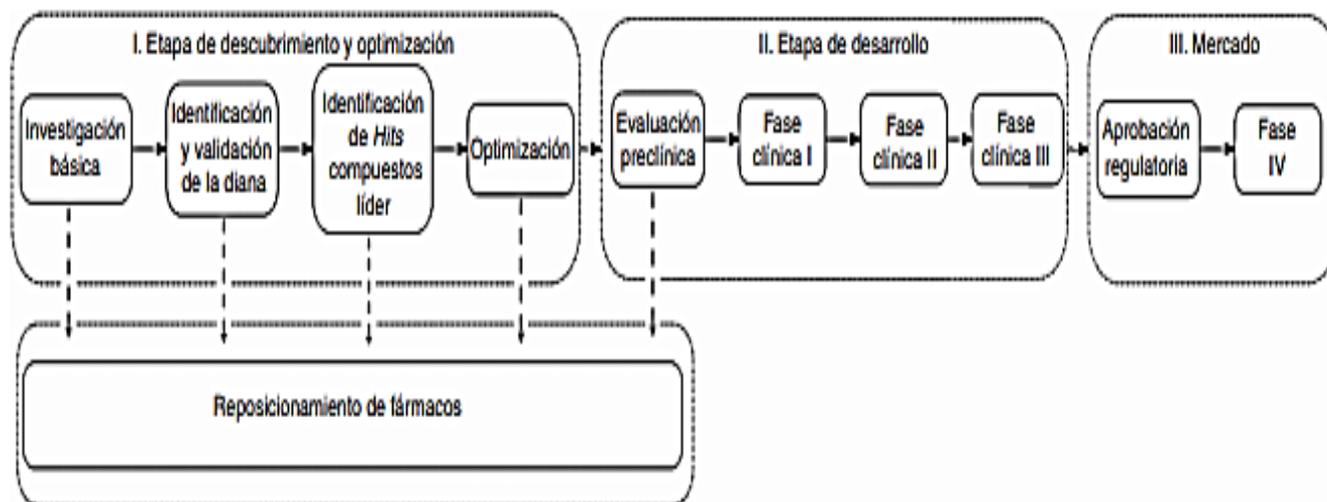


Figura 1. Etapas principales en el desarrollo clásico de un medicamento. ²

Un enfoque más sistemático del desarrollo, también definido como calidad por diseño (QbD), puede incluir, por ejemplo, la incorporación de conocimiento previo, resultados de estudios usando diseño de experimentos, uso de gestión del riesgo en calidad y uso del conocimiento adquirido a lo largo del ciclo de vida del producto. Los datos obtenidos de los estudios de desarrollo farmacéutico forman la base para la gestión del riesgo en calidad. Es importante saber que la calidad no se puede probar en los productos, es decir, la calidad debe incorporarse mediante la optimización del diseño de una formulación. ¹

El desarrollo farmacéutico incluye los siguientes elementos:

- ✓ Definir el perfil y objetivo del producto en lo que respecta a calidad, seguridad y eficacia, considerando, por ejemplo, la vía de administración, la forma de dosificación, la biodisponibilidad, la resistencia y la estabilidad.

- ✓ Identificar los posibles atributos de calidad del producto farmacéutico, de modo que las características del producto que tienen un impacto en la calidad del producto se puedan estudiar y controlar.
- ✓ Determinar los atributos críticos de calidad de la sustancia farmacológica, los excipientes, etcétera, y seleccionar el tipo y la cantidad de excipientes para administrar el medicamento.
- ✓ Seleccionar un proceso de fabricación apropiado con sus respectivos controles. ¹

El principal objetivo es obtener y verificar las propiedades deseables para la formulación de un medicamento; las actividades clave son las siguientes:

- ✓ Caracterización de requisitos fisicoquímicos, farmacocinéticos y/o dinámicos relevantes proporcionados por la molécula de fármaco.
- ✓ Identificación de los objetivos biofarmacéuticos relevantes en el desarrollo de la formulación.
- ✓ Elección de forma farmacéutica adecuada, principios de formulación y excipientes. ³

2.2 Preformulación

Dentro del desarrollo farmacéutico, las etapas críticas a realizar son la preformulación, formulación, optimización y el escalamiento.

Históricamente, la preformulación evolucionó a finales de la década de 1950 y principios de 1960 como resultado de un cambio de énfasis en el desarrollo de productos farmacéuticos industriales. ⁴

Los estudios de preformulación implican la selección del principio activo; selección de componentes de la formulación, selección de la forma farmacéutica, procesos de fabricación; determinación del sistema de cierre-envase más apropiado; desarrollo de métodos analíticos;

asignación de períodos de prueba de principio activo; la ruta sintética del principio activo y evaluación de los riesgos toxicológicos. ¹

Los objetivos son, por lo tanto:

- ✓ Establecer los parámetros fisicoquímicos necesarios de una sustancia farmacológica.
- ✓ Determinar su perfil de velocidad cinética.
- ✓ Establecer sus características físicas
- ✓ Establecer su compatibilidad con los excipientes seleccionados. ⁴

2.3 Formulación

El objetivo principal del diseño de las preparaciones es lograr una respuesta terapéutica previsible a un fármaco que forma parte de una formulación y que pueda fabricarse a gran escala con una calidad reproducible. Para asegurar la calidad del producto han de cumplirse múltiples condiciones: estabilidad química y física, conservación adecuada frente a la contaminación microbiana, uniformidad de dosis, aceptabilidad por los usuarios, envasado y etiquetado idóneos. ⁵

Cada tipo de forma farmacéutica requiere un estudio cuidadoso de las propiedades físicas y químicas de las sustancias farmacológicas con el fin de lograr que el producto sea estable y eficaz. Combinando estos datos con los obtenidos en los estudios farmacológicos y bioquímicos, es posible seleccionar la forma del fármaco y los aditivos más adecuados para la presentación de las formas farmacéuticas elegidas. ⁵

Se debe describir el desarrollo de la formulación, incluida la identificación de aquellos atributos que son críticos para la calidad del producto farmacéutico, tomando en consideración el uso previsto y la vía de administración. La información de diseños experimentales formales puede

ser útil para identificar variables críticas o que interactúan que podrían ser importantes para garantizar la calidad del producto farmacéutico. ⁶

2.4 Optimización del producto

El objetivo principal de una etapa de optimización cuando es requerida es que el producto seleccionado para su posterior desarrollo garantice y cumpla con las especificaciones de diseño y los parámetros de calidad críticos. El enfoque para la optimización del producto dependerá de la naturaleza del producto que se desarrolle. Siempre implicará probar una gama de opciones, por ejemplo: una variedad de excipientes de diferentes fuentes, con diferentes grados y concentraciones, en diferentes combinaciones, o una gama de tamaños de envases o diferentes materiales de embalaje. ³

En las primeras etapas, se proponen excipientes y se seleccionan los compatibles con el fármaco. La importancia de realizar estudios de compatibilidad es reducir el número de excipientes y las opciones de formulación. La etapa final de la optimización normalmente implicará generar suficientes datos de estabilidad en una o más variantes para seleccionar la mejor opción. El producto óptimo generalmente se seleccionará en función de los méritos técnicos. Sin embargo, puede ser necesario considerar otros factores, como el uso de nuevos excipientes y las implicaciones de seguridad asociadas a la toxicología. El proceso de fabricación utilizado durante la optimización del producto debería ser lo más representativo posible para llevar a cabo el escalamiento. Esto se debe a que el proceso de fabricación puede afectar las características de rendimiento del producto y podría influir en los resultados de los estudios clínicos. ³

Aunque el diseño y la optimización de productos y procesos se han representado como etapas separadas en el marco de desarrollo, en la práctica, a menudo se combinan o se vinculan

estrechamente. Al finalizar la optimización del producto, cuando se haya seleccionado la mejor formulación del producto, es conveniente resumir el trabajo realizado en un informe de optimización del producto. En el cual se debe hacer referencia a los datos primarios de la preformulación, la optimización del producto y los estudios de estabilidad, haciendo referencias cruzadas a otros informes de investigación cuando sea necesario. Debe justificar claramente las recomendaciones para la fórmula cuantitativa y las especificaciones de excipientes, componentes y productos. ³

La optimización de una formulación es esencial para garantizar la entrega exitosa y constante del fármaco sin comprometer otros criterios. Por lo tanto, es imperativo que la formulación clave y los parámetros del proceso se identifiquen y seleccionen basándose en una evaluación de riesgos cuantitativa y apropiada para cada fase con respecto a la forma de dosificación clínica que tiene propiedades adecuadas. Este enfoque es crucial para garantizar una alta probabilidad de alcanzar el perfil farmacocinético y, por lo tanto, la eficacia deseada y la seguridad del paciente, así como la fabricación y el costo. ⁷

2.5 Calidad por diseño

La industria farmacéutica es una de las más estrictamente reguladas por lo que sus productos deben ser de excelente calidad. Sin embargo, hay problemas que sugieren que el desarrollo farmacéutico y los procesos de fabricación pueden mejorarse. El estado actual, en términos de rendimiento y defectos (por ejemplo, relación de calidad y productividad), no es comparable a algunas de las industrias más avanzadas (por ejemplo, la industria de semiconductores). Se pueden encontrar defectos en la calidad del producto farmacéutico, como el bajo rendimiento del proceso de fabricación o, lo que es más peligroso, algunos que pueden afectar el rendimiento terapéutico del fármaco (o ambos). Se reconoce que la calidad del producto en la industria farmacéutica a veces viene con el precio de un gran esfuerzo y costo. ⁸

La FDA inició en 2002 una iniciativa titulada Pharmaceutical Current Good Manufacturing Practices for the 21st Century, un enfoque basado en el riesgo que alentó a la industria farmacéutica a adoptar modernas técnicas de gestión de la calidad. Como participante en el Consejo Internacional para la Armonización de Requisitos Técnicos para el Registro de Productos Farmacéuticos de Uso Humano (ICH), la FDA contribuyó a una serie de directrices como ICH Q4B Evaluación y recomendación de textos de farmacopea para su uso en regiones ICH, ICH Q8 Desarrollo farmacéutico, ICH Q9 Gestión de la evaluación de riesgos e ICH Q10 Sistemas de calidad farmacéutica. Estas modernas técnicas de gestión de la calidad enmarcadas en términos de conceptos reguladores farmacéuticos han sido colectivamente denominadas calidad por diseño (QbD). QbD puede definirse como un enfoque científico, basado en el riesgo, holístico y proactivo para el desarrollo de productos farmacéuticos. Comienza en la etapa de concepto de producto y se aplica a lo largo del desarrollo y en la comercialización.⁹

Calidad por diseño (QbD) es un concepto introducido por la Conferencia Internacional sobre Armonización (ICH) Q8, como un enfoque sistemático del desarrollo, que comienza con objetivos predefinidos y enfatiza la comprensión de productos y procesos y el control del proceso, basado en gestión del riesgo en calidad. Los objetivos predefinidos conforman las características de calidad del producto farmacéutico que idealmente deberían alcanzarse, teniendo en cuenta la seguridad y la eficacia de ese producto farmacéutico. A través del proceso científicamente basado en el desarrollo de productos, se identifican los parámetros críticos del proceso (CPP) y los atributos críticos de calidad (CQA) del producto. CQA es una propiedad o característica física, química, biológica o microbiológica que debe estar dentro de un límite, rango o distribución apropiados para garantizar la calidad deseada del producto. CPP es un parámetro de proceso cuya variabilidad tiene un impacto en un CQA. La identificación

de un CQA se basa en la gravedad del daño al paciente si el producto queda fuera del rango aceptable para ese atributo. ⁸

El enfoque de calidad por diseño para el desarrollo de productos incluiría adicionalmente los siguientes elementos:

- ✓ Una evaluación, comprensión y refinamiento sistemático de la formulación y el proceso de fabricación.
- ✓ Identificar mediante, conocimiento previo, experimentación y evaluación de riesgos los atributos de los materiales y los parámetros del proceso que pueden tener un efecto en la calidad del producto.
- ✓ Determinar las relaciones funcionales que vinculan los materiales y los parámetros del proceso con los atributos de calidad del producto.

Como resultado, este enfoque más sistemático podría facilitar la mejora continua y la innovación a lo largo del ciclo de vida del producto. ¹

El paradigma QbD realiza una evaluación de riesgos durante la etapa de concepto del producto para identificar los principios activos y excipientes que tienen una alta probabilidad de afectar los atributos de calidad del producto farmacéutico. Luego se realiza la experimentación para determinar el impacto en la formulación (activos y excipientes) y el proceso de fabricación de los productos farmacéuticos; y se adopta una estrategia de control para mitigar el riesgo de fracaso y el posible impacto en la calidad del producto. Al comprender la variación de las propiedades de los excipientes en relación con los parámetros críticos del proceso y los atributos de calidad, el fabricante de productos farmacéuticos puede crear robustez y flexibilidad en sus procesos de fabricación. ⁹

2.6 Diseño de experimentos

En el campo de la industria es frecuente hacer experimentos o pruebas con la intención de resolver un problema o comprobar una idea (conjetura, hipótesis); por ejemplo, hacer algunos cambios en los materiales, métodos o condiciones de operación de un proceso, probar varias temperaturas en una máquina hasta encontrar la que da el mejor resultado o crear un nuevo material con la intención de lograr mejoras o eliminar algún problema. ¹⁰

El diseño estadístico de experimentos es precisamente la forma más eficaz de hacer pruebas; consiste en determinar cuáles pruebas se deben realizar y de qué manera, para obtener datos que, al ser analizados estadísticamente, proporcionen evidencias objetivas que permitan responder las interrogantes planteadas, y de esa manera clarificar los aspectos inciertos de un proceso, resolver un problema o lograr mejoras. ¹⁰

Los métodos del diseño experimental desempeñan también un papel importante en las actividades del diseño de ingeniería, donde se desarrollan productos nuevos y se hacen mejoramientos en los productos existentes; puede redundar en productos cuya fabricación sea más sencilla, en productos que tengan un desempeño y confiabilidad de campo mejorados, en costos de producción más bajos y en tiempos más cortos para el diseño y desarrollo del producto. ¹¹

El enfoque del diseño estadístico de experimentos, que está en el núcleo de QbD, tiene la flexibilidad para tratar con múltiples componentes que implican restricciones de muchos tipos diferentes. En el enfoque estadístico, se crea y prueba una serie de formulaciones en una secuencia planificada. Los niveles de los componentes candidatos varían en un diseño de mezcla y se mide el rendimiento de las formulaciones. ¹²

Los contornos de la superficie de respuesta se examinan analíticamente para determinar el espacio de diseño, que cumple con las especificaciones. Las formulaciones confirmatorias adicionales generalmente se prueban para verificar las predicciones del modelo. El enfoque estadístico tiene muchos beneficios importantes, la comprensión de la formulación aumenta en gran medida, así como la probabilidad de un desarrollo exitoso de la formulación. ¹²

A lo largo de los años, se ha reconocido que la experimentación es más efectiva cuando se aborda con una estrategia en mente. Para ser eficaz, cualquier estrategia debe reconocer que el diseño, o la secuencia de diseños, debe coincidir con el entorno experimental; y que las herramientas del diseño experimental deben integrarse en la estrategia y deben vincularse y secuenciarse para guiar al experimentador. ¹²

Esta estrategia conduce a los siguientes principios, que pueden mejorar el trabajo experimental:

- ✓ Planea por adelantado; definir la serie de experimentos necesarios para satisfacer el objetivo del programa.
- ✓ Al principio, incluya (o al menos considere) todos los factores (x) que posiblemente sean importantes; recordando el efecto de Pareto, y el hecho de que la mayor parte de la variación será causada por un pequeño subconjunto de factores, de modo que, a medida que avance la experimentación, los factores importantes se descubrirán y se probarán en experimentos posteriores.
- ✓ No gaste todos los recursos en un solo experimento: rara vez se resuelve un problema en un solo experimento. ¹²

Una estrategia que utiliza estos principios se desarrolló en DuPont en la década de 1960, y se ofreció en talleres públicos a partir de la década de 1970. En el caso de la formulación, esta

estrategia identifica dos entornos experimentales: detección y optimización. El objetivo de cada una de las fases y los diseños utilizados se resumen en el *Cuadro 1*.¹²

*Cuadro 1. Fases de la experimentación del desarrollo de formulación.*¹²

Característica	Fase de selección	Fase de optimización
Número de componentes	Más de 6	2-5
Información deseada	Componentes críticos	Ecuación de predicción, optimización, espacio de diseño
Modelo	Lineal	Lineal y curvilíneo
Diseño de experimentos	Selección: Diseño simple: líneas y extremos	Superficie de respuesta: Diseño simple: líneas y extremos

En pocas palabras, la fase de experimentación tiene como objetivo identificar un número menor de componentes para estudiarlos en los experimentos planteados en la optimización.

En la fase de optimización, se desarrolla un modelo predictivo para el sistema que se puede usar para encontrar condiciones de operación útiles usando diagramas de contorno de superficie de respuesta. La estrategia utilizada depende del entorno experimental, que incluye los objetivos del programa experimental, la naturaleza de los componentes (x) y respuestas (y), los recursos disponibles, la calidad de la información a desarrollar y la teoría disponible para guiar el diseño y análisis de experimentos.¹²

2.7 Suspensiones

Una suspensión es un sistema disperso, compuesto de dos fases, las cuales contienen él o los fármacos y aditivos. Una de las fases, la continua o la externa es generalmente un líquido y la fase dispersa o interna, está constituida de sólidos (fármacos) insolubles, pero dispersables en la fase externa. ¹³

Las suspensiones se pueden clasificar en función de las características de la fase dispersa o del medio de dispersión. Las formas de dosificación de una suspensión se pueden clasificar en base a su vía de administración. ¹⁴

Basándose en el tamaño de partícula de la fase dispersa, las suspensiones pueden clasificarse como dispersión gruesa ($>1 \mu\text{m}$), dispersión coloidal ($<1 \mu\text{m}$) o nanosuspensión (10-100 nm); en función del orden en que se reduce el diámetro de partícula. Además, las suspensiones pueden ser sólidas en líquido o sólidas en gas. Las suspensiones como formas farmacéuticas de dosificación pueden prepararse para la vía de administración oral, tópica, oftálmica, ótica y nasal. ¹⁴

Al formular una suspensión farmacéutica, se deben considerar varios factores, que incluyen:

- ✓ Dosis del principio activo.
- ✓ Vía de administración.
- ✓ Características fisicoquímicas del principio activo (por ejemplo, solubilidad).
- ✓ Propiedades biofarmacéuticas del principio activo.
- ✓ Las propiedades físicas y químicas de los otros componentes de la formulación. ¹⁵

2.7.1 Formulación de suspensiones

La mayoría de las suspensiones farmacéuticas, son inherentemente inestables. Con el tiempo, en ausencia de agitación, la fase dispersa tenderá a sedimentar para formar una capa de sedimentos en el fondo del contenedor. Dependiendo de la naturaleza de las partículas de la fase dispersa, este sedimento puede ser fácilmente resuspendido o muy difícil. Hay formas de abordar este último problema. Pero primero es necesario revisar algunas de las teorías relacionadas con la estabilidad de la suspensión.¹⁵

a) La ecuación de Stokes

El asentamiento de partículas suspendidas se describe mediante la ecuación de Stokes que se puede escribir de la siguiente manera:

$$v = \frac{d^2(\rho_s - \rho_o)g}{18 \eta_o}$$

Donde v es la velocidad de sedimentación de la partícula, d es el diámetro de la partícula, ρ_s es la densidad de la fase dispersa, ρ_o es la densidad de la fase continua (medio de dispersión), g es la aceleración debida a la gravedad, y η_o es la viscosidad dinámica de la fase continua. Como g es una constante, tenemos tres oportunidades para modificar la velocidad de sedimentación de la partícula; reduciendo las partículas, reduciendo la diferencia de densidad entre la fase dispersa y continua, y aumentando la viscosidad de la fase continua.¹⁵

La ecuación de Stokes se aplica correctamente a las suspensiones diluidas donde las partículas no interfieren entre sí y, por lo tanto, son libres de asentarse. En la mayoría de las suspensiones farmacéuticas, la concentración de partículas en suspensión es tal que hemos obstaculizado la sedimentación, las partículas interfieren entre sí durante la sedimentación. La velocidad de sedimentación modificada está dada por:

$$v' = v\varepsilon^n$$

Donde v' es la velocidad de sedimentación obstaculizada, v es la velocidad de sedimentación de la ecuación de Stokes, ϵ es la porosidad del sistema, n es la medida de obstaculización. ¹⁵

b) Teoría DLVO

La teoría DLVO se aplica a los sistemas coloidales y no es totalmente aplicable a las suspensiones "gruesas". Sin embargo, da una idea de cómo funcionan ciertos estabilizadores; la teoría fue desarrollada independientemente por Derjaguin y Landau, y por Verwey y Overbeek en la década de 1940. Se basa en la premisa de que las fuerzas que actúan sobre partículas coloidales dispersas se deben a la repulsión electrostática y a las fuerzas de atracción de tipo Van der Waals. A medida que dos partículas en suspensión se aproximan, eventualmente las fuerzas repulsivas se harán evidentes, la doble capa comienza a interferir y se requiere energía para forzar a las partículas para que superen la repulsión; cuando continúan acercándose se aglomeran debido a que predomina la fuerza de atracción y se moverán al mínimo primario y se coagularán debido a la fuerza de Van der Waals, esta teoría se ilustra en la *Figura 2*. ¹⁵

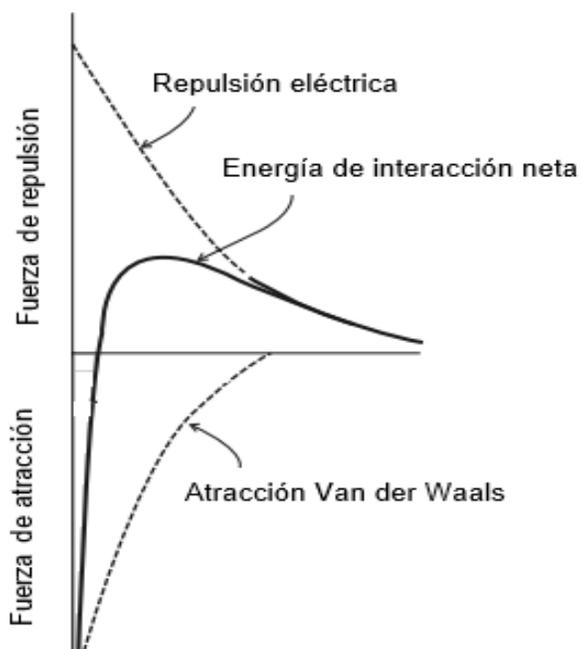


Figura 2. Energía de interacción entre dos partículas. ¹⁵

Siempre que las partículas se mantengan de tal manera que no se aproximen más que el máximo primario, las partículas deben permanecer suspendidas. Si el máximo primario es grande en comparación con la energía térmica de las partículas, la dispersión coloidal debe ser estable y las partículas permanecen dispersas. La altura del máximo primario, la barrera de energía para la coagulación depende del potencial zeta de las partículas y la concentración de electrólito en la fase continua. Los coloides liofílicos se estabilizan mediante una combinación de interacciones de la doble capa eléctrica y la solvatación. Ambos deben debilitarse para que ocurra la coagulación. ¹⁵

c) Estabilización estérica

La estabilización estérica también se conoce como estabilización por coloides protectores. Los materiales poliméricos no iónicos que se adsorben en la superficie de las partículas pueden estabilizar una solución liofóbica. Como dos partículas con polímero adsorbido se aproximan entre sí, habrá una interacción estérica a medida que las capas adsorbidas interactúen, lo que conduce a la repulsión. En general, las partículas no se acercan más del doble del espesor de la capa de polímero adsorbida. El efecto se puede clasificar además como estabilización entálpica o estabilización entrópica. ¹⁵

d) Sistemas floculados frente a defloculados

La reducción del tamaño de partícula es una forma de mejorar la estabilidad física de una suspensión y de reducir la tasa de sedimentación. Desafortunadamente, a menudo existe una desventaja al tener partículas muy pequeñas (pero no coloidales). Aunque se sedimentan más lentamente, por lo general son mucho más difíciles de resuspender. En algunos casos, la resuspendibilidad agitando el envase no es posible; las partículas grandes en contraste, aunque se asientan más rápidamente, son más fáciles de resuspender. ¹⁵

Muchas fases dispersas utilizadas en suspensiones farmacéuticas son polvos muy finos que, si se dejaran sedimentar, serían muy difíciles de resuspender, como consecuencia no son aptas para su uso en pacientes. Se dice que tales fases dispersas están "defloculadas". Es posible utilizar técnicas de formulación para hacer que las partículas finas formen aglomerados más grandes, también denominados "flóculos"; los cuales comprenden partículas de fase dispersa con fase continua atrapada entre las partículas. Por lo tanto, son menos densas que las partículas individuales, lo que ayuda a la estabilidad de la suspensión. Las suspensiones verdaderamente floculadas son típicamente muy fáciles de resuspender, pero puede haber problemas con la sedimentación rápida de manera que no es posible obtener una dosis precisa, sin importar con que fuerza y por cuánto tiempo se agita la suspensión. Sin embargo, parece haber un compromiso en cuanto a que es posible obtener un sistema parcialmente defloculado, también conocido como floculación controlada. ¹⁵

Típicamente, los cambios entre las suspensiones floculadas, parcialmente defloculadas y defloculadas están mediados por cambios en el pH, presencia de iones, carga de partículas e interacciones partícula-partícula. Un ejemplo de tal sistema es la loción de calamina de la farmacopea británica, en la que la inclusión de citrato de sodio y ácido crea una suspensión parcialmente defloculada que tiene una estabilidad en suspensión adecuada y, sin embargo, es fácil de resuspender simplemente agitando la botella. ¹⁵

2.7.2 Excipientes empleados en la formulación de una suspensión

En las formas farmacéuticas líquidas, el vehículo constituye la mayor parte de la formulación y tiene una importancia relevante, ya que mantiene el principio activo estable y aporta características cruciales para su biodisponibilidad en el organismo administrado. ¹⁶

De manera general, la formulación de una suspensión está constituida por diferentes aditivos, entre los que se encuentran un vehículo líquido, estabilizadores de pH, conservadores, quelantes, antioxidantes, surfactantes, viscosantes y correctores de aroma y sabor. ¹⁶

✓ Fármaco

Usualmente insoluble en agua, deben ser de tamaño de partícula uniforme en el intervalo de 1-50 μm . Idealmente, el API (Active Pharmaceutical Ingredient) debe ser insoluble en la fase continua. Si este es el caso, y el API es física y químicamente estable en presencia de agua, la formulación de una suspensión debería ser sencilla. Sin embargo, muchos API son suficientemente solubles en la fase continua para que la solubilidad sea un problema, como consecuencia de las variaciones de temperatura de almacenamiento que pueden conducir a la sobresaturación y al crecimiento de cristales. Este fenómeno puede ser contrarrestado por el uso del inhibidor de la cristalización para una aplicación particular que dependerá del API y de los otros componentes de la formulación. ¹⁵

✓ Agente humectante (surfactantes)

La superficie de las partículas de fármaco dispersadas puede ser hidrófila o hidrófoba. Los fármacos con superficies hidrófobas son usualmente difíciles de dispersar en un medio acuoso. Los agentes humectantes son tensoactivos que reducen la tensión superficial de un medio acuoso y facilitan el humedecimiento de partículas hidrófobas. ¹⁷

Un surfactante es un nombre general para materiales que poseen actividad superficial; en solución tienden a orientarse en la superficie del líquido. Son moléculas anfifílicas; es decir, parte de la molécula es hidrofílica y parte es lipofílica. Esta combinación de las dos afinidades opuestas en la misma molécula hace que se orienten a la interfaz y de ese modo reducen la tensión interfacial entre las fases continua y dispersa. Hay varias clases generales de surfactantes: aniónico, catiónico, anfótero y no iónico. ¹⁵

a) Surfactantes catiónicos

Se usan generalmente como conservadores en formulaciones farmacéuticas debido a sus propiedades antimicrobianas, también pueden ser utilizados en preparaciones para la garganta, por ejemplo, cloruro de cetilpiridinio. Muchos surfactantes catiónicos pueden irritar la mucosa en concentraciones más altas. Hay un grupo de surfactantes catiónicos que es bien tolerado; los fosfátidos, por ejemplo, fosfatidilcolina. ¹⁵

b) Surfactantes aniónicos

Son, por ejemplo, el lauril sulfato de sodio y el docusato sódico. Sin embargo, los surfactantes aniónicos también pueden afectar el tracto gastrointestinal y actuar como laxantes por encima de ciertas concentraciones. Por lo tanto, son de uso restringido ya que requieren bajas concentraciones, existe una posible interacción e incompatibilidad con los componentes de la suspensión. ¹⁵

c) Surfactantes anfóteros

Son moléculas zwitteriónicas, es decir, tienen un grupo ácido y uno básico en la misma molécula además de tener partes hidrofílicas y lipofílicas, por ejemplo, la cocamidopropilbetaína. Se utilizan principalmente en el desarrollo y la fabricación de suspensiones utilizadas como lociones tópicas y champús para el cabello, y no para uso interno. ¹⁵

d) Surfactantes no iónicos

Con mucho, el mayor grupo de surfactantes utilizados en la formulación de suspensiones farmacéuticas son los no iónicos. Hay varios tipos disponibles; una lista de los surfactantes no iónicos que se han usado en formulaciones farmacéuticas se muestra en el *Cuadro 2*.¹⁵

*Cuadro 2. Tipos de surfactantes no iónicos empleados en suspensiones farmacéuticas.*¹⁵

Nombre genérico	Sinónimos/Nombre comercial
Ésteres de ácidos grasos de polioxietileno sorbitán	Polisorbato, Tween®
Polioxietileno 15 hidroxistearato	Macrogol 15 hidroxistearato, Solutol HS15®
Derivados del aceite de ricino polioxietilenado	Cremophor® EL, ELP, RH40
Estearatos de polioxietileno	Myrj®
Ésteres de ácidos grasos de sorbitano	Span®
Éter alquil de polioxietileno	Brij®
Éter nonilfenol de polioxietileno	Nonoxynol®

Los surfactantes del *Cuadro 2*, con la excepción de los ésteres de sorbitán, todos contienen restos de polioxietileno de diferentes longitudes de cadena como componente hidrofílico; los componentes lipofílicos son ácidos grasos o ácidos grasos sustituidos.¹⁵

La concentración común de un surfactante en una formulación varía de 0.05 - 0.5 %. En la práctica, muy a menudo se usan combinaciones de agentes surfactantes para preparar y estabilizar los sistemas dispersos. La combinación de un tensioactivo más hidrófobo conduce a la formación de una película compleja en la interfaz.⁴

✓ Agente viscosante

Estos son usualmente polímeros hidrófilos que se añaden a una suspensión para aumentar la viscosidad y retardar la sedimentación. La mayoría de los agentes viscosantes tienen regiones hidrófilas e hidrófobas, e interactúan con la superficie de la partícula en suspensión. En el *Cuadro 3* se muestran algunos ejemplos que se emplean comúnmente.¹⁷

Cuadro 3. Agentes viscosantes comúnmente utilizados. ¹⁷

Nombres	Carga iónica
<i>Derivados de celulosa</i>	
Metilcelulosa	Neutral
Hidroxipropilmetilcelulosa	Neutral
Carboximetilcelulosa (calcio, sodio)	Neutral
Hipromelosa	Neutral
Celulosa microcristalina	Neutral
<i>Polímeros</i>	
Povidona	Neutral
Carbómero	Aniónica
Óxido de polioetileno	Neutral
<i>Gomas</i>	
Goma xantana	Aniónica
Carragenina	Aniónica
<i>Inorgánicos (arcillas)</i>	
Atapulguita	Aniónica
Bentonita	Aniónica

Los agentes viscosantes estabilizan las formas de dosificación líquidas, la combinación de JRS Pharma Vivapur® MCG ofrece una gran estabilidad, fácil manejo y uniformidad de contenido. Vivapur® MCG es un compuesto coprocesado, que consiste en celulosa microcristalina (MCC) y carboximetilcelulosa sódica (Na-CMC); es un polvo que fluye libremente. Después de la activación, construye una dispersión de color blanco opaco que enmascara partículas insolubles, dando a la suspensión un aspecto homogéneo. Tras la agitación, las dispersiones de MCG muestran una disminución en la viscosidad dependiente del tiempo y se vuelven líquidas. Una regeneración completa, también dependiente del tiempo, de la viscosidad tiene lugar durante un período de descanso posterior.

Por otro lado, la goma xantana es un polisacárido de alto peso molecular, es un material estable que proporciona propiedades como agente suspensor y agente emulsificante. Estos agentes se añaden a las suspensiones para inhibir la aglomeración y disminuir la

sedimentación. Las suspensiones altamente viscosas pueden prolongar el tiempo de vaciado gástrico, disolver lentamente el fármaco y disminuir la velocidad de absorción. ¹⁷

El nivel de incorporación requerido para cualquier agente viscosante depende de la naturaleza y composición de la suspensión, el tamaño de partícula de los componentes, la viscosidad requerida y la vía de administración. Los derivados de celulosa se usan típicamente en el rango 0.5 - 2.5%, la crospovidona puede usarse hasta aproximadamente el 20% de la suspensión, de manera similar se pueden emplear los materiales inorgánicos. Estos niveles de incorporación se pueden exceder, y hay productos en el mercado que contienen estos materiales a niveles más altos. Al igual que con otros componentes en la formulación, los agentes viscosantes tienen el potencial de interactuar con componentes de la fase continua. Por ejemplo, en agua, la celulosa microcristalina puede adsorber aminas primarias. Este fenómeno se suprime en presencia de un electrolito 0.05 M. La adsorción es debida a la presencia de restos ácidos sobre la celulosa microcristalina. Durante la fabricación, se neutralizan con amoníaco, pero en suspensión acuosa, y en la ausencia del electrolito, los residuos de amoníaco en la celulosa microcristalina pueden ser desplazados por aminas primarias. ¹⁵

✓ Amortiguador de pH

Un sistema disperso adecuadamente formulado debe exhibir una estabilidad física aceptable en una amplia gama de valores de pH. Si se requiere un pH específico, el sistema puede mantenerse al valor deseado utilizando un amortiguador adecuado. Esto es especialmente importante para los fármacos que poseen grupos ácidos o básicos ionizables en los que el pH del vehículo a menudo influye en la estabilidad y / o solubilidad. Estas sales amortiguadoras o electrolitos deben usarse con extrema precaución ya que pequeños cambios en la concentración pueden alterar la carga superficial de la fase dispersa y, por lo tanto, afectar la

estabilidad general del sistema. Las sales activas osmóticas (cloruro de sodio) y/o estabilizadores (EDTA disódico) pueden reemplazarse por un electrolito orgánico, como dextrosa, manitol o sorbitol, para evitar una posible desestabilización. Por lo general, se requieren ajustes en osmolaridad o tonicidad cuando se preparan sistemas dispersos oftálmicos o inyectables. ⁴

Para las suspensiones estabilizadas principalmente por material polimérico, es importante considerar cuidadosamente el valor de pH óptimo del producto ya que ciertas propiedades del polímero, especialmente el comportamiento reológico, pueden depender fuertemente del pH del sistema. La mayoría de los sistemas dispersos son estables en un rango de pH de 4 a 10, pero pueden flocular en condiciones de pH extremo. Por lo tanto, cada dispersión debe examinarse para determinar la estabilidad del pH durante un período de almacenamiento adecuado. Cualquier cambio en los valores de pH podría ser indicativo de un posible problema de inestabilidad. ⁴

✓ Conservador

Los conservadores a menudo se agregan en suspensiones acuosas debido a que los agentes viscosantes y edulcorantes son buenos medios para el crecimiento de microorganismos. Algunos conservadores son iónicos, como el benzoato de sodio, y pueden interactuar o formar complejos con otros ingredientes de la suspensión, lo que reduce su eficacia. Los disolventes, como los alcoholes, la glicerina y el propilenglicol también pueden tener algún efecto conservador dependiendo de su concentración. Los conservadores con actividad antimicrobiana típicos se enumeran en el *Cuadro 4*. ¹⁷

Cuadro 4. Conservadores con actividad antimicrobiana. ¹⁷

Nombre	Rango de concentración (%)
Alcoholes	
Etanol	>20
Propilenglicol	15-30
Alcohol de bencilo	0.5-3
Surfactantes	
Cloruro de benzalconio	0.004-0.02
Ácidos	
Ácido sórbico	0.05-2
Ácido benzoico	0.1-0.5
Parabenos	
Metilparabeno	0.2
Propilparabeno	0.05

La preservación contra el crecimiento microbiano es un aspecto importante en un sistema disperso, no solo con respecto a la contaminación, sino también en términos de la integridad física y química del sistema. Los productos líquidos acuosos son propensos a la contaminación microbiana porque el agua en combinación con excipientes derivados de fuentes naturales sirve como un medio excelente para el crecimiento de microorganismos. Además de los riesgos patogénicos, la contaminación microbiana puede provocar decoloración o separación en dos fases de los productos debido a una disminución del potencial zeta en ausencia de una preservación adecuada. ⁴

Los principales criterios para la selección de un conservador adecuado incluyen la eficacia frente a un amplio espectro de microorganismos, estabilidad (vida útil), toxicidad, compatibilidad con otros ingredientes en la formulación. Otros factores específicos por considerar pueden incluir el sitio de aplicación, el pH del medio de dispersión, la solubilidad en el vehículo, una adsorción en la fase sólida o en los materiales de empaque. ⁴

✓ Antioxidantes

Algunos componentes de las suspensiones farmacéuticas son susceptibles a la degradación oxidativa. Las moléculas antioxidantes pueden ser incluidas en la formulación para reducir la degradación de estos otros componentes. El tipo de antioxidante dependerá de la naturaleza de la formulación. Una lista de antioxidantes que pueden usarse en productos farmacéuticos se da en el *Cuadro 5*.¹⁵

*Cuadro 5. Antioxidantes usados en preparaciones farmacéuticas.*¹⁵

Nombre	Comentarios
Ácido ascórbico	Vitamina C; utilizado a un nivel de 0.01-0.1%. Las incompatibilidades incluyen álcalis, metales pesados, oxidantes. Ascorbato de sodio en solución se oxida rápidamente por encima de pH 6.
Metabisulfito de sodio, bisulfito de sodio, sulfito de sodio	Normalmente se usa a niveles de 0.001-0.1%, aunque hay productos aprobados con niveles más altos. Metabisulfito de sodio se usa a pH bajo, bisulfito de sodio a pH intermedio y sulfito de sodio a pH alto.
Metabisulfito de potasio	Normalmente se usa a niveles de 0.001-0.1%. Incompatible con ácidos fuertes, agua y algunos metales.
Tocoferol	También conocido como alfatocoferol. Generalmente se usa a un nivel de 0.005-0.05 %. Sinergias con lecitina y palmitato de ascorbilo. Incompatible con peróxidos y con iones metálicos.

✓ Agentes quelantes

Los agentes quelantes son moléculas que tienen la capacidad de formar complejos estables con iones metálicos, incluyendo metales traza y metales pesados. Los materiales utilizados en aplicaciones farmacéuticas como agentes quelantes comprenden: EDTA, edetato disódico, edetato cálcico disódico y ácido cítrico; estos son materiales iónicos y tienen el potencial de interactuar con otros componentes de la formulación.¹⁵

✓ Edulcorantes

A menudo se añaden edulcorantes a las suspensiones para reducir un sabor desagradable. Algunos son más estables que otros en solución acuosa. Estos serán factores importantes en la selección final del agente edulcorante. Una lista de agentes edulcorantes para su uso en suspensiones farmacéuticas orales, se incluye en el Cuadro 6. Las posiciones reguladoras para los diferentes edulcorantes varían según el país y la región. ¹⁵

Cuadro 6. Agentes edulcorantes empleados en suspensiones farmacéuticas. ¹⁵

Agente edulcorante	Dulzura (sacarosa=1)	Comentarios
Acesulfame K	180-200x	Estable en pH ácido. Estable en solución a pH 3-3.5.
Aspartame	180-200x	Inestable en presencia de humedad. Estabilidad óptima a pH 4,5.
Inulina	Ligeramente dulce	No calórico Adecuado para uso de pacientes diabéticos, material natural.
Sacarina	500x	Deja un sabor metálico en la boca.
Sorbitol	0.5-0.6x	Azúcar hidrogenado; no cariogénico. Reacciona con el óxido de hierro lo que conduce a descoloramiento.
Sucralosa	300-1000x	Estable por encima de pH 3; pH óptimo 5-6. No cariogenico.
Sucrosa	1	Cariogénico Mostrará las reacciones de un azúcar reductor debido a las trazas de "azúcar invertido".

x= poder de dulzura en relación con la sacarosa, por ejemplo, 200x equivale a 200 veces más dulce que la sacarosa.

✓ Saborizantes y colorantes.

Se añaden saborizantes para mejorar la aceptación del producto por parte del paciente y los colorantes para proporcionar un aspecto más estético al producto final. La elección del colorante suele estar ligada a la elección del sabor, y sus opciones también están relacionadas con la población de pacientes, grupo de edad, región geográfica, y necesidad terapéutica. ¹⁷

2.7.3 Estabilidad física de una suspensión

Las suspensiones son sistemas cinéticamente estables, pero termodinámicamente inestables. Cuando se dejan en reposo durante un período de tiempo largo, las partículas en suspensión tienden a sedimentar; cuando una suspensión es defloculada las partículas se asentarán como pequeñas partículas individuales, y dará lugar a un sedimento de bajo volumen y alta densidad que puede ser difícil o imposible de redispersar. ¹⁵

Cuando las partículas se mantienen juntas en una estructura abierta, se dice que el sistema está en estado de floculación. Las partículas floculadas se sedimentan rápidamente y forman un sedimento de baja densidad que es fácilmente dispersable. Las propiedades relativas de las partículas floculadas y defloculadas en suspensión se proporcionan en el *Cuadro 7*. ¹⁵

Cuadro 7. Propiedades relativas de partículas floculadas y defloculadas en suspensión. ¹⁵

Defloculada	Floculada
✓ Las partículas en suspensión existen como entidades separadas.	✓ Las partículas forman agregados libres.
✓ La tasa de sedimentación es lenta, porque cada partícula se asienta por separado y el tamaño es mínimo.	✓ La tasa de sedimentación es alta, porque las partículas se sedimentan como un flóculo.
✓ Sedimentan lentamente.	✓ Sedimentan rápidamente.
✓ El sedimento finalmente se compacta. Las fuerzas de repulsión entre las partículas son superiores y se forma una torta dura que es difícil redispersar.	✓ El sedimento no es compacto, las partículas no se unen entre sí. El sedimento es fácil de redispersar.
✓ La suspensión tiene una apariencia adecuada, porque el material permanece suspendido por un tiempo relativamente largo. El sobrenadante permanece turbio, incluso cuando el asentamiento es evidente.	✓ La suspensión es algo antiestética debido a la sedimentación rápida y la presencia de un sobrenadante claro.

El estado de floculación de un producto en suspensión es controlado principalmente por la naturaleza de la superficie de las partículas suspendidas. La carga superficial, es decir, el

potencial zeta de la partícula puede ajustarse para moverse entre un estado floculado y defloculado. Además, la adsorción de polímeros o surfactantes puede estabilizar las suspensiones al evitar la eliminación de agua entre las partículas. ¹⁵

Los factores de formulación que se pueden ajustar para evitar que se afecte la estabilidad física de la formulación incluye lo siguiente:

- ✓ Floculación/Defloculación: agregar surfactante, agregar un agente de floculación con carga opuesta a la partícula del fármaco, agregar un surfactante superficie no iónico, ajustar la fuerza iónica del vehículo, en función del pKa del fármaco ajustar el pH para modificar la carga superficial.
- ✓ Tasa de sedimentación: aumentar la viscosidad del vehículo, disminuir el tamaño de partícula del fármaco, desarrollar un vehículo estructurado mediante la adición de un agente viscosante para evitar que sedimente. ¹⁵

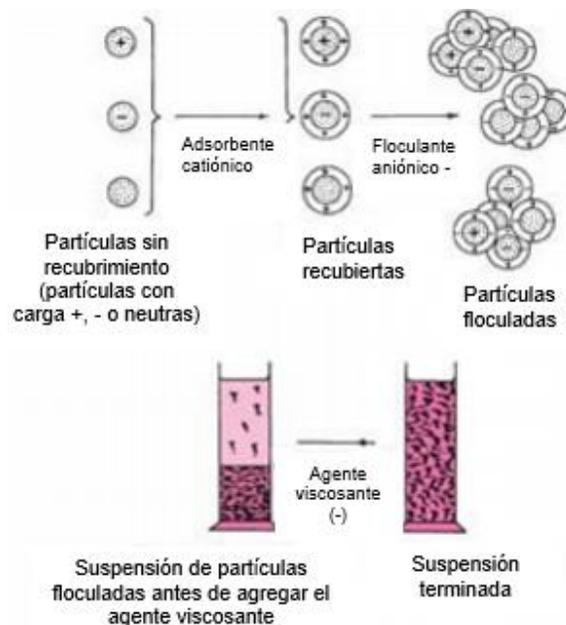
El tamaño de partícula del principio activo juega un papel clave en la estabilidad física y biodisponibilidad del producto farmacológico. La velocidad de sedimentación, la aglomeración y la resuspendabilidad se ven afectadas por el tamaño de partícula. ¹⁵

2.7.3.1 Floculación en vehículos estructurados

Aunque el enfoque de floculación controlada es capaz de cumplir los requisitos fisicoquímicos deseados en una suspensión farmacéutica, el producto puede parecer poco adecuado si el volumen de sedimentación no es cercano o igual a 1. En consecuencia, en la práctica, se agrega frecuentemente un agente viscosante para retardar la sedimentación y evitar la formación de los flóculos. Esto puede conducir a incompatibilidades, dependiendo de la carga inicial de las partículas y la carga transportada por el agente viscosante. Por ejemplo, supóngase que se prepara una dispersión de partículas cargadas positivamente que luego se

flocula mediante la adición de la concentración correcta de un electrolito aniónico tal como fosfato de potasio monobásico. Se puede mejorar la estabilidad física de este sistema al agregar una cantidad mínima de uno de los hidrocoloides (carboximetilcelulosa, carbopol, bentonita, etcétera). No se observará ninguna incompatibilidad física porque la mayoría de los coloides hidrófilos están cargados negativamente y, por lo tanto, son compatibles con los agentes floculantes aniónicos. Sin embargo, si se flocula una suspensión de partículas negativamente cargadas con un electrolito catiónico (cloruro de amonio), la posterior adición de un hidrocoloide puede dar como resultado un producto incompatible.

En estas circunstancias, es necesario usar un coloide protector para cambiar el signo de la partícula de negativo a positivo. Esto se logra mediante la adsorción en la superficie de la partícula de una amina de ácido graso (que se ha comprobado para asegurar la no toxicidad) o un material como la gelatina, que está cargada positivamente por debajo de su punto isoeléctrico. Entonces se puede usar un electrolito aniónico para producir flóculos que son compatibles con el agente viscosante cargado negativamente. Tales eventos secuenciales se muestran en la *Figura 3*.¹⁸



*Figura 3. Secuencia de pasos involucrados en la formación de una suspensión estable.*¹⁸

2.7.3.2 Pruebas de estabilidad

El propósito de las pruebas de estabilidad es proporcionar evidencia de cómo la calidad de una sustancia farmacológica o producto formulado varía con el tiempo bajo la influencia de una variedad de factores ambientales como la temperatura, la luz y la humedad. El objetivo final es aplicar pruebas apropiadas para permitir establecer las condiciones de almacenamiento recomendadas, períodos de prueba y vida útil. Es necesario establecer la "idoneidad para el propósito" del producto a lo largo de una vida útil propuesta, estableciendo que todos los atributos que afectan el rendimiento del producto en uso no se modifican durante el período de almacenamiento hasta la fecha de vencimiento propuesta. Las pruebas deben incluir factores que afectan la potencia del fármaco, la formación de productos de degradación, la integridad microbiológica y física del producto. También puede ser necesario medir otros parámetros de calidad que se consideran importantes, como las características organolépticas y la estética. ³

Los estudios de estabilidad se llevan a cabo durante todas las etapas del desarrollo de nuevas sustancias farmacológicas, productos formulados, y en su caso, nuevos excipientes en la formulación. Sin embargo, el diseño del estudio de estabilidad y el tipo de prueba dependerán de la etapa del proceso de desarrollo y la naturaleza del medicamento. Los tipos de estudios de estabilidad llevados a cabo durante el desarrollo generalmente incluirán lo siguiente:

- ✓ Prueba de estabilidad acelerada.
- ✓ Estabilidad para respaldar la seguridad y los estudios clínicos.
- ✓ Estabilidad para admitir aplicaciones de licencia de producto. ³

Las pruebas de estabilidad deben incluir la apariencia (incluida la formación de precipitados), color, olor, valoración, los productos de degradación, pH, contenido de conservadores y los límites microbianos. Además, para las suspensiones, se debe considerar la redispersabilidad, las propiedades reológicas, el tamaño y distribución de partículas. ¹⁹

2.8 Ventajas y desventajas de las suspensiones

Las suspensiones proporcionan una serie de ventajas y desventajas distintas en comparación con otras formas de dosificación. Las ventajas de las suspensiones como productos farmacéuticos son:

- ✓ Los derivados insolubles de fármacos pueden ser más estables en el vehículo acuoso que la sal soluble equivalente.
- ✓ Los polvos insolubles suspendidos son fáciles de administrar.
- ✓ Los polvos insolubles como el Caolín se pueden administrar en suspensión y pueden actuar como adsorbentes de toxinas en el tracto gastrointestinal.
- ✓ Los fármacos suspendidos se absorberán más rápidamente en el tracto gastrointestinal, en comparación con una forma sólida.
- ✓ Facilita la administración en pacientes pediátricos y geriátricos. ²⁰

Las desventajas de las suspensiones como productos farmacéuticos son que:

- ✓ Se deben agitar vigorosamente antes de administrar una dosis.
- ✓ La exactitud de la dosis puede no ser la correcta.
- ✓ Las condiciones de almacenamiento pueden afectar negativamente al sistema disperso, produciendo aglutinaciones del sólido en dispersión, lo que conduce a una potencial inexactitud en la dosificación.
- ✓ Como todas las formas de dosificación líquidas, su material de envase es siempre mucho más grande y más voluminoso que una forma sólida. Esto hace que sea pesado y difícil de transportar. ²⁰

2.9 Atributos de calidad en una suspensión

Hay muchas consideraciones en el desarrollo y preparación de una suspensión farmacéutica. Además de la eficacia terapéutica, la estabilidad química de los componentes de la formulación, la permanencia de la preparación y el atractivo estético, cualidades deseables en todas las preparaciones farmacéuticas, algunas otras características se aplican más específicamente a la suspensión farmacéutica:

- ✓ Una suspensión farmacéutica preparada apropiadamente se precipitará lentamente y se redispersará fácilmente tras agitar suavemente el recipiente.
- ✓ El tamaño de partícula del fármaco debe permanecer inalterado.
- ✓ La suspensión debe ser de fácil manejo, en cuanto al recipiente que la contenga.

Estas características principales de una suspensión dependen de la naturaleza de la fase dispersa, del medio de dispersión y de los adyuvantes farmacéuticos.²⁷

La mayoría de los controles específicos de las suspensiones son los destinados a evaluar su estabilidad. En general, los ensayos se realizan a tiempo cero y tras distintos períodos de almacenamiento recurriendo a la aplicación de condiciones drásticas.²¹

Algunos atributos de calidad para una suspensión incluyen los siguientes:

- a) Uniformidad de contenido. Todas las dosis de un recipiente multidosis deben tener una uniformidad aceptable del contenido de fármaco. Además, el contenido de fármaco debe ser uniforme entre diferentes botellas de un lote determinado de la suspensión.¹⁴
- b) Volumen de sedimentación. Una vez que una suspensión se ha dejado intacta durante un período de tiempo suficiente, es probable que muestre cierto grado de separación de la fase dispersa del medio de dispersión. La proporción del volumen ocupado por la fase

separada que contiene una concentración más alta del sólido disperso es un indicador de la estabilidad física de la suspensión. Entre más alto este volumen, más estable es la suspensión. ¹⁴

- c) Ausencia de cambio de tamaño de partícula y crecimiento de cristal de principio activo. La distribución del tamaño de partícula de la suspensión debe permanecer constante. El crecimiento de cristales tiende a ocurrir debido a las fluctuaciones de temperatura durante el almacenamiento y debido a la amplia distribución del tamaño de partícula. El crecimiento de cristales puede ser inhibido por la adición de polímeros. ¹⁴
- d) Propiedades organolépticas. La aceptación por parte de los usuarios se mejora usualmente mediante el uso de edulcorantes, saborizantes y colorantes. Para fármacos de sabor especialmente amargo o desagradable, de otro modo, pueden utilizarse enfoques de enmascaramiento del sabor tales como adsorción de fármaco sobre una resina de intercambio iónico. ¹⁴
- e) Resuspendibilidad. El material suspendido debe asentarse lentamente y debe redispersarse fácilmente al agitar suavemente el recipiente. ¹⁴
- f) Redispersabilidad. Las partículas que se depositan en el fondo del recipiente no deben formar una torta dura, pero deben ser redispersadas fácilmente en una mezcla uniforme cuando se agita. ¹⁴
- g) Viscosidad. Las suspensiones no deben ser demasiado viscosas para verterlas libremente de una botella o para fluir. ¹⁴
- h) Límites microbianos. El uso de conservantes antimicrobianos se considera suficiente para suspensiones orales y tópicas, mientras que las suspensiones parenterales, nasales y oftálmicas deben ser estériles. ¹⁴

- i) Apariencia. La suspensión no debe mostrar ningún cambio inesperado en el color, o cualquier otro cambio en la apariencia física o percepción de la forma de dosificación, tal como olor. ¹⁴
- j) Adhesión de partículas al envase. Cuando las paredes de un recipiente se humedecen, puede formarse una capa adherente de partículas de suspensión, que subsiguientemente puede secarse hasta una capa dura y gruesa. Los tensoactivos pueden modificar la adhesión de las partículas de suspensión disminuyendo la tensión superficial y la adsorción, dando lugar a fuerzas de modificación de la interacción entre las partículas y el recipiente. ¹⁴
- k) La estabilidad química se refiere a la ausencia de degradación química del fármaco durante la vida útil del producto bajo las condiciones de almacenamiento recomendadas en el envase. ¹⁴

2.10 Ciclaje

Se debe considerar un estudio de los efectos de la variación de la temperatura, particularmente si es apropiado para las condiciones de envío y almacenamiento de ciertos productos farmacéuticos. Los productos farmacéuticos susceptibles a la separación de fases, la pérdida de viscosidad, la precipitación y la agregación deben evaluarse bajo tales condiciones térmicas. Como parte de las pruebas de estrés, el producto farmacéutico empaquetado debe pasar por ciclos a través de condiciones de temperatura que simulen los cambios que probablemente se encuentren una vez que el producto farmacéutico se distribuya. ¹⁹

- ✓ Un estudio de ciclaje de temperatura para productos farmacéuticos que pueden estar expuestos a variaciones de temperatura superiores a la congelación puede consistir en tres ciclos de dos días a temperatura de refrigeración (2-8 °C) seguido de dos días en condiciones de almacenamiento acelerado (40 °C). ¹⁹

- ✓ Un estudio de ciclaje para productos farmacéuticos que pueden estar expuestos a temperaturas bajo cero puede consistir en tres ciclos de dos días a temperatura de congelación (-10 a -20 °C) seguido de dos días en condiciones de almacenamiento acelerado (40 °C).¹⁹
- ✓ Para aerosoles inhalables, el estudio de ciclo recomendado consiste en tres o cuatro ciclos de seis horas por día, entre la temperatura de congelación y 40 ° C (75-85 % HR) durante un período de hasta seis semanas.¹⁹
- ✓ Para productos de medicamentos congelados, el estudio de ciclo recomendado debe incluir una evaluación de los efectos debidos a la descongelación acelerada en un microondas o un baño de agua caliente a menos que esté contraindicado en la etiqueta.

Las alternativas a estas condiciones pueden ser aceptables con la justificación adecuada.¹⁹

2.11 Caolín

2.11.1 Sinónimos

Silicato de aluminio hidratado, arcilla de China, caolinita, arcilla de porcelana, arcilla blanca.²²

2.11.2 Fórmula condensada y peso molecular

$\text{Al}_2\text{H}_4\text{O}_9\text{Si}_2$, 258.16 g/mol.²²

2.11.3 Propiedades físicas y químicas

Se presenta como un polvo blanco, untuoso, de color blanco a blanco grisáceo libre de partículas arenosas. Tiene un sabor característico, y cuando se humedece con agua se vuelve más oscuro en color.²²

Acidez/Alcalinidad: pH=4.0 - 7.5 para una suspensión acuosa al 20 % p/v.

Dureza (Mohs): 2.0, muy bajo.

Higroscopicidad: a humedades relativas entre aproximadamente 15-65 %, el contenido de humedad de equilibrio a 25 °C es de aproximadamente 1% p/p, pero a humedades relativas superiores a aproximadamente 75 %, el caolín absorbe pequeñas cantidades de humedad.

Distribución del tamaño de partícula: tamaño mediano= 0.6 - 0.8 µm.

Índice de refracción: 1.56

Solubilidad: Prácticamente insoluble en éter dietílico, etanol (95%), agua, otros solventes orgánicos, ácidos diluidos fríos y soluciones de hidróxidos alcalinos.

Gravedad específica: 2.6

Viscosidad (dinámica): 300 mPas (300 cP) para una suspensión acuosa al 70 % p/v.

Blancura: 85 - 90 % del brillo de MgO. ²²

2.11.4 Estabilidad

Es un material estable; como es un material natural, puede ser propenso al crecimiento de microorganismos tales como *Bacillus anthracis*, *Clostridium tetani* y *Clostridium welchii*.

Cuando está humedecido con agua, el caolín se oscurece. Debe almacenarse en un recipiente bien cerrado en un lugar fresco y seco. ²²

2.11.5 Incompatibilidades

Las propiedades adsorbentes del caolín pueden influir en la absorción de otros medicamentos administrados por vía oral. Los fármacos presuntamente afectados por el caolín incluyen amoxicilina, ampicilina, cimetidina, digoxina, lincomicina, fenitoína y tetraciclina. Con la clindamicina, la tasa (pero no la cantidad) de absorción fue afectada por el caolín. ²²

2.11.6 Sustancias relacionadas

Bentonita, Silicato de magnesio y aluminio. ²²

2.11.7 Categoría funcional

Adsorbente, Agente viscosante, diluyente en tabletas y cápsulas. ²²

2.11.8 Farmacología

Se usa en formulaciones farmacéuticas orales y tópicas, generalmente se considera un material no tóxico y no irritante. Se han administrado dosis vía oral de aproximadamente 2 a 6 g de caolín cada 4 horas para el tratamiento de la diarrea. ²²

Las propiedades absorbentes del caolín podrían resultar en unión de otros fármacos que se administran en conjunto o a la misma hora, por ejemplo, el caolín absorbe ácido mefenámico y ácido flufenámico, fenilbutazona, indometacina y ácido metiazínico. Por lo tanto, reduce el efecto de cualquier agente antiinflamatorio no esteroideo. ²³

La inhalación crónica de caolín puede causar enfermedades del pulmón (silicosis o kaolinosis). Se recomienda protección en los ojos. ²²

2.12 Pectina

La pectina fue descubierta por Vauquelin en 1790 pero caracterizada hasta 1825 por Braconnot, quien descubrió a esta sustancia como el principal agente gelificante en las frutas. Todas las sustancias pécticas son polímeros del ácido galacturónico y pueden ser diferenciadas por el grado de sustitución con los grupos metilos que se encuentran esterificando los carboxilos de las pectinas. Las pectinas cuyo contenido de metoxilo oscila entre 7 y 14 % son de grado elevado de esterificación y gelifican con una alta concentración

de azúcar aumentando su poder gelificante conforme el contenido de metoxilos es mayor. Se usan principalmente en la elaboración de ates, jaleas y mermeladas, estimándose que a este fin se destinan entre un 85 y 95 % del total. La industria farmacéutica, de cosméticos, textil y hasta la siderúrgica han reportado diferentes usos para la pectina. ²⁴

2.12.1 Sinónimos

Pectina cítrica, Pecto, AP 40, E440. ²²

2.12.2 Fórmula empírica y peso molecular

Es un componente vegetal de alto peso molecular, similar a un carbohidrato, con un peso molecular de 30 000 - 100 000. ²²

2.12.3 Fórmula estructural

Es un polisacárido complejo que comprende principalmente residuos de ácido galacturónico esterificados en una cadena α -(1-4). Los grupos ácidos a lo largo de la cadena están esterificados en gran medida con grupos metoxi. Los grupos hidroxilo también pueden estar acetilados, en la *Figura 4* se muestra la estructura de la pectina. ^{22, 25}

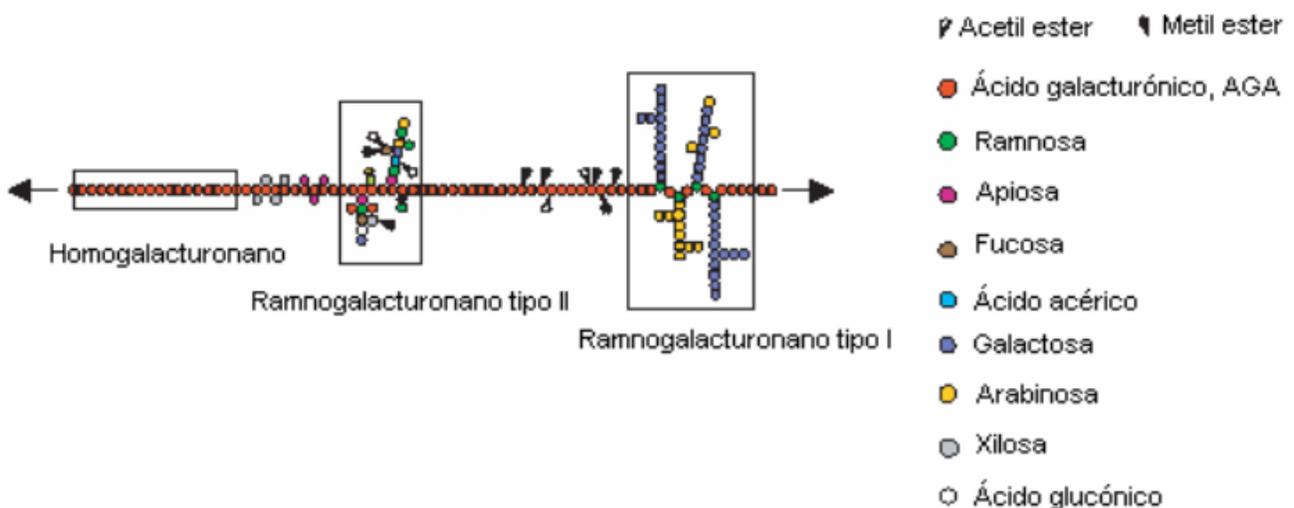


Figura 4. Estructura esquemática de la pectina. ²⁵

2.12.4 Categoría funcional

Adsorbente, emulsificante, gelificante, espesante y agente estabilizador. ²²

2.12.5 Aplicaciones en formulación farmacéutica

Se ha usado como un agente adsorbente, está presente en preparaciones de múltiples ingredientes para el tratamiento de diarrea, estreñimiento y obesidad; también se ha utilizado como estabilizador en emulsiones. Experimentalmente, la pectina se ha usado en formulaciones de gel para administración prolongada de ambroxol. Las perlas de gel de pectina han demostrado ser un medio eficaz para controlar la liberación de un medicamento dentro del tracto gastrointestinal. También se ha utilizado como recubrimiento en una matriz biodegradable con un polímero sensible al pH, que retrasa el inicio de la liberación del fármaco en colon. ²²

Se ha investigado el uso de la pectina como matriz en parches transdérmicos para el suministro de cloroquina, y como gelificante en formulaciones para la administración prolongada de paracetamol. También se han investigado y evaluado matrices a base de pectina con diversos grados de esterificación en tabletas orales de liberación controlada. ²²

2.12.6 Propiedades físicas y químicas

Se presenta como un polvo áspero o fino, de color blanco amarillento e inodoro que tiene un sabor mucilaginoso. ²²

Acidez/Alcalinidad: pH 6 – 7

Solubilidad: Soluble en agua, insoluble en etanol (95 %) y otros solventes orgánicos. ²²

En base a la solubilidad, existen dos tipos diferentes de pectinas, pectina soluble en agua y la pectina insoluble en agua; la solubilidad aumenta con la disminución del peso molecular y

aumento en los grupos carboxilo, aunque el pH de la solución, temperatura, naturaleza y concentración del soluto presente tienen un marcado efecto sobre la solubilidad. ²⁶

2.12.7 Estabilidad

Es un material estable y no reactivo; debe ser almacenado en un lugar fresco y seco. ²²

2.12.8 Farmacología

Se usa en formulaciones farmacéuticas orales y productos alimenticios, y generalmente se considera como un material no tóxico y no irritante. Se ha informado una baja toxicidad por vía subcutánea. LD₅₀ (ratón, SC) 6.4 g/kg. ²²

Se ha informado que la pectina ayuda a reducir el colesterol en sangre, el consumo de al menos 6 g/d de pectina es necesario para tener un efecto significativo en la reducción del colesterol. También actúa como una sustancia profiláctica natural contra el envenenamiento con cationes tóxicos. Cuando se inyecta por vía intravenosa, la pectina acorta el tiempo de coagulación, por lo tanto, es útil para controlar hemorragias o sangrado local. ²⁶

Sola o en combinación con otros coloides se ha utilizado ampliamente para tratar enfermedades diarreicas, especialmente en bebés y niños. Reduce la tasa de digestión al inmovilizar los componentes de los alimentos en el intestino, esto da como resultado una menor absorción de los alimentos. El espesor de la capa de pectina influye en la absorción al prohibir el contacto entre la enzima intestinal y la comida, lo que reduce la disponibilidad de este último. Debido a su gran capacidad de retención de agua, la pectina da una sensación de saciedad, reduciendo así el consumo de alimentos. ²⁶

3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Las enfermedades gastrointestinales son una de las primeras causas de consulta médica en México y en el mundo. Por ello, son consideradas como un problema de salud pública a nivel mundial, que afecta a personas de cualquier edad y condición social, aunque los grupos más vulnerables son los niños y los ancianos. ²⁷

Durante la última década, la mortalidad en niños menores de 5 años a nivel global se redujo en 2.6% anualmente, pasando de 9.6 a 7.6 millones de muertes; 17.9% de este descenso se atribuye a la reducción de las muertes por enfermedad diarreica aguda (EDA). No obstante, esta entidad ocasiona 10.5% de las muertes (801 000) en niños menores de 5 años, por lo que conserva el segundo lugar entre las causas de muerte prevenible. ²⁸

Teniendo en cuenta que, en este problema de salud, los grupos más vulnerables son los niños y los ancianos, lo ideal es contar con un tratamiento farmacológico que sea adecuado a este tipo de población, empleando formas farmacéuticas de fácil deglución tal como las suspensiones orales.

Las suspensiones orales tienen varias ventajas como forma de dosificación. Permiten el desarrollo de un producto líquido que contiene una cantidad apropiada del principio activo en un volumen razonable. La resistencia a la hidrólisis y oxidación suele ser mejor en comparación con las soluciones acuosas y es la opción más adecuada para las personas que tienen problemas de deglución. ²⁹

Por otra parte, considerando que en la industria farmacéutica son de los más exigentes durante la fabricación y desarrollo de un producto se pueden presentar situaciones no esperadas que impactan directamente en la calidad del producto. Por tal razón, durante los últimos años la industria farmacéutica ha implementado estrategias que minimizan costos sin impactar la

calidad del producto, las que en conjunto se han consolidado en el concepto de calidad por diseño.

En este contexto, en los Laboratorios Farmacéuticos Zaragoza, de la Facultad de Estudios Superiores Zaragoza (FESZ), se requiere reformular una suspensión de caolín-pectina, ya que la formulación con la que se trabaja actualmente, en el módulo de Tecnología Farmacéutica II, presenta problemas de dispersión de principios activos, formación de grumos y apelmazamiento; lo que impacta directamente en la calidad del producto final. Por lo que se plantea la reformulación, con el propósito de mejorar tanto las características fisicoquímicas de la suspensión como el proceso de fabricación, para que esta suspensión se agregue al acervo de formulaciones con carácter de docencia, cuyo propósito principal es contribuir al proceso enseñanza aprendizaje de la Tecnología Farmacéutica, proporcionándole al alumno la habilidad y destreza para diseñar, formular y fabricar un medicamento que cumpla con la calidad establecida en la normatividad vigente en materia de medicamentos.

4. HIPÓTESIS DE TRABAJO

A través de la reformulación de la suspensión de caolín y pectina, fabricada rutinariamente en el módulo de Tecnología Farmacéutica II, realizando el estudio previo de la caracterización fisicoquímica de las sustancias activas, así como la compatibilidad de estos con otros excipientes, haciendo énfasis en la concentración y tipo del agente viscosante, se obtendrá una nueva formulación para la suspensión de caolín-pectina que cumpla con los atributos de calidad, que las especificaciones oficiales marcan para la forma farmacéutica.

5. OBJETIVOS

OBJETIVO GENERAL

Reformular una formulación de caolín-pectina aplicando diseño de experimentos para obtener una suspensión que presente mejor dispersión de principios activos y que cumpla con los criterios de calidad preestablecidos.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- ✓ Caracterizar las sustancias activas mediante pruebas fisicoquímicas.
- ✓ Determinar la compatibilidad de la sustancia activa y los excipientes mediante estudio de interacción.
- ✓ Desarrollar un diseño experimental que permita proponer diferentes formulaciones modificando el tipo de agente viscosante y su concentración.
- ✓ Demostrar la calidad de la suspensión obtenida con base en las especificaciones establecidas en la monografía oficial correspondiente.

6. MATERIAL Y MÉTODO

6.1 Tipo de estudio

- ✓ Prospectivo.
- ✓ Longitudinal.
- ✓ Descriptivo.
- ✓ Experimental

6.2 Material, equipos y reactivos

Materias primas

Pectina cítrica rápida, grado alimenticio

Caolín, grado farmacéutico

Goma xantana, grado farmacéutico

Benzoato de sodio, grado farmacéutico

Sacarosa, grado alimenticio

Sorbitol al 70 %, grado farmacéutico

Sorbato de potasio, grado farmacéutico

Celulosa microcristalina y carboximetilcelulosa sódica, Vivapur® MCG 611 PCG, JRS Pharma

Celulosa microcristalina y carboximetilcelulosa sódica, Vivapur® MCG 591 PCG, JRS Pharma

Sabor piña, grado farmacéutico

Reactivos y disolventes (Grado analítico)

Agua destilada

Ácido sulfúrico

Hidróxido de amonio

Ácido clorhídrico

Agar soya tripticaseína

Agar Saboraud

Etanol

Hidróxido de sodio

Yodo

Fenolftaleína

Biftalato de potasio

Carbonato de sodio

Acetato de etilo

Ácido fórmico

Ácido acético

Silica gel 60 HF₂₅₄

Carbazol

Etanol anhidro

Oxalato de amonio

Ácido benzoico

Fosfato monobásico de potasio

Material de laboratorio

Vaso de precipitados de 10, 30, 50, 100, 250, 600 y 1000 mL.

Vaso de acero inoxidable de 125, 600, 1000 y 2000 mL.

Matraz Erlenmeyer de 25, 60, 125, 250, 500 y 1000 mL

Matraz volumétrico de 25, 50, 100 mL

Matraz Kjeldahl 100 mL

Matraz Büchner de 1000 mL

Pipeta graduada de 1, 2, 5, 10 mL

Pipeta volumétrica de 1, 2, 5 mL

Probeta de 10, 50, 100, 500 y 1000 mL

Probeta con tapón esmerilado de 50 y 100 mL

Bureta de 25 mL

Vaso Berzelius de 300 mL

Picnómetro para líquidos de 25 mL

Embudo sinterizado

Caja Petri

Tubo de ensayo

Cápsula de porcelana

Desecador

Pesafiltro

Malla manual de acero inoxidable, número 40

Charola con tapa de acero inoxidable

Mechero Fisher

Mechero Bunsen

Tripié

Soporte universal

Pinza de doble presión

Pinza de tres dedos

Anillo de hierro

Tela de asbesto

Pinzas para crisol

Vidrio de reloj

Varilla de vidrio

Espátula de acero inoxidable

Embudo de tallo corto

Equipo de laboratorio

Parrilla de calentamiento con agitación Thermo Scientific

Campana de extracción

Mufla Thermo Scientific

Estufa de calentamiento

Estufa de estabilidad

Lámpara UV

Agitador Caframo

Autoclave

Campana de flujo laminar

Bomba para vacío

Centrífuga

Instrumentos de laboratorio

Termómetro de -10 a 110 °C

Balanza granataria

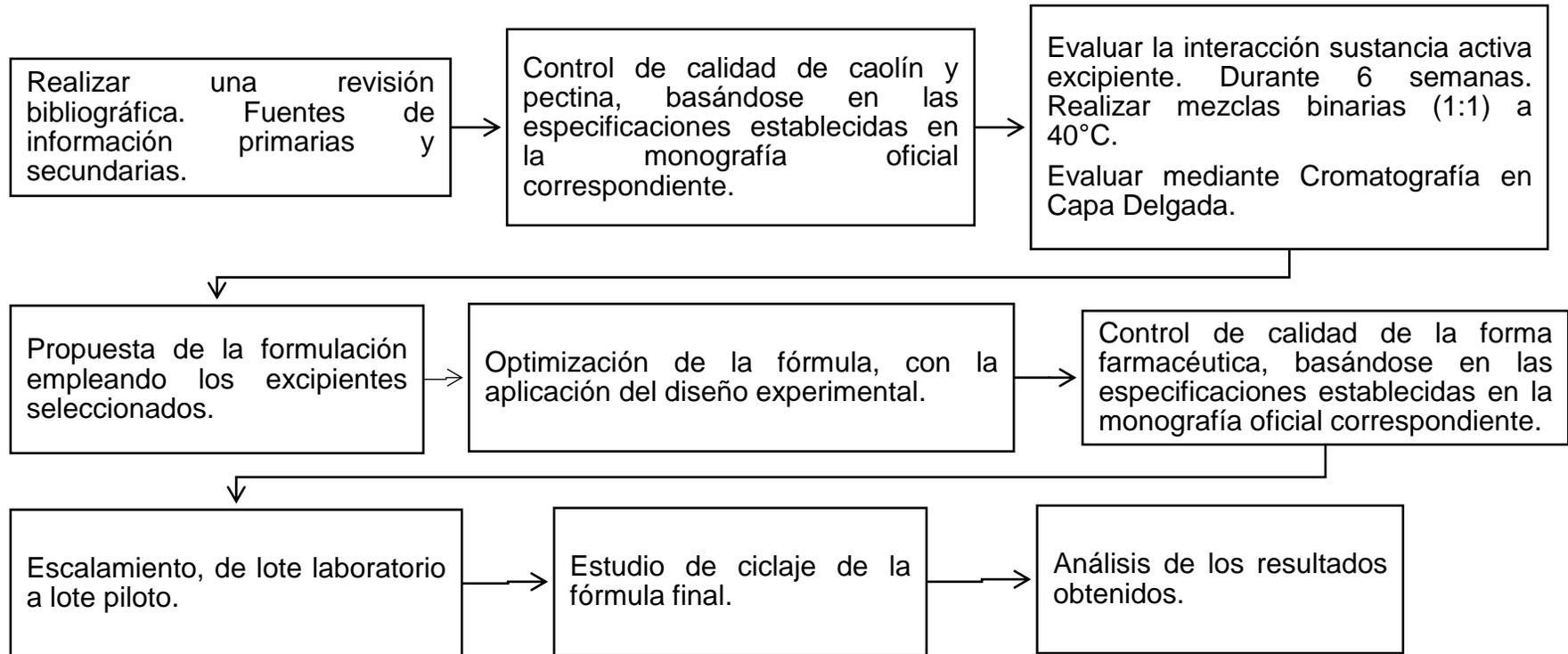
Balanza analítica Mettler Toledo

Potenciómetro HANNA Instruments

Espectrofotómetro Hitachi

Viscosímetro Brookfield Speed

6.3 Metodología de trabajo



6.4 Procedimientos

6.4.1 Control de calidad de caolín.

Monografía tomada de Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos Volumen I. 11^a ed. México: Secretaria de Salud; 2014.

Descripción

Con ayuda de una espátula de acero inoxidable se colocó sobre un vidrio de reloj una muestra de caolín, se colocó sobre un fondo oscuro y se realizó el examen visual registrando color y apariencia.

Solubilidad

Se disolvió una muestra de 1 g de caolín en: 10 mL de agua, 10 mL de ácido clorhídrico al 10%, 10 mL de ácido sulfúrico al 10 %, 10 mL de hidróxido de sodio y 10 mL hidróxido de amonio; durante 30 minutos a 25 °C, con agitación vigorosa durante 30 segundos a intervalos de 5 minutos.

Ensayo de identidad MGA 0511

En una cápsula de porcelana se colocó 1 g de caolín, se adicionaron 10 mL de agua destilada y 5 mL de ácido sulfúrico. Estando en una campana de extracción se evaporó la mezcla hasta sequedad, se continuó el calentamiento hasta que se observaron humos densos de color blanco. La cápsula de porcelana se dejó enfriar y cuidadosamente se agregaron 20 mL de agua destilada, se calentó hasta ebullición, posteriormente se filtró. El filtrado se colocó en un vaso de precipitados de 100 mL, se le adicionaron 5 mL de hidróxido de sodio 1N y se formó un precipitado blanco gelatinoso el cual se solubilizó al adicionar un volumen de 10 mL de hidróxido de sodio 1 N.

Sustancias solubles en ácido

En un matraz Kjeldahl se colocó 1 g de caolín y 20 mL de ácido clorhídrico 3 N, estando en una campana de extracción se realizó la digestión con ayuda de un mechero Bunsen, durante 15 minutos, posteriormente se filtró la solución. En una cápsula de porcelana, se colocaron 10 mL del filtrado y se evaporó a sequedad; posteriormente se colocó en una mufla y se incineró a 600 °C durante 30 minutos. Finalmente, el residuo se pesó.

Carbonato

En un vaso de precipitado de 50 mL se colocó 1 g de caolín, se mezcló con 10 mL de agua y 5 mL de ácido sulfúrico, se observó si se producía efervescencia.

Pérdida por ignición MGA 0670

En un crisol previamente puesto a peso constante, se agregó 1 g de caolín y se colocó en una mufla a 600 °C durante 1 hora. Posteriormente se colocó en un desecador hasta alcanzar temperatura ambiente y se pesó el residuo.

Pérdida por secado MGA 0671

En un pesafiltro de forma baja previamente puesto a peso constante, se agregó 1 g de caolín y se colocó en una estufa de calentamiento a 105 °C durante 1 hora. Posteriormente se colocó en un desecador hasta alcanzar temperatura ambiente y se pesó el residuo.

Límites microbianos MGA 0571

Preparación de medios de cultivo. En matraces Erlenmeyer de 500 mL se prepararon 200 mL de agar soya tripticaseína y 200 mL de Agar Saboraud; adicionalmente en un matraz Erlenmeyer de 125 mL se colocaron 15 mL de solución amortiguadora de fosfatos.

Esterilización. Se preparó el material que se sometería a esterilización, pipetas graduadas de 1 y 5 mL, matraz Erlenmeyer de 25, 60 y 125 mL, probeta de 10 mL. Los medios y el material que se preparó se colocaron en autoclave y se esterilizó a 125 °C, a una presión de 15 lb/in² durante 15 minutos.

Preparación de muestras. Estando en una campana de flujo laminar, se colocó el material esterilizado. En un matraz Erlenmeyer de 25 mL se colocó el caolín y se realizó una dilución 1:10 con la solución amortiguadora de fosfatos. En el caso de bacterias, se colocaron 20 mL de Agar soya tripticaseína a tres cajas Petri, a cada caja se le adicionó 1 mL de la dilución del caolín. Para hongos se colocaron 20 mL de Agar Saboraud a tres cajas Petri, a cada caja se le adicionó 1 mL de la dilución del caolín. Finalmente se incubaron las cajas Petri, para el caso de bacterias las cajas Petri se colocaron en una incubadora a 37°C durante 3-5 días y para hongos a temperatura ambiente 20-25°C durante 5-7 días.

6.4.2 Control de calidad de pectina.

Monografía tomada de Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos Volumen I. 11^a ed. México: Secretaria de Salud; 2014.

Descripción

Con ayuda de una espátula de acero inoxidable se colocó sobre un vidrio de reloj una muestra de pectina, se colocó sobre un fondo blanco y se realizó el examen visual registrando color y apariencia.

Solubilidad

Se disolvió una muestra de 1 g de pectina en: 10 mL de agua, 10 mL de alcohol y en 10 mL de alcohol diluido; durante 30 minutos a 25 °C, con agitación vigorosa durante 30 segundos a intervalos de 5 minutos.

Ensayos de identidad

A. En un baño de agua, se colocó un vaso de precipitados de 30 mL que contenía 9 mL de agua destilada y 1 g de pectina, se dejó sobre el baño de agua hasta solubilizar completamente, posteriormente se agregó agua destilada para completar el volumen perdido por la evaporación. Se dejó enfriar y se obtuvo un gel duro.

B. Se preparó una solución de pectina (1 en 100), y se agregó un volumen igual de etanol, se formó un precipitado gelatinoso.

C. Se preparó una solución de pectina (1 en 100), se colocaron 5 mL de esa solución en un vaso de precipitado de 10 mL y se agregó 1 mL de NaOH 2 N. Se dejó en reposo a temperatura ambiente durante 15 minutos, se formó un gel.

D. Al gel obtenido en el ensayo C, se le agregó HCl 3 N y se agitó, se formó un precipitado voluminoso.

Almidón

Se preparó una solución de pectina al 1 %, se calentó a ebullición, se dejó enfriar y se agregaron dos gotas de SR de yodo y se observó el color que se produce.

Pérdida por secado MGA 0671

Ver procedimiento en página 51.

Límites microbianos MGA 0571

Ver procedimiento en página 51.

Valoración de grupos metoxílicos

En un vaso de precipitados de 250 mL se colocaron 5 g de pectina, una mezcla de 100 mL de alcohol al 60 % con 5 mL de ácido clorhídrico; se agitó durante 10 minutos. Posteriormente se filtró empleando un embudo sinterizado. El filtrado se lavó con 6 porciones, de 15 mL cada una, de la mezcla de alcohol al 60 % y ácido clorhídrico. En una cápsula de porcelana se agregó el filtrado y se colocó en una estufa de calentamiento a 105 °C durante una hora. Posteriormente se colocó en un desecador hasta alcanzar temperatura ambiente y se pesó el residuo. Posteriormente se pesó una décima parte del total del residuo, se colocó en un matraz Erlenmeyer de 250 mL y se humedeció con 2 mL de alcohol. Se agregaron 100 mL de agua libre de CO₂ y se agitó hasta que la pectina se disolviera por completo. Se adicionaron 2 gotas de fenolftaleína y se tituló con SV de NaOH 0.5 N, se anotó el volumen como valoración inicial. Posteriormente se agregaron 20 mL de SV de NaOH 0.5 N se agitó vigorosamente y se dejó en reposo durante 15 minutos; transcurrido el tiempo, se agregaron exactamente 20 mL de SV de HCl 0.5 N y se agitó hasta que el color rosa desapareció. Se agregaron 3 gotas de fenolftaleína y se tituló con SV de NaOH 0.5 N. Se anotó el volumen como valor de saponificación.

Valoración de ácido galacturónico

Se realizaron los cálculos considerando que cada mL de solución de NaOH 0.5 N consumido en la valoración total (valoración inicial más valoración de saponificación, determinadas en valoración de grupos metoxílicos) es equivalente a 97.07 mg de ácido galacturónico.

6.4.3 Interacción sustancia activa-excipientes

En frascos de vidrio de 3 mL con tapón de elastómero se colocaron mezclas binarias (1:1) de 100 mg, las cuales se muestran en el *Cuadro 8*; se sometieron a 2 diferentes condiciones: temperatura de 40°C y luz blanca, durante un periodo de 6 semanas. El monitoreo de compatibilidad se realizó cada 2 semanas, mediante Cromatografía en Capa Delgada, empleando como fase móvil acetato de etilo: ácido fórmico: ácido acético: agua (10:1.1:1.1:2.7), fase estacionaria placas de sílica gel 60 HF₂₅₄; las placas se revelaron con lámpara UV y cámara de yodo.

<i>Cuadro 8. Mezclas binarias realizadas.</i>
Sustancia activa 100 mg – excipiente 100 mg
Pectina – Goma xantana
Pectina – Benzoato de sodio
Pectina – Sacarosa
Pectina – Sorbitol al 70 %
Pectina – Sorbato de potasio
Pectina – Vivapur MCG 611 PCG
Pectina – Vivapur MCG 591 PCG
Pectina – Sabor piña

Se realizó únicamente empleando pectina debido a que el caolín es un material que de acuerdo a sus propiedades fisicoquímicas no es posible monitorearlo mediante cromatografía en capa delgada debido a su poder adsorbente.

6.4.4 Formulación

En los Laboratorios Farmacéuticos Zaragoza, para el módulo de Tecnología Farmacéutica II, se cuenta con una formulación de caolín-pectina suspensión que se muestra en el *Cuadro 9*.

Cuadro 9. Formulación de suspensión caolín-pectina, módulo TF II.

FÓRMULA UNITARIA		
Cada 100 mL contienen:		
Materias primas	Cantidad	Porcentaje en fórmula (%)
Caolín	20.0 g	20
Pectina	1.0 g	1
Helmcel MRC 591	1.3 g	1.3
Benzoato de sodio	0.1 g	0.1
Sacarina sódica	0.12 g	0.12
Sorbitol al 70 %	30.0 g	30
Sorbato de potasio	0.1 g	0.1
Color rojo fresa	0.008 g	0.008
Sabor cereza	0.35 g	0.35
Agua purificada cbp	100 mL	100

Dicha formulación se trabaja actualmente y presenta problemas de dispersión de principios activos, formación de grumos y apelmazamiento; lo que impacta directamente en la calidad del producto final. Por lo tanto, se inicia con la propuesta de la formulación tomando en cuenta los resultados de la interacción sustancia activa-excipiente; proponiendo la nueva formulación que se muestra en el *Cuadro 10*.

Cuadro 10. Formulaciones propuestas.

FÓRMULA UNITARIA		
Cada 100 mL contienen		
Materias primas	Porcentaje en fórmula (%)	
	F1	F2
Pectina	1.0	1.0
Caolín	20.0	20.0
Sorbitol al 70%	30.0	30.0
Benzoato de sodio	0.1	0.1
Sorbato de potasio	0.1	0.1
Sacarosa	0.12	0.12
Vivapur 591	1.0	1.0
Goma xantana	0.2	0.3
Sabor piña	0.35	0.35
Agua cbp	100.0	100.0

Proceso de fabricación a nivel laboratorio:

Las dos formulaciones propuestas se prepararon a escala laboratorio (100 mL); la preparación se realizó de la siguiente manera:

1) En un vaso de 100 mL se colocaron 10 mL de sorbitol, se pesó 1 g de pectina y se adicionó lentamente al vaso que contenía el sorbitol, posteriormente se mezcló manualmente empleando una varilla de vidrio durante 15 minutos hasta obtener una solución homogénea y libre de grumos. (Vaso 1)

2) En un vaso de 100 mL, se colocaron 20 mL de sorbitol y lentamente se adicionaron 20 g de caolín previamente tamizado empleando una malla manual de acero inoxidable del No. 40, se adicionaron 10 mL de agua y posteriormente se mezcló manualmente empleando una varilla de vidrio, hasta obtener una dispersión libre de grumos. (Vaso 2)

3) La dispersión de caolín se agregó lentamente al vaso que contenía la pectina, con agitación constante durante 20 minutos. (Vaso 2 a Vaso 1)

4) En un vaso de precipitados de 100 mL se colocaron 30 mL de agua y 1 g de Vivapur 591, se dejó en reposo durante 15 minutos y posteriormente se mezcló manualmente empleando una varilla de vidrio hasta obtener una solución homogénea y libre de grumos.

Se agregó esta mezcla lentamente al Vaso 1, se mezcló hasta obtener una dispersión homogénea y libre de grumos.

5) En un vaso de precipitados de 30 mL, se colocaron 10 mL de agua y 0.2 g de goma xantana para F1 y 0.3 g de goma xantana para F2, se dejó en reposo durante 15 minutos y posteriormente se mezcló manualmente empleando una varilla de vidrio hasta disolución completa. Se agregó esta mezcla lentamente al Vaso 1, se mezcló hasta obtener una dispersión homogénea y libre de grumos.

6) En un vaso de precipitados de 30 mL se adicionaron 10 mL de agua y 0.1 g de benzoato de sodio, se continuó mezclando y se adicionaron 0.1 g de sorbato de potasio y 0.12 g de sacarosa, se agregó esta mezcla lentamente al Vaso 1, se mezcló manualmente empleando una varilla de vidrio hasta obtener una solución homogénea y libre de grumos.

7) En un vaso de precipitados de 30 mL se adicionaron 10 mL de agua y 0.35 g de sabor piña, se agregó esta mezcla lentamente al Vaso 1, se mezcló manualmente empleando una varilla de vidrio hasta obtener una dispersión homogénea y libre de grumos.

8) Una vez que se agregaron todos los excipientes al Vaso 1, se completó el volumen a 100 mL con agua y se agitó la dispersión final empleando una varilla de vidrio durante 20 minutos.

9) Se realizaron los controles de calidad correspondientes a ambas formulaciones.

Tomando en cuenta los controles de calidad de ambas formulaciones se propusieron cuatro formulaciones (las cuales se muestran en el *Cuadro 15* en el apartado de Resultados), estableciendo un diseño de bloques completos al azar para la optimización de la formulación, junto con un control el cual fue fabricado con la formulación del módulo de Tecnología Farmacéutica II; donde la variable de respuesta fue la viscosidad en cps, (la cual se muestra en el *Cuadro 17* en el apartado de Resultados) investigando el efecto del tipo de viscosante sobre el % de concentración en la formulación de la suspensión. Para las formulaciones propuestas se fijaron dos niveles de concentración 0.2% y 0.15%, el manejo de los agentes viscosantes fue el siguiente:

F1A 0.2% de Goma xantana F1B 0.2% de Goma xantana y 0.7% de Vivapur 591

F2A 0.15% de Goma xantana F2B 0.15% de Goma xantana y 0.7% de Vivapur 591

De las formulaciones propuestas se prepararon lotes por duplicado a escala piloto de 500 mL cada uno, la preparación se realizó de la siguiente manera:

1) En un vaso de acero inoxidable de 1000 mL se colocaron 60 mL de sorbitol, se pesaron 5 g de pectina y se humectó lentamente en el vaso que contenía el sorbitol, posteriormente se mezcló empleando un agitador Caframo y una propela de paleta a una velocidad de 80 rpm; mezclando durante 25 minutos hasta obtener una dispersión homogénea y libre de grumos.

(Vaso 1)

2) En un vaso de acero inoxidable de 600 mL, se colocaron 90 mL de sorbitol y lentamente se adicionaron 100 g de caolín previamente tamizado empleando una malla manual de acero inoxidable del No. 40, se adicionaron 60 mL de agua y posteriormente se mezcló empleando un agitador Caframo y una propela de paleta a una velocidad de 80 rpm; mezclando durante 45 minutos hasta obtener una dispersión homogénea y libre de grumos.

3) La dispersión de caolín se agregó lentamente al Vaso 1 que contenía la pectina, manteniendo la velocidad de agitación de 80 rpm, durante 20 minutos.

4) En vasos de acero inoxidable de 125 mL se colocaron 75 mL de agua y 3.5 g de Vivapur 591, para F1B y F2B, se dejó en reposo durante 15 minutos y posteriormente se mezcló manualmente empleando una varilla de vidrio hasta obtener una dispersión homogénea y libre de grumos.

Se agregó esta mezcla lentamente al Vaso 1, manteniendo la velocidad de agitación de 80 rpm, durante 15 minutos hasta obtener una dispersión homogénea y libre de grumos.

5) En vasos de acero inoxidable de 125 mL, se colocaron 75 mL de agua y 1 g de goma xantana para F1A y F1B, 0.75 g para F2A y F2B, se dejó en reposo durante 15 minutos y posteriormente

se mezcló manualmente empleando una varilla de vidrio hasta obtener una solución homogénea y libre de grumos.

Se agregó esta mezcla lentamente al Vaso 1, manteniendo la velocidad de agitación de 80 rpm, durante 15 minutos hasta obtener una dispersión homogénea y libre de grumos.

6) En un vaso de acero inoxidable de 125 mL se adicionaron 50 mL de agua y 0.5 g de benzoato de sodio, se continuó mezclando y se adicionaron 0.5 g de sorbato de potasio y 0.6 g de sacarosa, se agregó esta mezcla lentamente al Vaso 1, manteniendo la velocidad de agitación de 80 rpm, durante 15 minutos hasta obtener una dispersión homogénea y libre de grumos.

7) En un vaso de acero inoxidable de 125 mL se adicionaron 30 mL de agua y 1.75 g de sabor piña, se agregó esta mezcla lentamente al Vaso 1, se mezcló manteniendo la velocidad de agitación de 80 rpm, durante 10 minutos hasta obtener una dispersión homogénea y libre de grumos.

8) Una vez que se agregaron todos los excipientes al Vaso 1, se completó el volumen a 500 mL con agua y se mezcló manteniendo la velocidad de agitación de 80 rpm, durante 25 minutos hasta obtener la dispersión completa y libre de grumos.

9) Se realizaron los controles de calidad correspondientes para así poder elegir la formulación final.

Realizados los controles de calidad correspondientes a la forma farmacéutica y tomando en cuenta los resultados del diseño estadístico, se seleccionó la formulación final y se prepararon dos lotes a escala piloto (1000 mL), para ser sometidos al estudio de ciclaje.

6.4.5 Control de calidad de la suspensión.

Monografía tomada de Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos Volumen II. 11^a ed.

México: Secretaria de Salud; 2014.

Aspecto

Se mezcló y homogenizó la suspensión, en probetas graduadas de 50 mL con tapón esmerilado, se vació la suspensión y se observó empleando un fondo oscuro, se realizó el examen visual registrando color, olor, presencia de grumos y partículas extrañas.

Volumen de sedimentación

Las probetas que se emplearon para apariencia se dejaron en reposo durante 24 horas. Se verificó si ocurrió una separación entre la fase sólida y la fase líquida, se registró lo observado.

Viscosidad MGA 0951

En un vaso Berzelius de 300 mL se colocaron 250 mL de suspensión previamente agitada, evitando la formación de burbujas. Se armó el viscosímetro Brookfield con la aguja LV 4, ajustando la velocidad a 1.5 rpm. Empleando un gato hidráulico, se acomodó el vaso quedando a una distancia de 1.5 cm de la base. Se encendió el aparato, y se esperó un tiempo de 2 minutos para estabilizar la lectura, se registró la lectura.

pH aparente, MGA 0701

Se calibró el potenciómetro con soluciones buffer de pH 4, 7 y 10, se colocó la suspensión previamente agitada en un vaso de 50 mL y se efectuó la medición del pH.

Ensayos de identidad

A. MGA 0511 Aluminio. Reacción cualitativa para caolín. En una cápsula de porcelana se colocaron 10 mL de la suspensión previamente agitada, se adicionaron 10 mL de agua destilada y 5 mL de ácido sulfúrico. Estando en una campana de extracción se evaporó la mezcla hasta sequedad, se continuó el calentamiento hasta que se observaron humos densos de color blanco. La cápsula de porcelana se dejó enfriar y cuidadosamente se agregaron 20 mL de agua destilada, se calentó hasta ebullición posteriormente se filtró. El filtrado se colocó en un vaso de precipitados de 100 mL, se le adicionaron 5 mL de hidróxido de sodio 1N y se formó un precipitado blanco gelatinoso el cual se solubilizó al adicionar un volumen de 10 mL de hidróxido de sodio 1 N.

B. Reacción cualitativa para pectina. En un tubo de ensayo de 13 x 100 mm, se agregaron 5 mL de la suspensión previamente agitada, se adicionaron 5 mL de agua y se centrifugó durante 5 minutos a 3000 rpm. Se mezcló el sobrenadante con 0.5 mL de etanol. Se formó un precipitado blanco gelatinoso.

Densidad MGA 0251

Se lavó el picnómetro con agua y extrán y se secó perfectamente usando papel absorbente, se manipuló con guantes. Se ensambló y se pesó vacío el picnómetro en una balanza analítica, registrando el peso hasta la cuarta cifra decimal. Se llenó con agua previamente hervida y enfriada a 25 °C, se ensambló dejando que el exceso de agua saliera por el tubo capilar. Se ajustó el sistema a 25 °C verificando el volumen del tubo capilar. Se secó perfectamente y se pesó registrando el peso hasta la cuarta cifra decimal. Se calculó la masa del agua contenida en el picnómetro, empleando la siguiente fórmula:

$$C = B - A$$

Donde:

C = Masa del agua en gramos.

B = Masa del picnómetro lleno con agua en gramos.

A = Masa del picnómetro vacío en gramos.

El picnómetro se llenó con la suspensión previamente agitada y enfriada a 25 °C, se ensambló dejando que el exceso de suspensión saliera por el tubo capilar. Se ajustó el sistema a 25 °C verificando el volumen del tubo capilar. Se secó perfectamente y se pesó registrando el peso hasta la cuarta cifra decimal. Se calculó la masa de la muestra. La densidad relativa de la muestra se calculó, empleando la siguiente fórmula:

$$DR = D / C$$

Donde:

DR = Densidad relativa de la muestra.

D = Masa de la muestra en gramos.

C = Masa del agua en gramos.

Límites microbianos MGA 0571

Preparación de medios de cultivo. En matraces Erlenmeyer de 500 mL se prepararon 500 mL de Agar soya tripticaseína y 500 mL de Agar Saboraud; adicionalmente en un matraz Erlenmeyer de 125 mL se colocaron 50 mL de solución amortiguadora de fosfatos.

Esterilización. Se preparó el material que se sometería a esterilización, pipetas graduadas de 1 y 5 mL, matraz Erlenmeyer de 25, 60 y 125 mL, probeta de 10 mL. Los medios y el material que se preparó se colocaron en autoclave y se esterilizó a 125 °C, a una presión de 15 lb/in² durante 15 minutos.

Preparación de muestras. Estando en una campana de flujo laminar, se colocó el material esterilizado. En un matraz Erlenmeyer de 25 mL se colocó la suspensión y se realizó una dilución 1:10 con la solución amortiguadora de fosfatos. En el caso de bacterias, se colocaron 20 mL de Agar soya tripticaseína a tres cajas Petri, a cada caja se le adicionó 1 mL de la dilución de la suspensión. Para hongos se colocaron 20 mL de Agar Sabouraud a tres cajas Petri, a cada caja se le adicionó 1 mL de la dilución de la suspensión. Finalmente se incubaron las cajas Petri, para el caso de bacterias las cajas Petri se colocaron en una incubadora a 37°C durante 3-5 días y para hongos a temperatura 20-25°C durante 5-7 días.

Valoración de caolín

En una cápsula de porcelana previamente puesta a peso constante se colocaron 9.5 mL de la suspensión previamente agitada. Se evaporó a sequedad en un baño de vapor y se incineró en una mufla a 600 °C durante 1 hora. Posteriormente se colocó en un desecador hasta alcanzar temperatura ambiente y se pesó el residuo que representó el caolín deshidratado. Se realizaron los cálculos considerando que cada miligramo de caolín deshidratado equivale a 1.0849 mg de caolín hidratado.

Valoración de pectina MGA 0361

Reactivo de carbazol. Se pesaron 125 mg de carbazol y se colocaron en un matraz volumétrico de 100 mL, se disolvió en etanol anhidro y se mezcló.

Preparación de referencia. Se pesaron 45 mg de pectina y se colocaron en un matraz de 25 mL, se disolvió y se llevó al aforo con oxalato de amonio al 0.5 % en solución de hidróxido de sodio 0.05 N. Se tomó 1 mL de esta solución y se colocó en un matraz volumétrico de 100 mL, llevando al aforo con una solución saturada de ácido benzoico. Esta solución contiene 18 µg/mL.

Preparación de la muestra. En un matraz Erlenmeyer de 125 mL se colocaron 5 mL de la suspensión previamente agitada, se agregaron 60 mL de la solución de oxalato de amonio al 0.5 % en solución de hidróxido de sodio 0.05 N y se mezcló. Se colocó el matraz Erlenmeyer en un baño de agua a 75 °C durante 1 hora, agitando ocasionalmente. Transcurrido este tiempo, se enfrió rápidamente en agua corriente y posteriormente se transfirió a un matraz volumétrico de 100 mL llevando al aforo con la solución de oxalato de amonio al 0.5 % en solución de hidróxido de sodio 0.05 N y se mezcló. En un tubo de ensayo de 13 x 100 mm se centrifugó a intervalos de 5 minutos a 3000 rpm, hasta que la solución quedó transparente. De la solución transparente se tomaron 2 mL, se pasaron a un vaso de precipitados de 50 mL, se adicionaron 30 mL de etanol, separando el etanol por centrifugación, se desechó el sobrenadante y al precipitado se le agregaron nuevamente 30 mL de etanol y una vez más se centrifugó. Se volvió a eliminar el sobrenadante y el precipitado se pasó a un matraz volumétrico de 50 mL, empleando la solución saturada de ácido benzoico, se llevó al aforo y se mezcló.

Procedimiento. En un baño de hielo picado con etanol y cloruro de sodio, se colocaron dos tubos de ensayo de 18 x 150 mm, estando en una campana de extracción, a cada tubo se le adicionaron lentamente 5 mL de ácido sulfúrico concentrado, se dejó enfriar. A uno de los tubos se agregó lentamente con una pipeta volumétrica 1 mL de la preparación de la muestra y al tubo restante se le agregó con una pipeta volumétrica 1 mL de la preparación de referencia, mezclando ambos tubos cuidadosamente empleando una varilla de vidrio sin sacar los tubos del baño frío, cuidando que la temperatura de la mezcla no sobrepase la temperatura ambiente se sacaron los tubos del baño frío y se colocaron en un baño de agua hirviendo durante 10 minutos. Se enfriaron y a cada tubo se le adicionaron 0.2 mL del reactivo de carbazol, se

calentaron en un baño de agua hirviendo durante 15 minutos y se enfriaron a temperatura ambiente.

Preparación del control positivo. En un matraz volumétrico de 50 mL se agregó con una pipeta volumétrica 1 mL de la preparación de la muestra, 2 mL de la solución de la solución de oxalato de amonio al 0.5 % en solución de hidróxido de sodio 0.05 N, y se llevó al aforo con la solución saturada de ácido benzoico y se mezcló.

Empleando celdas de vidrio, se obtuvo la absorbancia en la región visible de la preparación de la muestra y de la preparación de referencia, a la longitud de onda de 530 nm, ajustando el aparato con el control positivo. Se calcularon los mg de pectina en la porción de la muestra tomada por medio de la siguiente fórmula:

$$2.5 C \left(\frac{A_m}{A_{ref}} \right)$$

Donde:

C = Cantidad por mililitro de pectina en la preparación de referencia.

A_m = Absorbancia obtenida con la preparación de la muestra.

A_{ref} = Absorbancia obtenida con la preparación de referencia.

6.4.6 Estudio de ciclaje

De la formulación seleccionada (F1B) se prepararon dos lotes escala piloto de 1000 mL, se realizaron los controles de calidad de la monografía de la FEUM 11ª ed., y la suspensión se colocó en frascos de vidrio ámbar con capacidad de 500 mL con tapa de rosca de baquelita, se etiquetaron y se colocaron dentro de una caja de cartón, forrada de papel color rosa. Las condiciones a las que se realizó el estudio fueron temperatura ambiente, temperatura de 40 °C empleando una estufa de estabilidad estandarizada a esa temperatura y temperatura de refrigeración de 2 a 8 °C empleando un refrigerador para esta condición. Este estudio se realizó durante un tiempo de 14 días, realizando ciclos de 48 horas, tal como se muestra en la *Figura 5*. Una vez concluido el estudio se realizaron nuevamente todos los controles de calidad correspondientes.

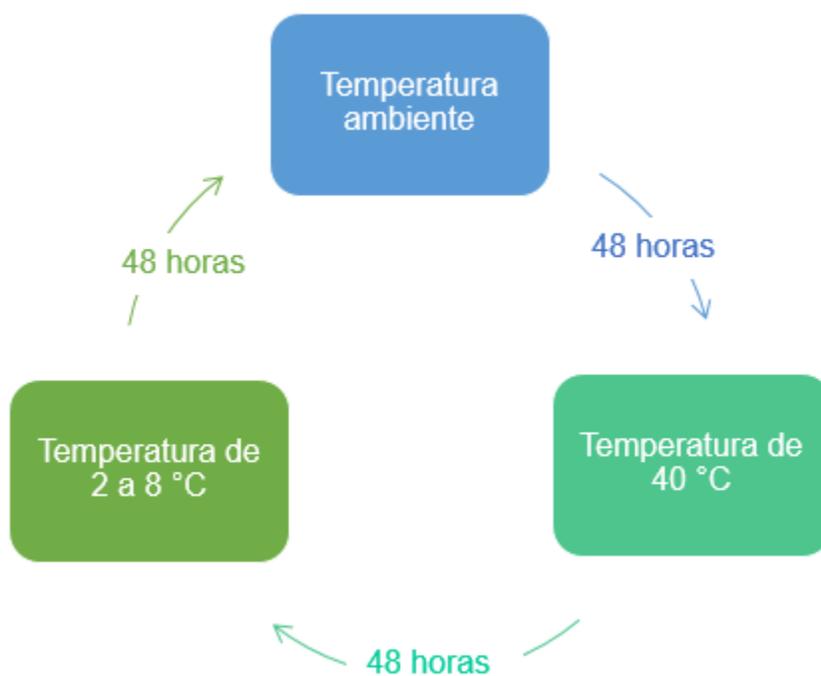


Figura 5. Ciclos realizados durante el estudio de ciclaje.

7. RESULTADOS

7.1 Control de calidad de sustancias activas

*Cuadro 11. Control de calidad de pectina cítrica rápida. **

Análisis	Límite de aceptación	Resultado
Descripción	Polvo fino de color amarillo claro.	Conforme
Solubilidad	Fácilmente soluble en agua, casi insoluble en alcohol y en alcohol diluido.	Conforme
Ensayos de identidad		
A.	Se forma un gel duro al enfriar.	Conforme
B.	Se forma un precipitado gelatinoso.	Conforme
C.	Se forma un gel o semigel.	Conforme
D.	Se forma un precipitado gelatinoso voluminoso, incoloro, el cual por ebullición se vuelve un flóculo blanco.	Conforme
Almidón	No se produce un color azul.	Conforme
Pérdida por secado	No más del 10.0%.	Conforme, 10.0%, n=3, CV 0.25”%
Límites microbianos	Libre de patógenos.	Conforme
Valoración		
Grupos metoxílicos	Contiene no menos del 6.7% de -OCH ₃	Conforme, 8.4%, n=3, CV 1.08%
Ácido galacturónico	Contiene no menos del 74.0% C ₆ H ₁₀ O ₇	Conforme, 74.3%, n=3, CV 0.52%

**Monografía tomada de Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos Volumen I. 11ª ed. México: Secretaría de Salud; 2014.*

*Cuadro 12. Control de calidad de caolín. **

Análisis	Límite de aceptación	Resultado
Descripción	Polvo blanco. Cuando se humedece con agua presenta un color gris.	Conforme
Solubilidad	Casi insoluble en agua, en ácidos diluidos y en soluciones álcalis.	Conforme
Ensayo de identidad	El filtrado da reacción positiva a las pruebas de identidad para aluminio.	Conforme
Sustancias solubles en ácido	No más del 2.0%.	Conforme, 0.5%
Carbonato	No se produce efervescencia.	Conforme
Pérdida por ignición	No más del 15.0%.	Conforme, 11.39% n=3 CV 1.94%
Pérdida por secado	No más del 1.5%.	Conforme, 0.95%, n=3 CV 1.62%
Límites microbianos	La cuenta total de organismos mesófilos aerobios no excede de 1000 <i>UFC/g</i> ; la cuenta total de hongos filamentosos y levaduras no excede de 100 <i>UFC/g</i> . Libre de <i>E. coli</i> .	Conforme

**Monografía tomada de Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos Volumen I. 11ª ed. México: Secretaría de Salud; 2014.*

7.2 Interacción sustancia activa-excipiente

Cuadro 13. Resultados de Cromatografía en capa delgada.

Mezcla binaria (1:1)	Primer muestreo, 15 días				Segundo muestreo, 30 días				Tercer muestreo, 45 días			
	40°C		luz blanca		40 °C		luz blanca		40 °C		luz blanca	
	R _F				R _F				R _F			
	Pectina	mezcla	pectina	mezcla	Pectina	mezcla	pectina	mezcla	pectina	mezcla	pectina	mezcla
pectina + goma xantana	0.83	0.81	0.77	0.79	0.75	0.76	0.78	0.75	0.66	0.65	0.68	0.69
pectina+benzoato de sodio	0.73	0.71	0.74	0.73	0.71	0.70	0.76	0.79	0.71	0.70	0.69	0.70
pectina + sacarosa	0.75	0.75	0.79	0.77	0.67	0.67	0.73	0.75	0.73	0.71	0.66	0.67
pectina + sorbitol	0.74	0.73	0.70	0.72	0.58	0.59	0.75	0.71	0.67	0.67	0.63	0.63
pectina + sorbato de potasio	0.78	0.78	0.72	0.71	0.66	0.64	0.75	0.73	0.63	0.62	0.65	0.64
pectina + Vivapur MCG 611 PCG	0.73	0.75	0.67	0.65	0.64	0.62	0.83	0.82	0.69	0.66	0.66	0.67
pectina + Vivapur MCG 591 PCG	0.78	0.80	0.81	0.83	0.64	0.64	0.70	0.68	0.65	0.66	0.66	0.65
pectina + sabor piña	0.84	0.80	0.81	0.79	0.68	0.59	0.77	0.75	0.70	0.71	0.61	0.60

Tal como se observa en el *Cuadro 13*, ninguno de los excipientes mostró incompatibilidad; además del R_F, las muestras se monitorearon físicamente, en ninguna muestra se observó algún cambio físico.

7.3 Formulación

*Cuadro 14. Control de calidad para formulación F1 y F2. **

Análisis	Límite de aceptación	Resultados	
		F1	F2
Aspecto	Suspensión homogénea de color blanco, con olor a piña, libre de grumos y partículas extrañas.	Conforme	No conforme, presencia de grumos
Volumen de sedimentación	El volumen de sedimentación no es menor del 90%.	Conforme, V _s 100%	Conforme, V _s 100%
pH aparente	Entre 4.0 y 7.5.	Conforme, 5.90, n=3 CV 1.08%	Conforme, 5.87, n=3 CV 0.83%
Densidad	Entre 1.10 y 1.15	No conforme, 1.17, n=3 CV 2.54%	Conforme, 1.15, n= 3 CV 1.83%
Valoración			
Caolín	Contiene no menos del 95% y no más del 105%	Conforme, 100.70%, n=3 CV 0.43%	Conforme, 100.79%, n=3 CV 0.32%
Pectina	Contiene no menos del 90% y no más del 110%	Conforme, 93.12%, n=3 CV 1.71%	Conforme 103.48%, n=3 CV 1.79

**Monografía tomada de Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos Volumen II. 11ª ed. México: Secretaría de Salud; 2014.*

Los resultados mostrados en el *Cuadro 14*, corresponden al control de calidad de las formulaciones propuestas a escala laboratorio, con un tamaño de lote de 100 mL, mostradas en el *Cuadro 10*.

Con base al estudio preliminar de la formulación seleccionada se propusieron las formulaciones mostradas en el *Cuadro 15*.

Cuadro 15. Formulaciones propuestas para diseño experimental.

FÓRMULA UNITARIA				
Cada 100 mL contienen				
Materias primas	Porcentaje en fórmula (%)			
	F1A	F2A	F1B	F2B
Pectina	1.0	1.0	1.0	1.0
Caolín	20.0	20.0	20.0	20.0
Sorbitol al 70%	30.0	30.0	30.0	30.0
Benzoato de sodio	0.1	0.1	0.1	0.1
Sorbato de potasio	0.1	0.1	0.1	0.1
Sacarosa	0.12	0.12	0.12	0.12
Vivapur 591	-	-	0.7	0.7
Goma xantana	0.2	0.15	0.2	0.15
Sabor piña	0.35	0.35	0.35	0.35
Agua CBP	100.0	100.0	100.0	100.0

De cada lote se realizaron los controles de calidad mostrados en el *Cuadro 16*.

Cuadro 16. Control de calidad para formulaciones F1A, F2A, F1B y F2B. *

Análisis	Límite de aceptación	Resultados			
		F1A	F2A	F1B	F2B
Aspecto	Suspensión homogénea de color blanco, con olor a piña, libre de grumos y partículas extrañas.	L1: No conforme, presencia de grumos. L2: No conforme, presencia de grumos.	L1: No conforme, presencia de grumos. L2: No conforme, presencia de grumos.	L1: Conforme L2: Conforme	L1: No conforme, presencia de grumos. L2: No conforme, presencia de grumos.
Volumen de sedimentación	El volumen de sedimentación no es menor del 90%.	L1: Conforme, V _s 99.6% L2: Conforme, V _s 99.6%	L1: Conforme, V _s 99.8% L2: Conforme, V _s 99.8%	L1: Conforme, V _s 100% L2: Conforme, V _s 100%	L1: Conforme, V _s 96% L2: Conforme, V _s 96%
pH aparente	Entre 4.0 y 7.5.	L1: Conforme, 6.24, n=3 CV 1.77% L2: Conforme, 6.13, n=3 CV 0.41%	L1: Conforme, 6.04, n=3 CV 0.33% L2: Conforme, 6.12, n=3 CV 0.16%	L1: Conforme, 5.79, n=3 CV 0.98% L2: Conforme, 5.85, n=3 CV 0.19%	L1: Conforme, 6.36, n=3 CV 0.63% L2: Conforme, 5.26, n=3 CV 1.14%
Densidad	Entre 1.10 y 1.15	L1: No conforme, 1.19, n=3 CV 0.52% L2: No conforme, 1.22, n= 3 CV 0.81%	L1: No conforme, 1.23, n=3 CV 1.18% L2: No conforme, 1.23, n=3 CV 0.83%	L1: No conforme, 1.23, n=3 CV 0.21% L2: No conforme, 1.21, n=3 CV 0.38%	L1: No conforme, 1.24, n=3 CV 0.11% L2: No conforme, 1.20, n=3 CV 0.28%
Viscosidad	Sin especificar	L1: Conforme, 15000 cps L2: Conforme, 20000 cps	L1: Conforme, 10000cps L2: Conforme, 5000 cps	L1: Conforme, 15000 cps L2: Conforme, 20000 cps	L1: Conforme, 15000 cps L2: Conforme, 15000 cps
Valoración de Pectina	Contiene no menos del 90% y no más del 110%	L1: Conforme, 95.12%, n=3 CV 0.81% L2: Conforme 93.94%, n=3 CV 1.50 %	L1: No conforme 89.34, n=3 CV 1.14% L2: No conforme 85.02%, n=3 CV 0.97%	L1: Conforme,99.36%, n=3 CV 0.22% L2: Conforme 100.38%, n=3 CV 0.79%	L1: No conforme, 85.44%, n=3 CV 0.52% L2: No conforme 86.61%, n=3 CV 0.97

*Monografía tomada de Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos Volumen II. 11ª ed. México: Secretaría de Salud; 2014.

L=lote

Se estableció un diseño de bloques completos al azar para la optimización de la formulación, con un solo factor categórico, donde la variable de respuesta fue la viscosidad en cps; en el *Cuadro 17* se muestran los resultados obtenidos, donde control se refiere a un lote fabricado con la formulación del módulo de Tecnología Farmacéutica II.

Cuadro 17. Resultados de viscosidad.

Formulaciones				
Viscosidad en cps				
Control	F1A	F2A	F1B	F2B
4500	15000	10000	15000	15000
4500	15000	10000	15000	15000
4500	15000	10000	15000	15000
4500	20000	5000	20000	15000
4500	20000	5000	20000	15000
4500	20000	5000	20000	15000

$$\text{Modelo estadístico } Y_{ij} = \mu + B_j + e_{ij}$$

donde μ = la media
 B_j = el efecto de factor
 e_{ij} = el error aleatorio

$$H_0 = \mu_1 = \mu_2 = \mu_3 = \mu_4 = \mu_5$$

$$H_a = \text{no todas las } \mu_j \text{ son iguales}$$

Con los resultados obtenidos se realizó un análisis de varianza, el cual se muestra en el *Cuadro 18*.

Cuadro 18. Análisis de varianza para viscosidad.

Fuente de variación	Suma de Cuadrados	Gl	Cuadrado Medio	Razón-F	Valor-P
EFFECTOS PRINCIPALES					
A: Tipo de agente viscosante	6.75E7	1	6.75E7	36.00	0.0000
B: Bloque (formulación)	8.712E8	4	2.178E8	116.16	0.0000
RESIDUOS	4.5E7	24	1.875E6		
TOTAL (CORREGIDO)	9.837E8	29			

Puesto que los valores-P son menores que 0.05, entonces estos factores tienen un efecto estadísticamente significativo sobre la viscosidad con un 95.0% de nivel de confianza.

En la *Figura 6*, se puede observar que existe una diferencia estadísticamente significativa entre los valores de viscosidad obtenidos en cada formulación.

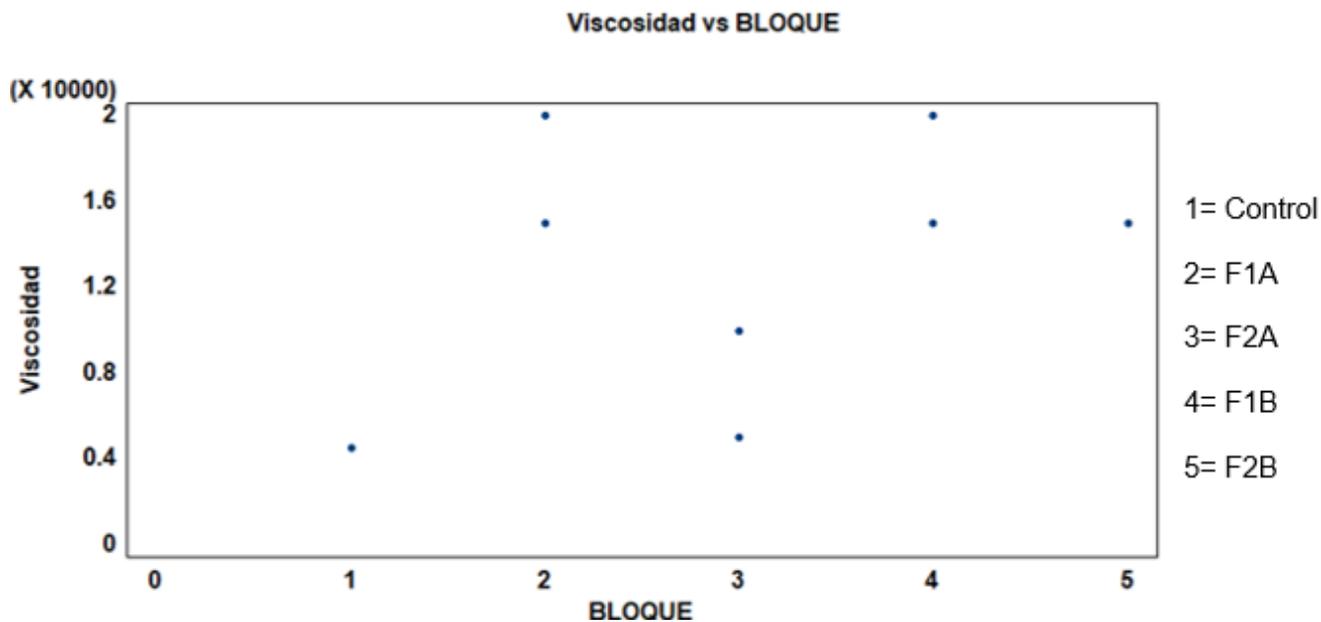


Figura 6. Comparación de medias de viscosidad con un nivel de confianza del 95%.

En función de los resultados mostrados en el *Cuadro 18*, y tomando en cuenta la optimización de la formulación se decidió elegir la formulación F1B como formulación final, la cual se muestra en el *Cuadro 19*; se realizaron dos lotes de 1000 mL que se fabricaron con el proceso descrito en las páginas 59 y 60, se sometieron al estudio de ciclaje. Los resultados del control de calidad de estos antes y después del estudio de ciclaje se presentan en el *Cuadro 20*.

Cuadro 19. Formulación final, F1B.

FÓRMULA UNITARIA	
Cada 100 mL contienen	
Materias primas	Porcentaje en fórmula (%)
Pectina	1.0
Caolín	20.0
Sorbitol al 70%	30.0
Benzoato de sodio	0.1
Sorbato de potasio	0.1
Sacarosa	0.12
Vivapur 591	0.7
Goma xantana	0.2
Sabor piña	0.35
Agua CBP	100.0

7.4 Control de calidad del estudio de ciclaje

Cuadro 20. Control de calidad, estudio de ciclaje. *

Análisis	Límite de aceptación	Resultados	
		Inicio de ciclaje	Fin de ciclaje
Aspecto	Suspensión homogénea de color blanco, con olor a piña, libre de grumos y partículas extrañas.	L1: Conforme L2: Conforme	L1: Conforme L2: Conforme
Volumen de sedimentación	El volumen de sedimentación no es menor del 90%.	L1: Conforme, V_s 100% L2: Conforme, V_s 100%	L1: Conforme, V_s 100% L2: Conforme, V_s 100%
pH aparente	Entre 4.0 y 7.5.	L1: Conforme, 6.51, n=3 CV 0.77% L2: Conforme, 6.19, n=3 CV 0.58%	Conforme, 6.75, n=3 CV 0.57% L2: Conforme, 6.60, n=3 CV 0.23%
Ensayos de identidad	A. Formación de un precipitado blanco. B. Formación de un precipitado gelatinoso.	L1: Conforme A y B L2: Conforme A y B	L1: Conforme A y B L2: Conforme A y B
Densidad	Entre 1.10 y 1.15	L1: No conforme, 1.22, n=3 CV 0.45% L2: No conforme, 1.21, n=3 CV 0.54%	L1: No conforme, 1.23, n= 3 CV 0.46% L2: No conforme, 1.23, n=3 CV 0.27%
Límites microbianos	La muestra no contiene más de 100 UFC/mL de cuenta total microbiana y no más de 10 UFC/mL de hongos filamentosos y levaduras. Libre de patógenos.	L1: Conforme L2: Conforme	L1: Conforme L2: Conforme
Viscosidad	Sin especificar	L1: Conforme, 15000 cps L2: Conforme, 15000 cps	L1: Conforme, 15000 cps L2: Conforme, 15000 cps
Valoración			
Caolín	Contiene no menos del 95% y no más del 105%	L1: Conforme 96.00% n=3 CV 0.40% L2: Conforme 96.12% n=3 CV 0.31%	L1: Conforme 95.74% n=3 CV 0.56% L2: Conforme 95.26% n=3 CV 0.31%
Pectina	Contiene no menos del 90% y no más del 110%	L1: Conforme 95.95% n=3 CV 0.63% L2: Conforme 94.77% n=3 CV 0.59%	L1: Conforme 94.55% n=3 CV 0.79% L2: Conforme 93.48% n=3 CV 0.36%

*Monografía tomada de Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos Volumen II. 11ª ed. México: Secretaría de Salud; 2014.

L=lote.

8. DISCUSIÓN DE RESULTADOS

Inicialmente se realizó el control de calidad de caolín y pectina, basándose en las especificaciones que marcan las monografías de la FEUM 11ª edición, los resultados se pueden observar en los *Cuadros 11 y 12*. En ambos casos, los resultados obtenidos se encuentran conforme a la especificación, por lo que se decidió que eran aptos para su uso en este estudio.

En lo que se refiere a caracterización fisicoquímica únicamente se realizó el estudio de compatibilidad entre sustancia activa y excipiente. Se realizaron mezclas binarias (1:1) empleando la pectina y los excipientes propuestos (las cuales se muestran en el *Cuadro 8* del apartado de Procedimientos); la propuesta de estos excipientes se realizó buscando mejorar las características de calidad del producto final, tales como apariencia y viscosidad. Los resultados obtenidos en este estudio se muestran en el *Cuadro 13*, las mezclas binarias que se realizaron se evaluaron mediante cromatografía en capa delgada empleando el R_F como criterio de pureza y para monitorear si se presenta alguna reacción entre la sustancia activa y el excipiente; también se realizó un monitoreo físico (apariencia); no se encontró interacción entre ningún excipiente y la sustancia activa, tampoco hubo algún cambio físico, por lo que se usaron estos excipientes en las formulaciones propuestas. Se realizó únicamente para pectina debido a que el caolín es un material que de acuerdo con sus características fisicoquímicas no es posible monitorearlo mediante cromatografía en capa delgada debido a su poder adsorbente.

Partiendo de la formulación para una suspensión de caolín-pectina, en los Laboratorios Farmacéuticos Zaragoza, de la Facultad de Estudios Superiores Zaragoza (FESZ), para el módulo de Tecnología Farmacéutica II, que se muestra en el *Cuadro 9*, y considerando que esta presenta problemas de dispersión de principios activos, formación de grumos y

apelmazamiento, inicialmente se propusieron las formulaciones mostradas en el *Cuadro 10*. En estas formulaciones se proponen como agentes viscosantes la goma xantana y el Vivapur 591, como edulcorante sacarosa y como saborizante sabor piña, se decidió omitir el uso de un colorante.

Se eligió el Vivapur 591 MCG, el cual es un excipiente coprocesado que posee propiedades que en conjunto con el proceso permite fabricar un producto con las especificaciones requeridas. En este caso, los problemas de sedimentación y apelmazamiento son abordados por el Vivapur 591 MCG ya que presenta un equilibrio personalizado de propiedades reológicas para garantizar una alta uniformidad de contenido y una excelente estabilidad a largo plazo, sin la necesidad de un aumento excesivo de la viscosidad. Es un compuesto sinérgico que consiste en celulosa microcristalina y carboximetilcelulosa sódica, después de la activación en agua, forma una red tridimensional tipo gel de fibrillas de celulosa insoluble, para que las partículas pueden mantenerse de manera homogénea dentro de la red y evita que sedimenten. Es de comportamiento tixotrópico por lo que da un aspecto homogéneo a la suspensión; un sistema tixotrópico contiene partículas asimétricas que, a través de numerosos puntos de contacto, establece una red tridimensional que confiere cierto grado de rigidez. ^{18, 30}

La decisión de eliminar la sacarina sódica se fundamentó en que es un edulcorante artificial el cual casi desde su descubrimiento, ha sido y sigue siendo el centro de varias controversias con respecto a posibles efectos tóxicos y más recientemente se han centrado en la carcinogenicidad. Sus características organolépticas no son buenas, a pesar de su dulzura presenta un sabor metálico; y aunque no aumenta la ingesta calórica está bien establecido que no puede ser metabolizada por los seres humanos. (O'Donnell y Kearsley 2012). Los efectos secundarios más importantes que se reportan con la sacarina suelen estar relacionados con su estructura química. El más importante es la alergia cruzada. La sensibilización es causada

por una porción pequeña de su molécula, (el grupo paraamino) con gran potencial de alergenidad.^{31, 32, 33}

En el caso del colorante, se decidió eliminar debido a que muchos colorantes se vuelven tóxicos después de un uso prolongado, causando problemas de salud tales como indigestión, anemia, reacciones alérgicas como asma, urticaria, lesiones patológicas en el cerebro, riñón, bazo e hígado; retraso del crecimiento y defectos oculares resultantes en ceguera. (El-Wahab y Moram, 2013) Además, la exposición a dos mezclas de cuatro colores sintéticos más el conservador benzoato de sodio resulta en un aumento de la hiperactividad en niños de entre 3 y 9 años.³⁴

También se tomó en cuenta que el caolín al estar en una alta concentración adsorbe el colorante, observándose que aún con una concentración alta de colorante, el caolín lo adsorbe y se pierde dicha coloración.

En este contexto, y tomando en consideración que los grupos más vulnerables son los niños y los ancianos, en este caso se decidió que lo ideal sería una suspensión farmacéutica libre de sacarina sódica y de un colorante artificial.

Las formulaciones mostradas en el *Cuadro 10* se fabricaron realizando algunas modificaciones necesarias en el proceso de fabricación para así cumplir con los criterios de calidad atribuibles a una suspensión farmacéutica. Se modificó el orden de adición de los excipientes, realizando la humectación tanto de la pectina como del caolín porque después de que se lleva a cabo se consigue una dispersión de aspecto homogéneo libre de grumos; se cambió el número de malla 80 a malla 40 para tamizar el caolín porque este tiende a apelmazarse antes de realizar la humectación y se observó que es importante controlar los tiempos de mezclado durante cada adición de excipientes debido a que se debe permitir que se integren completamente para evitar la formación de grumos. También se debe de considerar la temperatura, ya que la

pectina en solución tiende a gelatinizar a una temperatura menor a 20 °C, por lo que lo recomendable es trabajar a una temperatura de 25 °C. ³⁵

Finalmente, para estas formulaciones propuestas se realizaron los controles de calidad, basándose en las especificaciones que marca la monografía de la FEUM 11^a edición, mostrados en el *Cuadro 14*, observando que en las pruebas realizadas se obtuvieron resultados conforme a la especificación para F1, sin embargo, en el caso de F2 se obtuvo un resultado no conforme en aspecto, debido a que había presencia de grumos; por lo que la formulación F2 se descartó.

En el caso de la valoración de la suspensión, esta se realiza en dos fases; es decir, se evalúa por una parte el caolín y por otra la pectina. Para el caso particular de la pectina se debe de tener especial cuidado para el manejo de las muestras, para asegurar que el reactivo carbazol forme el complejo esperado, por lo que es importante cuidar los tiempos de calentamiento y enfriamiento que se indican en la monografía correspondiente.

Tomando en cuenta el estudio preliminar de la formulación, se propusieron cuatro formulaciones en las cuales el agente viscosante se manejó de la siguiente manera:

F1A 0.2% de Goma xantana F1B 0.2% de Goma xantana y 0.7% de Vivapur 591

F2A 0.15% de Goma xantana F2B 0.15% de Goma xantana y 0.7% de Vivapur 591

de las cuales se prepararon lotes de 500 mL. Cada lote se fabricó por duplicado, manufacturando un lote a la vez; posteriormente se realizaron los controles de calidad basándose en las especificaciones que marca la monografía de la FEUM 11^a edición, mostrados en el *Cuadro 16*, sin embargo; para la elección de la fórmula final la decisión se realizó considerando principalmente el parámetro de viscosidad.

La viscosidad en una suspensión es un parámetro crítico; el uso del agente viscosante reduce la velocidad de sedimentación de las partículas dispersas; este valor es de suma importancia

en lo que se refiere a la tixotropía debido a que es una propiedad deseable en este sistema farmacéutico para que las partículas se mantengan dispersas, con respecto a la estabilidad de la suspensión, existe una relación entre el grado de tixotropía y la velocidad de sedimentación; cuanto mayor es la tixotropía, menor es la tasa de sedimentación. ¹⁸

Para la optimización de la formulación de la suspensión se estableció un diseño de bloques completos al azar, el cual se muestra en el *Cuadro 17*, donde se modificó la concentración y el tipo del agente viscosante, se realizó el análisis estadístico mediante un análisis de varianza que se muestra en el *Cuadro 18* para saber la influencia del agente viscosante sobre la viscosidad. Se pudo observar que hay un efecto significativo; es decir, puesto que los 2 valores-P (0.0000) son menores que 0.05, estos factores tienen un efecto estadísticamente significativo sobre la viscosidad con un 95.0% de nivel de confianza, ($\alpha=0.5\%$), rechazando la H_0 por lo que existe un efecto significativo en la viscosidad de la suspensión que depende de la concentración y tipo de agente viscosante. Sin embargo, como formulación final se eligió F1B, ya que la formulación F1A presentaba grumos.

De la formulación final F1B, que se muestra en el *Cuadro 19*, se fabricaron dos lotes independientes de 1000 mL cada uno para realizar el estudio de ciclaje con el objetivo de realizar un análisis de las propiedades físicas del producto final, se realizaron los controles de calidad basándose en las especificaciones que marca la monografía de la FEUM 11ª edición, se llevaron a cabo antes y después del ciclaje, los resultados se muestran en el *Cuadro 20*. Se puede observar que los resultados de las pruebas se encuentran dentro de especificación; es decir, al término de los 15 días que duró este estudio no hubo cambios en propiedades básicas como pH, viscosidad, apariencia, valoración, límites microbianos, volumen de sedimentación y redispersabilidad; lo cuales son parámetros críticos de calidad en una suspensión farmacéutica.

9. CONCLUSIÓN

Se reformuló la formulación para la suspensión de caolín y pectina, eliminando los problemas de apariencia tales como la formación de grumos y apelmazamiento; cumpliendo con los parámetros críticos de calidad inherentes a la forma farmacéutica.

En el marco del contexto de calidad por diseño aplicado a la optimización de una formulación de caolín-pectina, a través de un diseño experimental de bloques al azar se concluye que la formulación obtenida cumple con los criterios de calidad establecidos en la monografía de la FEUM 11^a edición.

10. SUGERENCIAS

Se recomienda realizar los estudios de estabilidad de acuerdo con la NOM-073-SSA1-2015, Estabilidad de fármacos y medicamentos, así como de remedios herbolarios., determinando que material de envase es el correcto para realizar el acondicionamiento porque es importante considerar los efectos de la variación de la temperatura particularmente si es apropiado para las condiciones de envío y almacenamiento del producto farmacéutico.

Se recomienda diseñar y validar un método analítico diferente al de la FEUM 11ª edición, para cuantificar a la pectina en la suspensión; empleando como referencia ácido galacturónico, debido a que esta fracción en la molécula de la pectina es la que se cuantifica.

11. REFERENCIAS

1. Singh J., Vohora D. Pharmaceutical Medicine and Translational Clinical Research. [Internet]. India: Academic Press; 2017. [actualizado 03 noviembre 2017; consultado 26 enero 2018]. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9780128021033000031>
2. Saldívar-González F., Prieto-Martínez F. & Medina-Franco J. Descubrimiento y desarrollo de fármacos: un enfoque computacional. Educación química [Revista en internet] enero 2017 [Consultado 01 marzo 2018]; 28:51-58. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0187893X16300301#fig0005>
3. Gibson M. Pharmaceutical Preformulation and Formulation: A practical guide from candidate drug selection to commercial dosage form. 2nd ed. USA: Informa Healthcare; 2009.
4. Banker G., Rhodes C. Modern Pharmaceutics. 4th ed. USA: Marcel Dekker; 2002.
5. Aulton M. Farmacia: la ciencia del diseño de las formas farmacéuticas. 2^a ed. España: ELSEVIER; 2004.
6. International Conference on Harmonization of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use. ICH Harmonised Tripartite Guideline. Pharmaceutical Development Q8(R2); 2009.
7. Siew A. Designing Optimized Formulations. Pharmaceutical Technology [Revista en internet] abril 2017 [Consultado 10 febrero 2018]; 41:16-21. Disponible en: <http://www.pharmtech.com/designing-optimized-formulations>
8. Djuris J. Computer-Aided Applications in Pharmaceutical Technology. [Internet]. USA: Woodhead Publishing; 2013. [actualizado 27 marzo 2014; consultado 26 enero 2018]. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9781907568275500019>

9. Osborne W. D. Impact of quality by design on topical product excipient suppliers Part I: a drug manufacturer's perspective. *Pharmaceutical Technology* [Revista en internet] 2016 [Consultado 23 agosto 2017]; 40(10):38-43. Disponible en: <http://www.pharmtech.com/impact-quality-design-topical-product-excipient-suppliers-part-i-drug-manufacturers-perspective>
10. Gutiérrez P. H., de la Vara S. R. Análisis y diseño de experimentos. 2ª ed. México: McGraw-Hill; 2008.
11. Montgomery C.D. Diseño y análisis de experimentos. 2ª ed. México: Limusa; 2004.
12. Snee R. Speeding Up Formulation Development. *Pharmaceutical Technology* [Revista en internet] septiembre 2017 [Consultado 26 febrero 2018]; 41(9):4-11. Disponible en: <http://www.pharmtech.com/speeding-formulation-development?pageID=1>
13. Comisión Permanente de la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos. Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos Volumen I. 11ª ed. México: Secretaria de Salud; 2014.
14. Allen V. L., Popovich G. N. & Ansel C. H. *Pharmaceutical dosage forms and drug delivery systems*. 9th ed. USA: Lippincott Williams & Wilkins; 2011.
15. Kulshershta A., Singh O. & Wall G. *Pharmaceutical Suspensions. From Formulation Development to Manufacturing*. USA: Springer; 2010.
16. Hernández A. *Farmacología general: una guía de estudio*. México: McGraw-Hill; 2014.
17. Mahato I.R., Narang S.A. *Pharmaceutical dosage forms and drug delivery*. 2nd ed. USA: CRC Press; 2012.
18. Martin A. *Physical pharmacy. Physical chemical principles in the pharmaceutical sciences*. 4th ed. USA: Lea & Febiger; 1993.

19. Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research. Guidance for Industry: Stability Testing of Drug Substances and Drug Products, Draft, June 1998.
20. Marriott F.J., Wilson A.K. & Langley A.C. Pharmaceutical compounding and dispensing. USA: Pharmaceutical press; 2006.
21. Vila J.J.L. Tecnología farmacéutica Vol. I. Aspectos fundamentales de los sistemas farmacéuticos y operaciones básicas. Madrid: Síntesis, 2001.
22. Rowe R., Sheskey P. & Quinn M. Handbook of Pharmaceutical Excipients. 6th ed. USA: Pharmaceutical Press; 2009.
23. Dukes M., Aronson J. Meyler's Side Effects of Drugs. The International Encyclopedia of Adverse Drugs Reactions and Interactions. 15th ed. [Internet]. USA: ELSEVIER; 2006. [actualizado 13 octubre 2006; consultado 26 enero 2018]. Disponible en:
<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B044451005200588X>
24. Higareda A., Salazar J. & Ramos G. Caracterización de la pectina del tejocote. Revista Chapingo. Serie Horticultura. [Revista en internet] septiembre 2015 [Consultado noviembre 2017]; 1(4):47-52. Disponible en:
https://chapingo.mx/revistas/horticultura/contenido.php?id_articulo=1997&id_revistas=1&id_revista_numero=202
25. Willats W., Knox J. & Mikkelsen J. Pectin: new insights into an old polymer are starting to gel. Trends in Food Science & Technology [Revista en internet] marzo 2006 [Consultado 26 febrero 2018]; 17(3):97-104. Disponible en:
<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0924224405002517>

26. Thakur B., Singh R. & Handa A. Chemistry and uses of pectin. *Journal Critical Reviews in Food Science and Nutrition*. [Revista en internet] septiembre 2009 [Consultado 27 febrero 2018]; 37(1):47-73. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9067088>
27. Hernández C.C., Aguilera A.M.G. & Castro E. G. Situación de las enfermedades gastrointestinales en México. *Enfermedades infecciosas y microbiología* [Revista en internet] 2011 [Consultado 23 agosto 2017]; 31(4): 137-151. Disponible en: <http://www.cmuch.mx/plataforma/lecturas/farmareha/Enfermedades%20gastrointestinales%20en%20M%E9xico.pdf>
28. Ferreira-Guerrero E., Mongua-Rodríguez N. & Díaz-Ortega J. et al. Diarreas agudas y prácticas de alimentación en niños menores de cinco años en México. *Salud Pública de México* [Revista en internet] 2013 [Consultado 23 agosto 2017]; 55: 5314-5322. Disponible en: <http://www.scielo.org.mx/pdf/spm/v55s2/v55s2a31.pdf>
29. Florence T. A., Siepmann J. *Modern Pharmaceutics Vol. 1 Basic principles and systems*. 5th ed. USA: Informa healthcare; 2009.
30. JRS Pharma. Vivapur® MCG [Internet] 2018 [Consultado 10 octubre 2018]. Disponible en: https://www.jrspharma.com/pharma_en/products-services/excipients/thickeners/vivapur-mcg.php
31. Ellwein B., Cohen M. The health risks of saccharin revisited. *Critical reviews in toxicology*. [Revista en internet] 01 mayo 2015 [Consultado 08 abril 2018]; 1990;20(5):311-26. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2202324>
32. Jiang J., Qi L. & Wei Q. Effects of daily exposure to saccharin sodium and rebaudioside. A on the ovarian cycle and steroidogenesis in rats. *Reproductive toxicology*. [Revista en internet]

17 diciembre 2017 [Consultado 08 abril 2018]; 76: 311-26. Disponible en:
<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0890623817306354>

33. O'Donnell K., Kearsley M. Sweeteners and Sugar Alternatives in Food Technology. 2nd ed.
USA:John Wiley & Sons; 2012.

34. El-Wahab H., Moram G. Toxic effects of some synthetic food colorants and/or flavors
additives on male rats. Toxicology and Industrial Health. [Revista en internet] 01 marzo 2013
[Consultado 08 abril 2018]; 29(2):224-232. Disponible en:
<http://journals.sagepub.com/doi/10.1177/0748233711433935>

35. Navarro G., Navarro S. Sustancias pécticas: química y aplicaciones. Madrid: Secretariado
de publicaciones, Universidad de Murcia; 1985.